



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROLOGIA
MESTRADO EM NEUROLOGIA

JOÃO SÉRGIO IGNÁCIO HORA

**ESTUDO DA PREVALÊNCIA DE SÍNDROMES NEUROLÓGICAS EM
POPULAÇÃO DE PACIENTES PORTADORES DE
SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMÁRIA**

RIO DE JANEIRO
2009

JOÃO SÉRGIO IGNÁCIO HORA

**ESTUDO DA PREVALÊNCIA DE SÍNDROMES NEUROLÓGICAS EM
POPULAÇÃO DE PACIENTES PORTADORES DE
SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMÁRIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Cecília da
Fonseca Salgado

RIO DE JANEIRO
2009

616.8
H811e

Hora, João Sérgio Ignácio,
Estudo da prevalência de síndromes neurológicas em população de pacientes portadores de síndrome de Sjögren primária. / João Sérgio Ignácio Hora - Rio de Janeiro, 2009.

108 f.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria Cecília da Fonseca Salgado.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Mestrado em Neurologia, 2009.

1. Síndrome de Sjögren. 2. Neuropatia. 3. Distúrbios cognitivos. 4. Distúrbios neuropsiquiátricos. 5. Eletroneuromiografia. I. Salgado, Maria Cecília da Fonseca. II. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. III. Título.

JOÃO SÉRGIO IGNÁCIO HORA

**ESTUDO DA PREVALÊNCIA DE SÍNDROMES NEUROLÓGICAS EM
POPULAÇÃO DE PACIENTES PORTADORES DE
SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMÁRIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Aprovado em: ___/___/___.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Maria Cecília da Fonseca Salgado
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Prof. Dr. Adilson José de Almeida
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Prof^a. Dr^a. Marcia Waddington Cruz
Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me proporcionado condições de enfrentar as dificuldades durante toda a minha caminhada.

Aos nossos pacientes pela compreensão e contribuição, permitindo a realização desta dissertação.

Aos meus familiares pela paciência, estímulo e carinho em todas as etapas deste estudo.

A Prof^ª. Dr^ª. Regina Maria Papais Alvarenga pela oportunidade, confiança e apoio em todos os momentos do Curso.

A minha orientadora Prof^ª. Dr^ª. Maria Cecília da Fonseca Salgado pela amizade, oportunidade, incentivo e ensinamentos, possibilitando a conclusão desta pesquisa.

Ao Corpo Docente do Curso de Mestrado em Neurologia da UNIRIO, pela dedicação na transmissão dos ensinamentos.

Aos secretários do Curso de Mestrado em Neurologia, Luiz Eduardo da Cruz Veiga e Heleine Norman Clemente pela atenção e presteza.

A Dr^ª Cláudia Vasconcelos, Dr. Gutemberg Augusto da Cruz Santos, Dr^ª. Dora-Neide Rodrigues Cerqueira, Dr. Sílvio Pessanha Neto, Dr. Luiz Carlos Pinto, Dr. Paulo Alberto Nucera e Dr. Nelson Kagorara pela prestimosa contribuição e incentivo, proporcionando a realização deste estudo.

Aos médicos e amigos da Reumatologia do HUGG, Dr. João Luiz Pereira Vaz e Dr^ª. Adriana Marques da Silva, e aos pós-graduandos do serviço pelo carinho, incentivo, apoio e troca de conhecimentos.

RESUMO

Introdução: As manifestações neurológicas tanto do sistema nervoso periférico (SNP) e principalmente do sistema nervoso central (SNC) permanecem como assunto de muitas controvérsias na síndrome de Sjögren primária (SSp). Existem poucos estudos controlados, com pequenas casuísticas e com critérios de diagnóstico carentes de rigidez e de uniformização, mesmo na literatura médica mundial. O exame clínico neurológico realizado por especialista e a eletroneuromiografia (ENMG) são valiosos instrumentos para o diagnóstico do envolvimento neurológico nesta enfermidade. O perfil cognitivo e as manifestações psiquiátricas da SSp na população brasileira é assunto pouco estudado e o Questionário de Saúde Geral (QSG) de Goldberg representa um eficaz auxiliar no rastreamento dessas anormalidades. **Objetivos:** O objetivo deste estudo é relatar a prevalência de manifestações neurológicas através de exame clínico neurológico e de ENMG e avaliar a frequência de fatores alterados após aplicação do QSG de Goldberg em pacientes portadores de SSp. **Desenho do Estudo:** Estudo observacional e transversal. **Pacientes e métodos:** Foram avaliados 32 pacientes com SSp através de exame clínico neurológico e ENMG, e administrado o QSG de Goldberg em 29 pacientes deste mesmo grupo. **Resultados:** Ao exame físico foram observadas principalmente queixas referentes á dificuldade de deglutir em 71,88% das pacientes, déficit de atenção e memória em 43,75%, alteração do humor em 40,63%, parestesia em membros superiores e inferiores em 31,25%, alteração de sensibilidade vibratória em 25% e de sensibilidade tátil e dolorosa em 21,87%. Neuropatia periférica ocorreu em 62,5% das pacientes. A Síndrome do Túnel do Carpo (STC) foi a neuropatia periférica mais detectada á ENMG, em 46,88% das pacientes, seguida de mononeuropatia sensitiva em 9,38% e sensitivomotora em 9,38%. O QSG de Goldberg evidenciou indícios psicossomáticos em 34,49%, das pacientes avaliadas, de desconfiança no próprio desempenho em 34,49%, de distúrbios do sono em 31,35%, de desejo de morte em 20,69% e de stress psíquico em 13,79%. Indícios de comprometimento na saúde geral foram constatados em 31,35% das pacientes. **Conclusões:** As manifestações neurológicas do SNP foram principalmente do tipo compressiva (STC). A ENMG é o instrumento de escolha para a investigação das neuropatias periféricas, sensibiliza o exame clínico neurológico que deve ser realizado por especialista. O QSG de Goldberg é um instrumento importante na identificação de pacientes com indícios de distúrbio psiquiátrico. Indícios de alterações psicossomáticas e de desconfiança no próprio desempenho foram os fatores mais freqüentes observados.

Palavras-chave: Síndrome de Sjögren. Neuropatia. Distúrbios cognitivos. Distúrbios neuropsiquiátricos. Eletroneuromiografia.

ABSTRACT

Introduction: The neurological manifestations of both the peripheral nervous system (SNP) and especially the central nervous system (CNS) remain the subject of many controversies in primary Sjögren's syndrome (PSS). There are few controlled studies with small samples and poor diagnostic criteria of rigidity and uniformity, even in medical literature worldwide. The clinical neurological examination performed by expert and electroneuromyography (ENM) are valuable tools for diagnosing the disease. The cognitive profile and the psychiatric manifestations of PSS in Brazilian population is subject little studied and General Health Questionnaire (GHQ) of Goldberg is an effective help in tracking these abnormalities. **Objectives:** The objective this study is to report the prevalence of neurological manifestations by clinical neurological examination and ENM and evaluate the frequency of factors changed after implementation of Goldberg's GHQ in PSS' patients. **Study design:** An observational and cross study. **Patients and methods:** We evaluated 32 patients with PSS through ENM and neurological examination, and administered the Goldberg's GHQ in the 29 patients in that group. **Results:** On clinical evaluation were observed mainly complaints concerning the difficulty of swallowing in 71.88% of patients, lack of attention and memory in 43.75%, change of mood in 40.63%, paresthesia in upper and lower limbs in 31.25%, reduced vibratory sensibility in 25%, and reduced tactile and painful sensibility in 21.87%. Peripheral neuropathy occurred in 62.5% of patients. The Carpal Syndrome Tunel (CTS) was detected through ENM in 46.88% of patients, followed by sensory mononeuropathy in 9.38% and motorsensory neuropathy at 9.38%. The Goldberg's GHQ showed evidence of psychosomatic changes in 34.49% of assessed patients, mistrust of the own performance in 34.49% of sleep disorders in 31.35%, desire of death in 20.69% and stress psychic in 13.79%. Evidence of impairment in general health were observed in 31.35% of patients. **Conclusions:** Compressive type (CTS) represented the majority of PNS impairment. The ENM is the tool of choice for the investigation of peripheral neuropathies, sensitizes the clinical neurological examination to be performed by specialist. The Goldberg's GHQ is an important tool in identifying patients with evidence of psychiatric disorder. Evidence of psychosomatic changes and mistrust in the own performance were the factors most frequently observed.

Key words: Sjögren's syndrome. Neuropathy. Cognitive disorders. Neuropsychiatric disorders. Electroneuromyography.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1	Critérios Europeus modificados pelo Consenso Americano-Europeu (VITALI et al., 2002)	25
Gráfico 1	Achados eletroneuromiográficos de 32 pacientes com SSp, atendidas no Setor de Reumatologia do HUGG	54
Gráfico 2	Aplicação do Questionário de Saúde Geral de Goldberg em 29 pacientes com SSp, atendidas no Setor de Reumatologia do HUGG ..	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Perfil demográfico de pacientes com SSp atendidas no setor de Reumatologia do HUGG (n=32)	52
Tabela 2	Prevalência de manifestações neurológicas em pacientes com SSp atendidas no Setor de Reumatologia do HUGG	53
Tabela 3	Distribuição da atividade profissional por resultado da ENMG	55
Tabela 4	Análise univariada dos valores dos fatores do Estado de Saúde Geral de 29 pacientes com SSp atendidas no setor de Reumatologia do HUGG	56
Tabela 5	Análise bivariada das frequências obtidas das variáveis do Estado de Saúde Geral, Exame Físico e ENMG em relação ao tempo de duração da doença (< 5 anos ou ≥ 5 anos) em 32 pacientes com SSp atendidas no setor de Reumatologia do HUGG	58
Tabela 6	Análise bivariada dos valores dos Fatores de Saúde Geral por resultado da ENMG em 32 pacientes com SSp atendidas no setor de Reumatologia do HUGG	58
Tabela 7	Análise bivariada dos valores dos Fatores de Saúde Geral em relação ao tempo de duração da doença em 29 pacientes com SSp atendidas no setor de Reumatologia do HUGG	59
Tabela 8	Análise bivariada dos valores dos Fatores de Saúde Geral em relação á atividade profissional em 29 pacientes com SSp atendidas no setor de Reumatologia do HUGG	59
Tabela 9	Análise dos valores dos Fatores de Saúde Geral por idade em anos em 29 pacientes com SSp atendidas no setor de Reumatologia do HUGG	60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINH	Antiinflamatório Não Hormonal
Anti-mAChR	Anti-Receptores Muscarínicos
AR	Artrite Reumatóide
BAFF	Fator de Ativação de Células B
BUT	<i>“Break up Time”</i> (tempo de rotura do filme lacrimal)
CEGS	Células Epiteliais das Glândulas Salivares
DDII	Doença Desmielinizante Inflamatória Idiopática
DM	Diabetes Mellitus
EBV	Vírus Epstein-Barr
ECN	Estudo de Condução Nervosa
EEG	Eletroencefalografia
ELA	Esclerose Lateral Amiotrófica
EM	Esclerose Múltipla
ENMG	Eletroneuromiografia
FAN	Fator Anti-Nuclear
FR	Fator Reumatóide
HAI	Hepatite Auto-Imune
HCV	Vírus da Hepatite C
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
HTLV	Vírus Linfotrópico Humano
HUGG	Hospital Universitário Gaffrée e Guinle
Ig	Imunoglobulina
INF-g	Interferon Gama
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
MALT	Mucosal Associated Lymphoid Tissue
ME	Medula Espinhal
MHC II	Complexo Maior de Histocompatibilidade Classe II
MMII	Membros Inferiores
MMPI	Minnesota Multiphasic Personality Inventory
MMSS	Membros Superiores

NMO	Neuromielite Óptica
PAN	Poliarterite Nodosa
PET	Tomografia por Emissão de Pósitrons
QGS	Questionário Geral de Saúde
RM	Ressonância Magnética
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Periférico
SPECT	Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único
SS	Síndrome de Sjögren
SSp	Síndrome de Sjögren Primária
SSs	Síndrome de Sjögren Secundária
STC	Síndrome do Túnel do Carpo
TAI	Tireoidite Auto-Imune
TC	Tomografia Computadorizada
TNF-a	Fator de Necrose Tumoral Alfa
UNIRIO	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
US	Ultrassonografia

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVOS	15
2.1	OBJETIVO GERAL	15
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
3	REVISÃO DA LITERATURA	16
3.1	SÍNDROME DE SJÖGREN	16
3.1.1	Definição	16
3.1.2	Epidemiologia	16
3.1.3	Etiopatogenia	17
3.1.4	Manifestações clínicas	20
3.1.5	Critérios diagnósticos	24
3.1.6	Tratamento	29
3.1.7	Envolvimento do sistema nervoso periférico	32
3.1.7.1	Etiologia e patogênese	32
3.1.7.2	Manifestações clínicas	34
3.1.7.3	Investigação diagnóstica	36
3.1.7.4	Diagnóstico diferencial	38
3.1.8	Envolvimento do sistema nervoso central	41
3.1.8.1	Etiologia e patogênese	41
3.1.8.2	Manifestações clínicas	41
3.1.8.3	Investigação diagnóstica	42
3.1.8.4	Diagnóstico diferencial	43
3.1.9	Envolvimento psiquiátrico	44
4	METODOLOGIA	47
4.1	MÉTODO	47
4.1.1	Desenho do Estudo	47
4.1.2	Pacientes e métodos	47
4.1.3	Exame clínico neurológico	47
4.1.4	Exame eletroneuromiográfico	48
4.1.5	Questionário de Saúde Geral de Goldberg	48
4.1.6	Critérios de inclusão	50

4.1.7	Crêterios de exclusão	50
4.1.8	Aspectos �ticos	50
4.1.9	Análise estatística	51
5	RESULTADOS	52
5.1	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	52
5.2	MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS	53
5.3	ESTUDO ELETRONEUROMIOGRÁFICO	54
5.4	ESTADO DE SAÚDE GERAL DE GOLDBERG	56
6	DISCUSSÃO	61
7	CONCLUSÕES	68
8	SUGESTÃO	69
	REFERÊNCIAS	70
	APÊNDICE A - Protocolo de Síndrome de SJ�GREN	88
	APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	92
	ANEXO A - Protocolo de Atendimento Clínico Neurológico Ambulatorial	96
	ANEXO B - Protocolo de Eletrodiagnóstico	102
	ANEXO C - Formulário de Coleta de Dados	104
	ANEXO D - Aprova�o do Projeto pelo Comitê de �tica em Pesquisa do HUGG	106
	ANEXO E - Resultados dos exames clínicos neurológicos	107

1 INTRODUÇÃO

As doenças autoimunes afetam de 5% a 10% da população mundial (FOX, 2007). Médicos de diferentes especialidades têm interesse em estudá-las. O desconhecimento da etiopatogenia precisa implica na imperfeita classificação nosológica e na terapêutica não totalmente satisfatória. É de fundamental importância que essas doenças sejam diagnosticadas no início. Podem ser classificadas em órgão-específicas (diabetes mellitus (DM), esclerose múltipla (EM), hepatite auto-imune (HAI), tireoidite de Hashimoto, entre outras) e em sistêmicas generalizadas, dentre as quais situam-se as doenças reumáticas, como artrite reumatóide (AR), lúpus eritematoso sistêmico (LES) e síndrome de Sjögren (SS) mundial (FOX, 2007).

Devido às múltiplas facetas de apresentação a SS permanece subdiagnosticada, ficando os sinais e sintomas de olhos secos e boca seca em grande número de casos obscurecidos por manifestações mais exuberantes de acometimento de outros órgãos (MOUTSOPOULOS, 1994; FOX, 2005, 2007). Apresenta importante repercussão sobre o estado físico, psicológico e social, afetando consideravelmente a qualidade de vida, e requer tratamento multidisciplinar.

A SS possui como sinônimas doença de Mikulicz, síndrome de Gougerot, síndrome “sicca” ou “seca”, exocrinopatia auto-imune e epitelite auto-imune (TALAL, 1992; CREAMER; HOCHBERG, 2000; TZIOUFAS; MOUTSOPOULOS, 2003).

Várias doenças podem mimetizar seus sintomas e muitos pacientes são diagnosticados incorretamente como acometidos por amiloidose, lipoproteinemias, infecções por vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1), vírus da hepatite C (HCV), EM, doença de Parkinson, meningite recorrente, esclerose lateral amiotrófica (ELA), doença de Behçet, vários tipos de demências, doença de Lyme, entre outras (CREAMER; HOCHBERG, 2000; CHAMBERS, 2004).

O primeiro relato de envolvimento neurológico na SS reporta a Henrik Sjögren, que em 1935, em sua monografia, descreveu um paciente com parésia facial bilateral e alterações sensitivas transitórias da córnea e pele da face, indicando envolvimento tanto do V como do VII pares cranianos (HIETAHARJU; KONTTINEN, 1999; LAFITTE, 2000).

Manifestações neurológicas ocorrem em 20% a 50% dos pacientes com Síndrome de Sjögren primária (SSp), tanto a nível periférico quanto central, com predileção pelo sistema nervoso periférico (SNP); podem complicar a enfermidade em qualquer tempo de seu curso e preceder em até 81% o diagnóstico (CHAMBERS, 2004).

É assunto pouco estudado, e a maioria dos estudos apresenta limitações metodológicas, com pequenas casuísticas e pouco rigor na adoção de critérios de inclusão e exclusão (MOUTSOPOULOS et al, 1993).

Essas manifestações podem ser inespecíficas, e matéria de muita controvérsia, principalmente quanto à prevalência do sistema nervoso central (SNC) (MOUTSOPOULOS; SARMAS; TALAL, 1993; DELALANDE et al., 2004).

O reconhecimento de anormalidades leves e precoces do sistema neuromuscular é frequentemente dificultado pela dor e pela limitação de movimentos. Todavia, é possível mostrar objetivamente a existência, natureza e distribuição de neuropatias por meio da eletroneuromiografia (ENMG), método sensível, sendo o único método funcional e o de menor potencial invasivo e de pequeno potencial de risco para o paciente, com tal possibilidade. Pode-se definir a presença ou não de uma neuropatia, sua gravidade, a extensão do comprometimento dos nervos, mesmo as neuropatias subclínicas, que apresentam prevalência próxima a 60% com a realização deste exame (LAFITTE et al., 2001; CHAI et al., 2005; MORI et al., 2005).

Embora o estudo da ENMG não permita identificar a etiologia específica, em muitos casos permite definir possibilidades ou afastar causas improváveis (PRESTON; SHAPIRO, 1998a; PRESTON; SHAPIRO, 1998b). Nos casos de neuropatias compressivas, é reconhecido que um paciente pode apresentar clara dissociação entre o grau e a freqüência dos achados clínicos e as anormalidades vistas nos estudos eletrofisiológicos; portanto, o exame neurológico parece não ser suficiente para detectar envolvimento do sistema neuromuscular em pacientes com SS, e a ENMG, como uma extensão armada do exame físico, pode representar uma possibilidade prática de sensibilizar o rendimento diagnóstico (MORI et al., 2005).

Sintomas cognitivos ocorrem com grande freqüência nesses pacientes, principalmente alteração do humor, cefaléia e dificuldade de concentração e memória, podendo anteceder o aparecimento dos sintomas neurológicos focais em 75% dos casos (COX; HALES, 1999; VALTYSOTTIR et al., 2000).

Ansiedade e ataques de pânico são as anomalias psiquiátricas mais comuns, enquanto que psicose é uma manifestação rara (HIETAHARJU; KONTTINEN, 1999; VALTYSDOTTIR et al., 2000; LAFITTE et al., 2001).

Em nossa dissertação estudamos a prevalência das manifestações neurológicas através de exame clínico neurológico e ENMG; e foi aplicado o Questionário de saúde Geral de Goldberg para detecção de indícios de distúrbios psiquiátricos em pacientes com SSp atendidos no Ambulatório de Autoimunidade (Setor de Reumatologia) do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG) - Rio de Janeiro/RJ.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Descrever as manifestações neurológicas em pacientes com Síndrome de Sjögren primária, atendidos no Ambulatório de Autoimunidade (Setor de Reumatologia) do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG) - Rio de Janeiro/RJ.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Descrever as alterações neurológicas em pacientes com Síndrome de Sjögren primária submetidos a exame clínico neurológico.

Descrever os achados eletroneuromiográficos nesta coorte de pacientes.

Descrever os fatores psiquiátricos alterados nos pacientes submetidos ao questionário de saúde Geral de Goldberg.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 SÍNDROME DE SJÖGREN

3.1.1 Definição

A SS é uma enfermidade inflamatória crônica em que as glândulas lacrimais e salivares são os principais órgãos afetados pela infiltração linfoplasmocitária, levando à destruição acinar e das células epiteliais ductais, com perda do parênquima, caracterizando uma epitelite auto-imune (TZIOUFAS; MOUTSOPOULOS, 2003; FOX, 2005).

3.1.2 Epidemiologia

O aspecto epidemiológico da SS é de grande relevância, por tratar-se da segunda doença reumática autoimune mais comum, situada imediatamente após a AR. Tem alta prevalência e embora acometa cerca de 2% a 4% da população mundial adulta, não é diagnosticada em mais da metade dos casos (MOUTSOPOULOS, 1994; TZIOUFAS; MOUTSOPOULOS, 2003).

Possui, em geral, evolução lenta e se apresenta com uma ampla gama de manifestações sistêmicas; afeta pacientes de todas as idades, variando entre 17 e 75 anos (AZIZ et al., 1992) e acomete mais comumente mulheres que homens (9:1), principalmente da raça branca e na perimenopausa (TZIOUFAS; MOUTSOPOULOS, 2003; RAMOS-CASALS; BRITO-ZERÓN, 2007).

A SS apresenta duas formas clínicas: a) SSp, que ocorre isoladamente, como enfermidade primária de glândulas exócrinas; e b) Síndrome de Sjögren secundária (SSs) que se associa a doenças autoimunes, não necessariamente reumáticas, sendo a mais freqüente a AR. Cerca de 60% dos pacientes apresentam a forma secundária da doença (ALARCON-SEGOVIA et al., 1971; TZIOUFAS; MOUTSOPOULOS, 2003; SATO, 2004; FOX, 2005).

3.1.3 Etiopatogenia

O quadro comum a todos os órgãos afetados na SS é a infiltração linfocítica que causa incapacidade funcional e produz diversas manifestações clínicas. Por serem de fácil acesso e acometidas na grande maioria dos casos, as glândulas salivares são os locais mais bem estudados.

O exame microscópico das glândulas salivares maiores revela substituição linfocítica do epitélio salivar e presença de ilhas epimioepiteliais compostas de células epiteliais contendo queratina (TZIOUFAS E MOUTSOPOULOS, 2003; FOX et al, 2007).

Algumas vezes, a biópsia da glândula salivar não mostra lesões linfoepiteliais benignas, mas ao invés disso, contém vários graus de infiltração linfocítica focal (DANIELS; AUTDEMORTE; GREENSPAN, 1987).

A facilidade para avaliar o componente salivar de pacientes com SS levou à introdução da biópsia da glândula salivar labial menor como exame “padrão ouro” (VITALI et al., 2002).

A SS é um excelente modelo para se entender a fisiopatologia das doenças autoimunes e a relação entre autoimunidade e linfoma. Diversos elementos vêm sendo implicados na patogênese dessa doença multifatorial que é complexa e permanece obscura (MARIETTE, 2003). Similar a outras doenças autoimunes sistêmicas, múltiplos fatores parecem estar ligados ao desenvolvimento da SS, tais como infecções virais (HIV, HCV, HTLV 1, Epstein-Barr e herpesvírus-6) (ABE et al., 1999; CREAMER; HOCHBERG, 2000) que desencadeiam a inflamação em indivíduos com predisposição genética, direcionando a auto-imunidade nessa entidade (HANSEN; LIPSKY; DÖRNER, 2005; GARCÍA-CARRASCO et al., 2006). Esta predisposição não é bem explicada, mas existe uma ligação entre certas moléculas do antígeno leucocitário humano (HLA) classe II e o tipo de auto-anticorpos secretados (MARIETTE, 2003). A base estrutural para a associação de alelos da classe II e SS é a expressão dessas moléculas na superfície de células epiteliais de glândulas salivares (CEGS), onde apresentam autoantígenos e antígenos exógenos às células T CD4⁺ que infiltram a glândula (FOX et al., 1986a; FOX, 1996).

A SSp está associada nos caucasianos com alta frequência de HLA-DR3 (50% dos pacientes); os fatores genéticos parecem estar mais associados com a produção dos autoanticorpos do que com a própria doença.

Considerando-se os pacientes com anti-Ro/SS-A e anti-La/SS-B positivos, a frequência do HLA-DR3 pode alcançar 60% a 90% (FOX, 1996; CREAMER; HOCHBERG; MOSCHELLA, 2000). Dentre os outros fatores, as disfunções hormonais parecem participar da fisiopatologia no desenvolvimento da SS, principalmente as deficiências de andrógenos, estrógeno e de progesterona, assim como o estresse (OXHOLM, 1992; HANSEN; LIPSKY; DÖRNER, 2003; HAYASHI et al., 2004).

A hipergamaglobulinemia policlonal ocorre em aproximadamente 80% dos pacientes com SSp (TALIBERTI, 2001; SATO, 2004). Quando monoclonal, sugere a possibilidade de eventos extraglandulares ou associação aos linfomas. Cadeias leves monoclonais são detectadas na urina em 80% dos pacientes com doença extra-glandular e em 43% dos pacientes com doença restrita às glândulas salivares (TZIOUFAS; MOUTSOPOULOS; TALAL, 1987).

Autoanticorpos são comuns na doença primária. Anticorpos contra antígenos celulares extraíveis, Ro/SS-A e La/SS-B, e anticorpos contra antígenos órgão-específicos são encontrados em células ductais salivares, em células da glândula tireóide, e da mucosa gástrica de pacientes com SS. A positividade para os anticorpos anti-La/SS-B se encontra quase invariavelmente ligada à positividade para os anticorpos anti-Ro/SS-A (HARLEY et al., 1986; ANAYA; CORREA; MANTILLA, 1999).

Anticorpos anti-Ro/SS-A estão relacionado às manifestações clínicas, tais como a presença de vasculites, púrpuras, pancitopenias e acidose tubular renal (AZIZ et al., 1992). Tem sido descrita associação de anticorpo anti-Ro/SS-A com meningite asséptica (ALEXANDER; ALEXANDER, 1983; GERRATY; MCKELVIE; BYRNE, 1993) e ocorrência de maior prevalência desse anticorpo em pacientes com SSp e enfermidade neurológica central (ALEXANDER et al., 1994). Os anticorpos anti-alfa-fodrin, em particular IgA, parecem ser específicos de SSp e SSS e associam-se com a presença de fator reumatóide (FR) e anticorpos anti-La/SS-B (WATANABE et al., 1999; WITTE et al., 2000). Em recente estudo, os autoanticorpos anti alfa-fodrin foram comparados com anti-La, anti-Ro-52 e anti-Ro-60 em 250 pacientes com SSp. Os anticorpos anti-Ro e anti-La foram encontrados em maior

número. Os anticorpos anti-La apresentaram maior especificidade (97%) e maior presença em pacientes com envolvimento sistêmico; concluíram os autores que os anticorpos anti-alfa-fodrin não apresentam maior sensibilidade ou especificidade que o anti-Ro e o anti-La (LOCHT; PELCK; MANTHORPE, 2008). Na SS, autoanticorpos afetando neurônios não estão bem descritos ou conhecidos como no LES ou mesmo na EM (SATO et al., 1995). Moll e colaboradores detectaram anticorpos anti-neuronais em SSp (MOLL et al., 1993).

Mégevand e colaboradores em 2007, investigaram pacientes com SSp e envolvimento do SNC quanto à síntese de IgG intratecal e quanto à presença de anticorpos anti-Ro/SS-A e anti-La/SS-B no fluido cerebrospinal. Verificaram síntese de IgG intratecal e presença de anticorpos anti-Ro/SS-A e anti-La/SS-B no fluido cerebrospinal de todos os pacientes. Quanto aos anticorpos anti-SS-A e anti-SS-B, houve demonstração para a primeira hora de síntese intratecal de autoanticorpo anti-SS-A. Os autores concluíram que a presença do autoanticorpo anti-SS-A no fluido cerebrospinal pode servir como biomarcador para SSp relacionada a envolvimento do SNC.

Noventa e um pacientes com SSp e 34 com SSs, com sintomas depressivos e psicóticos, foram estudados para detecção de anticorpos anti-P ribossomais e antineuronais, os quais estão fortemente associados a essa sintomatologia em pacientes com LES, no líquido e no sangue. Nenhum paciente com qualquer manifestação neurológica ou psiquiátrica associada a SSp apresentou tais anticorpos, o que sugere que estas manifestações estejam associadas a fatores imunopatogênicos distintos daqueles relacionados ao LES (SPEZIALETTI et al., 1993).

A fisiopatologia da SS consiste basicamente na estimulação crônica do sistema imune. Permanecem desconhecidos os processos que envolvem as reações auto-imunes humoral e celular observadas nesses pacientes, mas linfócitos B, T e células dendríticas estão envolvidos.

Um dos mecanismos etiopatogênicos consiste na ativação de linfócitos TCD4⁺, por um antígeno situado nos tecidos epiteliais glandulares, que leva à produção de diferentes citocinas, as quais amplificam a reação imunológica com uma ativação secundária de vias direcionadas à produção de interferons 1 e 2 e linfócitos B. Células plasmáticas também encontram-se presentes nos tecidos inflamados (MOUTSOPOULOS, 2007).

A hiperreatividade das células B é expressa através hipergamaglobulinemia e produção de autoanticorpos circulantes, principalmente anti-Ro e anti-La (KASSAN; MOUTSOPOULOS, 2004; PAPIRIS; TSONIS; MOUTSOPOULOS, 2007), que interferem com receptores muscarínicos.

Registra-se também a ocorrência de secreção de metaloproteinasas que interferem com a interação da célula glandular com sua matriz extra-celular, a qual é necessária para eficiente função glandular (GARCIA-CARRASCO et al., 2006).

A descoberta do fator de ativação de células B (BAFF ou BLyS) na década de noventa possibilitou uma nova compreensão da tolerância e diferenciação entre célula B e doença autoimune. Vários estudos confirmaram a importância da ligação entre produção excessiva de células B e desenvolvimento de diversas condições autoimunes, mais fortemente a SS (MACKAY; GROOM; TANGYE, 2007).

Foi verificado que excesso de BAFF em camundongos desencadeia sintomas similares aos de SS humana (MARIETTE, 2003). O BAFF proporcionou nova base para compreensão da patogênese da SS e oferece uma futura abordagem na intervenção terapêutica.

Significativa ativação policlonal de linfócitos B é provavelmente mediada, pelo menos em parte, por um maior aumento de moléculas da família fator de necrose tumoral (TNF), principalmente o BAFF. Essas moléculas desempenham importante papel na produção de autoanticorpos; inibição de citocinas de glândulas saudáveis ou anticorpos anti-receptores muscarínicos (anti-mAChR) e função anormal de certas bombas de água, tais como aquaporinas, que podem explicar a função perturbada das glândulas saudáveis remanescentes. A permanente estimulação de células B autorreativas favorece eventos oncogênicos e pode levar ao desenvolvimento de linfoma B. Níveis de BAFF estão elevados em pacientes com SS e se correlacionam com títulos de autoanticorpos (MARIETTE, 2003).

3.1.4 Manifestações clínicas

As principais manifestações iniciais da SSp são na maioria dos casos inespecíficas. O acometimento pode ser exclusivamente de glândulas exócrinas e de tecidos extraglandulares. Os sintomas orais, comumente, são a primeira manifestação da SSp e cerca de 90% dos pacientes que os apresentam têm algum

grau de secura (SCULLY, 1986; ANAYA; CORREA; MANTILLA, 1999). A maioria dos pacientes com SSp apresenta doença com curso lento e benigno, decorrendo alguns anos entre os sintomas iniciais e o estabelecimento da síndrome (PAVLIDIS; KARSH; MOUTSOPOULOS, 1982; KASSAN; MOUTSOPOULOS, 2004).

O aumento recorrente das parótidas é mais presente na SS isolada. Além disso, linfadenopatia, púrpura, fenômeno de Raynaud, envolvimento renal, miosite e manifestações neurológicas ocorrem mais freqüentemente na forma primária, por vezes sendo a primeira manifestação da enfermidade (KASSAN e MOUTSOPOULOS, 2004; FOX et al, 2007).

São freqüentes as queixas de paladar desagradável, acompanhado, por vezes, de transtorno olfatório, alterações motoras e dificuldade na linguagem (MOTT; GRUSHKA; SESSLE, 1993). A secura oral durante a noite pode propiciar debilidade nos músculos faciais, linguais e faríngeos. A debilidade por vezes é tão significativa nos músculos periorais que impede o fechamento completo da boca, comprometendo um sono reparador (PEDERSEN; REIBEL; NAUNTOFTE, 1999).

É comum dificuldade para deglutir alimentos secos e para manter a dentição. As alterações das glândulas salivares são devidas à função secretora prejudicada durante o curso da enfermidade (SCULLY, 1986). Em pacientes ambulatoriais, a SS é a maior causa de sialadenite bacteriana, geralmente estafilocócica ou pneumocócica (SIERRA, 1995).

Os sintomas oculares ocorrem secundariamente à atrofia do epitélio secretório das glândulas lacrimais maiores e menores e à interrupção da sua inervação neurovascular. Queixa de xeroftalmia é muito mais comum do que uma ceratoconjuntivite seca evidente (AZIZ et al., 1992; FOX, 1996). O acometimento ocular é do tipo bilateral, ainda que assimétrico. Os sintomas principais incluem sensação de corpo estranho e queimação, dolorimento, fotofobia, olhos vermelhos, prurido, diminuição da acuidade visual e ainda fadiga ocular (LEMP, 1995). As complicações mais comuns incluem ulceração e escara na córnea, ceratite bacteriana e infecções nas pálpebras (ORMEROD; FONG; FOSTER, 1988; BOUCHARD, 1997).

Fadiga extrema e debilitante de etiologia indeterminada ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes com SSp (KASSAN, 2001; KASSAN; MOUTSOPOULOS, 2004), e se manifesta como um aumento na necessidade das horas de descanso.

Cerca de 22% dos pacientes com SSp apresentam fibromialgia (OSTUNI et al., 2002). Linfoma e depressão de base também devem ser considerados (KASSAN; MOUTSOPOULOS, 2004).

Em revisão da literatura, foi documentado envolvimento extra-glandular em pacientes com SSp (SNP, SNC, músculos e articulações). Alguns dados suportam a hipótese de que vasculite é o mecanismo subjacente. Artralgia e mialgia são freqüentes, mas miosite e artrite são raras (TZIOUFAS e MOUTSOPOULOS, 2003; KASSAN e MOUTSOPOULOS, 2004; SATO, 2004; FOX et al, 2007)..

As manifestações articulares na SSp incluem artralgia em cerca de 50% dos pacientes e afeta pequenas articulações, por vezes de forma assimétrica.

Pode ocorrer rigidez matinal, sinovite intermitente e poliartrite crônica não erosiva, a qual pode levar à artropatia de Jaccoud, semelhante a do LES (AGUILERA, 2001; TZIOUFAS; MOUTSOPOULOS, 2003; KASSAN; MOUTSOPOULOS, 2004; FOX, 2005).

A pele é afetada em metade dos casos de SS. Apesar da alta freqüência de envolvimento cutâneo, pacientes com SS não são comumente vistos na prática dermatológica. A enfermidade é subreconhecida e subdiagnosticada, visto que as manifestações cutâneas são não específicas (exemplo, xerose, prurido) e menos graves que os sintomas orais, oculares ou musculoesqueléticos (RASHTAK; PITTELKOW, 2008).

Devido à alta prevalência de risco de vasculite cutânea e de desordem linfoproliferativa, é importante que o dermatologista esteja familiarizado com a SS.

Vasculite cutânea ocorre em 10% dos casos, com predomínio de vasculite leucocitoclástica e de vasos de médio calibre, com quadros necrotizantes agudos similares à poliarterite nodosa (PAN) (TSOKOS; LAZAROU; MOUTSOPOULOS, 1987; RAMOS-CASALS et al., 2004).

Vasculite cutânea tem significado clínico importante no prognóstico de pacientes com SSp (RAMOS-CASALS; FONT, 2005).

Tosse seca é o sintoma respiratório mais freqüente; xerotraqueia juntamente com xerobronquite ocorrem em 17% a 50% dos pacientes com SSp (CONSTANTOPOULOS et al., 1984, CONSTANTOPOULOS; PAPADIMITRIOU; MOUTSOPOULOS, 1985; CAIN; NOBLE; MATTHAY, 1998), enquanto que doença intersticial pulmonar acomete de 5% a 40% (LESLIE; TRAHAN; GRUDEN, 2007; PAPIRIS; TSONIS; MOUTSOPOULOS, 2007). Pode ocorrer fibrose pulmonar franca

com presença de imagem em favo de mel, alveolite linfocítica e pneumonite intersticial linfocítica (HATRON et al., 1987; LAHDENSUO; KORPELLA, 1995; PAPIRIS; TSONIS; MOUTSOPOULOS, 2007).

O envolvimento cardíaco óbvio é raro em SSp, mas clinicamente manifestações silentes (pericardite livre de sintomas e disfunção diastólica de ventrículo esquerdo) são comuns (GYÖNGYÖSI et al., 1996). Regurgitação valvular, efusão pericárdica, hipertensão pulmonar e aumento do índice de massa ventricular esquerda ocorreram com alta frequência em pacientes com SSp e sem doença cardíaca clinicamente aparente.

Estudos ecocardiográficos podem ser necessários nesses pacientes, especialmente quando púrpura palpável, anticorpos reativos e baixos níveis de C4 estão presentes (VASSILIOU et al., 2008).

O trato digestivo é afetado com frequência. Disfagia alta é comum e se deve à redução da produção de saliva e alterações da motilidade esofágica, ocorrendo em cerca de 73% dos pacientes com SSp (TSIANOS et al., 1985; GRANDE et al., 1986; ROSZTÓCZY et al., 2001). Dismotilidade esofageana tem sido relatada com grande frequência, sendo comum o refluxo gastroesofágico (KJELLÉN et al., 1986; VOLTER et al., 2004; MANDL et al., 2007).

Pode ocorrer hipofunção do estômago, pâncreas e síndrome de má absorção por infiltrado linfocítico da parede intestinal nesses pacientes. Ocorre também alta incidência de SSp em pacientes com cirrose biliar primária (HATZIS et al., 2008).

Qualquer tipo de síndrome clínica renal pode estar associada com a SSp; doença renal franca é encontrada em aproximadamente 10% dos pacientes e, em pacientes mais jovens, ocorre nefrite túbulointersticial, porém alguns estudos têm descrito glomerulonefite em porcentagem considerável de pacientes (WRONG; FEEST; MACIVR, 1993; DIMITRAKOV; PANDEVA, 1998; GAMRON et al., 2000).

Linfoma é considerado como a principal complicação na história natural da SS tendo sido demonstrado risco trinta e três vezes superior em comparação a uma população controle (VALESINI et al., 1997). Pacientes com aumento glandular persistente, vasculite sistêmica, neuropatia, linfopenia, baixos níveis da fração C4 do complemento e crioglobulinemia monoclonal possuem risco aumentado de linfoma (TZIOUFAS; MOUTSOPOULOS; TALAL, 1987).

Doença autoimune da tireóide tem sido descrita. Relato da presença de anticorpos anti-tireóide em 50% de pacientes com SSp, com função glandular

alterada, como refletido por nível elevado de hormônio estimulante da tireóide (NAKAMURA et al., 2008).

Dispareunia e prurido devido ao ressecamento da vagina e vulva, que dificulta a lubrificação, são observados com relativa frequência na SSp (ANAYA; TALAL, 1997).

3.1.5 Critérios diagnósticos

Há alguns anos, devido a diversos critérios diagnósticos para definir a SS, era difícil ou mesmo quase impossível comparações entre os 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 enfermidade.

A demonstração de biópsia de fragmento da glândula salivar menor com evidência de infiltrado linfo-plasmocitário contendo 50 ou mais linfócitos ("focus") representa um dos exames mais importantes para o diagnóstico do componente oral da SS; no entanto, alguns pacientes com quadro grave de secura oral apresentam inflamação apenas moderada nas biópsias obtidas das glândulas salivares menores, indicando que outros mecanismos, além da destruição tecidual, devem estar relacionados à disfunção das glândulas exócrinas. Embora a biópsia das glândulas salivares menores tenha sido considerada o padrão ouro para o diagnóstico de SS, novos critérios permitem a classificação sem a necessidade desse procedimento. Devemos ter em mente que critérios de classificação não são perfeitos (SKOPOULI et al, 1986; MANTHORPE et al, 1986; HOMMAN et al, 1986; FOX et al, 1986).

Os Critérios de San Diego (1986) encontram-se entre os mais aceitos para o estabelecimento da SS (FOX et al., 1986b), introduziu os marcadores sorológicos, como o FR e os autoanticorpos anti-SSA-Ro e SSB-La. Seguiu-se em 1993, os Critérios do grupo de Estudo da Comunidade Européia, resultante de estudo multicêntrico em 12 países, mais abrangente na pesquisa epidemiológica que os anteriores, com sensibilidade de 93,5% e especificidade de 94% (VITALI; MOUTSOPOULOS; BOMBARDIERI, 1994). Embora os Critérios da Comunidade Européia possam ser preenchidos mesmo na ausência da biópsia labial e dos

autoanticorpos, divergências com os Critérios de San Diego permitiram que, na revisão de 1997 fosse incluída a obrigatoriedade da biópsia das glândulas salivares menores e dos anticorpos anti-SSA e anti-SSB (VITALI; BOMBARDIERI, 1997).

O grupo de Consenso Americano-Europeu em 2002, modificou os critérios europeus que passaram a ter 95% de sensibilidade e especificidade para a SS (VITALI et al., 2002). O uso desses critérios permite avaliar o diagnóstico precoce e acurado de SS, e deverão ser usados para definir pacientes elegíveis para futuros ensaios terapêuticos. O quadro 1 apresenta os critérios de Vitali e colaboradores.

<i>Sintomas oculares</i>	<i>Sintomas orais</i>	<i>Sinais oculares</i>	<i>Achados histopatológicos</i>	<i>Comprometimento da glândula salivar</i>	<i>Auto-anticorpos</i>
Critério 1	Critério 2	Critério 3	Critério 4	Critério 5	Critério 6
<p>Pelo menos uma resposta afirmativa:</p> <p>Tem problemas oculares diários e persistentes, relacionados a quadro de olho seco há mais de três meses?</p> <p>Tem sensação de areia ou queimação ocular?</p> <p>Usa colírios lubrificantes mais de três vezes ao dia?</p>	<p>Pelo menos uma resposta afirmativa:</p> <p>Tem sensação de boca seca há mais de três meses?</p> <p>Tem inchaço recorrente ou persistente das glândulas salivares, na idade adulta?</p> <p>Necessita ingerir líquidos para ajudar na deglutição de alimentos sólidos?</p>	<p>Pelo menos um dos dois testes abaixo positivo.</p> <p>Schirmer I (≤ 5 mm em 5 minutos) (*)</p> <p>Rosa bengala (**) ≥ 4 pontos, na escala de Bijsterveld.</p>	<p>Escore focal $>$ ou $= 1$ na biópsia de glândulas salivares menores (foco é definido como aglomerado de pelo menos 50 células mononucleares; escore focal é definido como número de focos por 4 mm^2 de tecido glandular).</p>	<p>Evidencia de modo objetivo o comprometimento das glândulas salivares, com pelo menos um dos três métodos abaixo:</p> <p>Cintilografia da glândula salivar</p> <p>Sialografia da glândula parótida</p> <p>Fluxo salivar sem estímulo reflexo ($\leq 1,5$ ml em 15 minutos)</p>	<p>Presença de pelo menos um autoanticorp o sérico</p> <p>Anti-Ro</p> <p>ou</p> <p>Anti- La</p> <p>Fator antinuclear (FAN)</p> <p>Fator reumatóide (FR)</p>

Quadro 1: Critérios Europeus modificados pelo Consenso Americano-Europeu (VITALI et al., 2002)

(*) Teste de Schirmer: mede quantitativamente a formação da lágrima através da colocação de papel de filtro no saco conjuntival inferior. Se menos de 5 mm do papel ficar umedecido após 5 minutos, o teste está positivo.

(**) A contagem do corante Rosa bengala envolve a colocação de 25 ml da solução no fórnix inferior de cada olho, pedindo ao paciente que pisque duas vezes. A lâmpada de fenda detecta as áreas de epitélio conjuntival destruídas. A contagem - soma de três regiões do olho - pode definir a presença de ceratoconjuntivite seca.

São considerados critérios de exclusão: linfoma pré-existente, passado de tratamento com irradiação em cabeça e pescoço, infecção pelo HCV, Síndrome da

Imunodeficiência adquirida (SIDA), sarcoidose, doença do enxerto versus hospedeiro ou uso de drogas anti-colinérgicas (desde que os sintomas clínicos estejam presentes por um período menor que quatro vezes a meia vida do fármaco) (MANTHORPE, 2002; TZIOUFAS; MOUTSOPOULOS, 2003).

SS definida requer quatro critérios, um dos quais tem de ser a biópsia positiva ou a pesquisa de anticorpos.

É definido portador de SSp, o paciente em que:

- a) Presença de 4 dos 6 itens, desde que os itens referentes à histopatologia e sorologia estejam presentes.
- b) Presença de 3 dos 4 critérios objetivos, isto é, itens 3, 4, 5 e 6.

É considerado como provável SSp: a presença de pelo menos 3 dos 6 itens.

É dito apresentar SSs aquele paciente portador de uma doença associada, acrescida dos itens 1 ou 2, mais dois entre os itens 3, 4 e 5.

É considerado como provável SSs: a combinação da resposta positiva para os itens 1 ou 2 com pelo menos um item positivo entre as questões 3, 4 ou 5.

A película lacrimal dos pacientes com SS é deficiente em quantidade e qualidade. Observam-se na lágrima, ao exame físico, abundantes detritos concentrados, compostos de células epiteliais descamadas e pequenas fibras de mucina contaminadas com lipídios; identifica-se aumento importante na osmolaridade lacrimal (EGBERT; LAUBER; MAURICE, 1977), devido ao aumento da secreção de sódio pelos ácinos, diminuição do volume lacrimal, alteração dos protetores e estabilizadores da lágrima, concentração alterada de diversos eletrólitos, diminuição da concentração de lisozima e de lactoferrina (VAN SETTEN et al., 1991).

A lágrima é instável devido também à alteração das mucinas (JONES; JI; MONROY, 1998), o que é perceptível ao exame com lâmpada de fenda em que ocorre alteração do tempo de rotura lacrimal - "Break up time" (BUT).

Os procedimentos para o diagnóstico da ceratoconjuntivite seca incluem além dos testes de Schirmer e Rosa bengala, o BUT, que avalia a qualidade da lágrima. A quebra rápida do filme indica anormalidade na camada de mucina ou lipídica da córnea. Coloca-se 2,5 ml de solução de fluoresceína a 1% no fórnix inferior de cada olho, e pede-se ao paciente para piscar uma a duas vezes. Com o microscópio de lâmpada de fenda avaliam-se o intervalo de tempo da última piscada e o aparecimento de áreas escuras não-fluorescentes. O tempo inferior a dez segundos

é considerado anormal (VAN BIJSTERVELD, 1969; SCHEFER e TSENG, 1994; LEE e TSENG, 1997).

Dentre os testes utilizados na avaliação do componente oral da SS encontram-se:

- 1) Sialometria
 - A) Avaliação da saliva antes da estimulação
 - B) Avaliação da saliva após estimulação
- 2) Sialografia das glândulas parótidas
- 3) Cintilografia das glândulas salivares
- 4) Biópsia labial das glândulas salivares menores

Pode-se medir o fluxo da saliva com e sem estimulação. No teste estimulado, o paciente masca cubos de parafina (2g, a peça) durante 5 minutos. Os valores normais são 3,5 ml ou mais de saliva em 5 minutos, e no não estimulado, 1,5 ml em 15 minutos.

A sialometria pode também ser realizada utilizando o teste de Lashley (uma espécie de medidor ajustado à abertura do ducto de Stenon que mede a quantidade de saliva eliminada) ou através do teste de Saxon, consistindo na mastigação de uma gaze durante dois minutos. Anota-se o peso da gaze 10 x 10 cm, contida num tubo plástico de 60 ml. Logo após a mastigação, é reintroduzida no tubo plástico e novamente pesada. A quantidade de saliva produzida em dois minutos é calculada subtraindo-se o peso inicial do tubo plástico pelo peso após a mastigação. Os valores menores que 2,9 g são considerados como baixa produção (FOX, 1996). Apesar de simples e não invasivo não distingue as causas da xerostomia.

Outros testes incluem a sialografia e a cintilografia da glândula salivar (SCHALL et al, 1971). A sialografia consiste na avaliação das alterações anatômicas das glândulas parótidas. O uso de contrastes oleosos acarreta um aumento na produção de sialoectasia.

Pacientes com SS têm distorção do padrão normal dos ductulos parotídeos à sialografia, com marcada retenção do contraste. A introdução de contraste hidrossolúvel tornou o método mais sensível e específico. Os efeitos colaterais, como, dor, edema de parótidas e ocasionalmente reação alérgica, limitam o seu uso.

Os achados cintilográficos em pacientes com SS incluem captação e eliminação reduzidas do Tc99m pertecnato, com correlação entre os achados e o grau de xerostomia e fluxo salivar. A cintilografia das glândulas salivares é considerado um método muito sensível e utilizado especialmente nos estágios iniciais da SS, na avaliação da função global das glândulas. Cintilografia das glândulas salivares com tecnécio radioativo mostra diminuição da captação em até 48% dos pacientes. Anormalidades cintilográficas das glândulas salivares também foram encontradas em outras doenças (sarcoidose, parotidite viral, aplasia congênita etc); anormalidades do teste aumenta com a idade nos indivíduos saudáveis; tem um custo relativamente elevado e envolve exposição sistêmica à radiação (SCHALL et al., 1971; DANIELS et al., 1979; VINAGRE et al., 2008; VIVINO; HERMANN, 2008).

A biópsia das glândulas salivares menores permanece um teste altamente específico para o diagnóstico da SS. Quando realizada de forma adequada, o paciente sente apenas uma dor temporária, havendo cicatrização rápida e total. O exame histopatológico é considerado a principal ferramenta diagnóstica (“padrão ouro”) na SS, tendo uma sensibilidade que varia de 72% a 90% dos casos.

O tamanho do fragmento (1-1,5 cm) e o local de retirada são importantes para correta interpretação dos resultados. Os achados histopatológicos nas glândulas salivares evidenciam uma disseminação linfoepitelial benigna, caracterizada por infiltrado linfocitário no epitélio do ducto salivar e a presença de ilhas epimioepiteliais contendo queratina. Muitas vezes, a biópsia apresenta somente graus variados de infiltração linfocitária focal no interior de um ácino. Focos maiores exibem até formação de centro germinativo. Podem ser encontradas necrose das células acinares, dilatações dos ductos, fibrose e alterações do epitélio salivar.

Sialadenite focal linfocítica, definida como múltiplos e densos agregados de 50 ou mais linfócitos (1 foco) em áreas vasculares ou periductais; é o achado histopatológico característico da SS. Pacientes com SS cuja maior queixa é edema persistente da glândula parótida devem ser submetidos à biópsia dessa glândula, ao invés das glândulas salivares menores, devido á suspeita de linfoma (VITALI et al., 2002).

Outro exame que tem sido utilizado por vários investigadores no diagnóstico de doenças parenquimatosas difusas, bem como de lesões nodulares das glândulas salivares e/ou tireóidea e que, apesar de não fazer parte dos critérios diagnósticos

de SS é de grande valia, é a ultrassonografia de glândulas salivares. É um exame simples, de rápida execução, de baixo custo, sem radiação ou riscos de complicações para os pacientes (MAKULA et al., 1996).

A maioria dos autores afirma que o sinal ultrassonográfico mais característico na SS é a falta da homogeneidade do parênquima glandular (alteração ecotextural) (BRADUS; HYBARGER; GOODING, 1988; MAKULA et al., 1996).

Dentre as alterações ecotexturais observadas, apenas as evidentes e/ou grosseiras são consideradas de valor diagnóstico. Parâmetros como ecogenicidade, heterogenicidade, número de áreas hipoecóicas, reflexos hipoecóicos nas bordas das glândulas salivares são muito encontrados na SS. Devido à localização superficial das glândulas permite a visualização e diferenciação de lesões intra e extraglandulares. Além disso, permite o diagnóstico de outras patologias que levam a aumento de glândulas salivares, como litíase, abscessos, e auxilia no diagnóstico de doenças crônicas como sarcoidose (DE VITA et al., 1992; MAKULA et al., 1996).

3.1.6 Tratamento

O enfoque terapêutico deve ser abrangente com atuação na educação, prevenção, substituição, estimulação e imunointervenção de maneira simultânea (TZIOUFAS; MOUTSOPOULOS, 2003; SATO, 2004).

Para a xeroftalmia, as lágrimas artificiais, como o hialuronato de sódio, propiciam alívio dos sintomas subjetivos e objetivos (SAMARKOS; MOUTSOPOULOS, 2005). Para higiene oral recomenda-se o uso de soluções protetoras com enzimas bio-ativas que reduzem a contagem bacteriana, e para pacientes com ressecamento importante, os substitutos da saliva (AL-HASHIMI, 2001; CARSONS, 2001). O cloridrato de pilocarpina e o de cevimelina estimulam os subtipos de receptores M1 e M3 das células acinares e ductais das glândulas lacrimais e salivares, e são opções terapêuticas para o alívio da xeroftalmia e da xerostomia (VIVINO, 2001).

A secreção da mucosa do trato aéreo superior deve ser tratada com spray ou irrigações de solução salina e umidificadores à noite. A bromexina, possível estimulador da secreção oral e, talvez da ocular, foi empregada em alguns casos, com relativo sucesso (MAVRAGANI; MOUTSOPOULOS; MOUTSOPOULOS, 2006).

Os anti-inflamatórios não hormonais (AINH) são empregados quando existem artralgias ou artrites discretas. Em casos mais acentuados, que cursam com elevação de proteínas de fase aguda e miosites, recomenda-se a associação de antimaláricos ou, ainda, o metotrexato (COSSERMELLI; KARA; COSSERMELLI-MESSINA, 2000; KASSAN; MOUTSOPOULOS, 2004).

Corticóides sistêmicos e drogas imunossupressoras, como ciclofosfamida endovenosa, ciclosporina, azatioprina, clorambucil, metotrexato ou D-penicilamina são usados para doença extraglandular grave, incluindo pneumonite intersticial difusa, glomerulonefrite, disfunção na concentração tubular, nefrite intersticial, hepatopatias crônicas, como a cirrose biliar primária, comprometimento cardíaco importante, vasculite e neuropatias entre outras manifestações. (COSSERMELLI; KARA; COSSERMELLI-MESSINA, 2000; TZIOUFAS; MOUTSOPOULOS, 2003; SATO, 2004).

Agentes biológicos têm sido utilizados nos últimos anos. Os resultados são contraditórios. Observação de melhora das medidas clínicas e funcionais em 16 pacientes com SSp tratados com infliximabe (STEINFELD et al., 2000). Aumento da secreção salivar em quatro pacientes com AR e SS associada, foi relatado com tratamento com infliximabe (MARTIN MARTIN et al., 2003). Paciente com grave neuropatia sensitiva foi tratado com sucesso com infliximabe (CAROYER; MANTO; STEINFELD, 2002).

Estudo não controlado de quinze pacientes com SSp tratados com etanercepte não mostrou qualquer efeito benéfico nos quadros de sintomas secos, função glandular ou achados histopatológicos, porém houve bom resultado em relação à fadiga intensa de difícil controle (ZANDBELT et al., 2004); etanercepte foi utilizado na dose de 25mg subcutâneo duas vezes por semana, sem melhora dos sintomas oculares e orais e do fluxo total da saliva (MAVRAGANI; MOUTSOPOULOS, 2007).

Rituximabe, anticorpo monoclonal anti CD20, considerado um específico marcador para células B, tem papel importante no tratamento da SSp, com linfoma associado (SHIH et al., 2002; SOMER et al., 2003; VOULGARELIS et al., 2004). Sessenta pacientes com SSp e com queixas intensas de fadiga, dor e secura ocular receberam infusões de rituximabe. Baixas doses foram bem toleradas; apenas um paciente apresentou quadro semelhante à doença do soro. Observou-se dramática redução em células B no sangue e glândula salivar. Na décima-segunda semana e,

verificou-se melhora da fadiga, secura e da qualidade de vida em geral, avaliada pelo questionário SF-36 (DEVAUCHELLE-PENSEC et al., 2007).

O tratamento do comprometimento do SNP na SS é principalmente empírico. Em particular, em casos de neuropatia sensitivo/sensitivomotora distal, os sintomas são em geral leves e não incapacitantes e nenhum tratamento é requerido. Quando crioglobulinemia é vista ser a causa subjacente de neuropatia periférica, um tratamento mais agressivo com corticosteróide oral ou intravenoso está indicado (HEBBAR et al., 1995). Nos casos de neuropatia sensitiva pura, deve-se intervir com imunossupressor, a despeito do fato de que em 40% dos pacientes pode ocorrer remissão espontânea (ALEXANDER, 1993). Tratamento das neuropatias compressivas inclui medidas conservadoras tais como órteses, terapia física e AINH. Nos casos resistentes, corticosteróides podem ser indicados ou mesmo intervenção cirúrgica (ALEXANDER, 1993).

O tratamento da neuropatia autonômica não está bem estabelecido. Relato de imunoglobulina intravenosa em pacientes com SS e disfunção autonômica com resposta favorável (DUPOND; GIL; DE WAZIERES, 1999).

O controle da dor devida à neuropatia periférica nesses pacientes tem sido conseguido com AINH e simpaticolíticos, sugerindo um possível papel do receptor alfa-adrenérgico na patogênese desses tipos de neuropatias (GALER et al., 1992). Há relato de dois pacientes com neuropatia sensitiva atáxica associada a SS que apresentaram melhora clínica após tratamento com D-penicilamina. Seus sintomas neuropáticos diminuíram e os resultados dos estudos eletrofisiológicos suportaram a melhora clínica (ASAHINA et al., 1998). Recente relato da extrema eficácia de imunoglobulina intravenosa em paciente com SSp associada a neuropatia de pequenas fibras com dor em queimação grave (WAKASUGI et al., 2009).

Até o momento, não há consenso a respeito do tratamento mais eficaz para as manifestações do SNC e psiquiátricas da SSp. Medicamentos antidepressivos e antipsicóticos melhoram parcialmente a sintomatologia. A remissão total dos sintomas em alguns casos é conseguida com o emprego de corticoterapia e terapia imunossupressora. A psicoterapia individual ou de grupo por tempo limitado é boa opção (DUPOND et al., 1990; POULSEN, 1991), tendo-se por base as evidências de certos traços de personalidade comuns a estes pacientes, como hostilidade auto-dirigida, culpa excessiva, intolerância e sentimentos de inferioridade.

A plasmaférese tem sido utilizada nos casos de piora rápida e progressiva das manifestações do SNC em pacientes com SSp (ALEXANDER, 1993).

A eficácia de agentes anti-TNF (infiximabe e etanercepte) e terapias dirigidas contra célula B (rituximabe e epratuzumabe) para manifestações do SNC ainda não está clara. Estudos randomizados multicêntricos são necessários para confirmar a eficácia de regimes de tratamento que são ditos eficazes em relatos anedotais ou em pequenas séries não controladas (OZGOCMEN; GUR, 2008).

3.1.7 Envolvimento do sistema nervoso periférico

As neuropatias periféricas são as complicações neurológicas mais comuns da SSp, variam de 9% a 30% e, em grande número de casos, não são diagnosticadas, principalmente nas formas leves (BARENDREGT et al., 2001; LAFITTE et al., 2001; NADEAU, 2002).

Em geral o desenvolvimento de doença do SNP é um evento tardio (SKOPOULI et al., 2000), porém a literatura registra que as manifestações neurológicas periféricas podem preceder os sintomas clássicos da SSp por um intervalo médio de vinte e quatro meses e até mesmo dominar o quadro clínico, principalmente na forma sensitiva pura que é a mais comumente encontrada, seguida da sensitivomotora distal e simétrica (LAFITTE, 2000; MORI et al., 2005).

Delalande e colaboradores relataram que ao acompanharem 82 pacientes com SSp o envolvimento neurológico precedeu o diagnóstico da SSp em 81% dos casos, 56 pacientes com envolvimento do SNC e 51 com envolvimento do SNP (DELALANDE et al 2004),

3.1.7.1 Etiologia e patogênese

Os fenômenos de vasculite poderão ser a principal causa desses distúrbios, já que diversos pacientes com vasculite cutânea acabam por desenvolver alterações axonais polineuropáticas, ainda que discretas. A biópsia do nervo revela quase sempre infiltrado linfocítico em torno dos pequenos vasos que irrigam o nervo e, ocasionalmente, a inflamação chega a destruir completamente a parede do vaso (vasculite necrotizante), interferindo com a irrigação do nervo e, conseqüentemente

com a sua função normal, conforme demonstrado por Mellgren e colaboradores ao realizarem biópsias do nervo sural em 11 pacientes com neuropatia periférica, encontraram evidência de inflamação vascular ou perivascular de pequenas arteríolas e vênulas epineurais em todos os 11 espécimes. Em dois nervos os achados foram de vasculite necrotizante. Em seis outros, os achados patológicos foram sugestivos, mas não diagnóstico de vasculite necrotizante. Encontraram também evidência de degeneração axonal em 32% dos pacientes (MELLGREN et al., 1989).

Houve evidência de neuropatia vasculítica franca em 3% dos pacientes com neuropatia periférica estudados, mas inflamação epineural não específica estava presente em 70% de biópsias de nervo (GRANT et al., 1997). Em estudo de Hebbar e colaboradores, 83% dos pacientes com neuropatia periférica tinham evidência de crioglobulinemia (HEBBAR et al., 1995). Em estudo de cinco pacientes com neuropatia periférica confirmada por avaliação neurofisiológica, dois apresentavam anticorpos contra mielina de nervo periférico (VRETHEM et al., 1990).

A patogênese da neuronopatia sensitiva é causada por infiltração do gânglio da raiz dorsal e precedeu o diagnóstico de SS em quatro de cinco pacientes (MALINOW et al., 1986; FONT et al., 1990). A patogênese da neuronopatia sensitiva associada com neuropatia autonômica foi estudada em treze pacientes com SS. O exame do gânglio e das raízes dorsais em três pacientes mostrou evidência de infiltração linfocítica de células T, enquanto que metade dos pacientes tinham infiltrado perivascular mononuclear de nervos cutâneos, sem vasculite necrotizante. Uma ganglionite localizada é também implicada na neuropatia associada com SS (ALEXANDER, 1993).

Há demonstração de que a ocorrência de ganglionite da raiz dorsal com degeneração de neurônios e infiltrado mononuclear sem vasculite, estava associada com a forma sensitiva atáxica da SS, sugerindo que os próprios neurônios ganglionares são alvos desta forma de apresentação (MALINOW et al., 1986; GRIFFIN et al., 1990).

3.1.7.2 Manifestações clínicas

A polineuropatia sensitiva distal e simétrica é a mais comum; geralmente, começa com parestesias e/ou anestesia, principalmente em membros inferiores (KAPLAN et al., 1990; HIETAHARJU; KONTTINEN, 1999). Acomete seletivamente as fibras sensitivas finas, com preservação da propriocepção e da função motora. O início é insidioso, evolução lentamente progressiva em sentido proximal, acabando por determinar graus ligeiros a moderados de déficits.

Existe também uma neuropatia mista sensitivo motora, que é menos comum e tem predominância sensitiva (GRANT et al., 1997; LAFITTE et al., 2001; MORI et al., 2003).

FONT e colaboradores em 2003 acompanharam em estudo prospectivo 15 pacientes, 13 mulheres e 2 homens, com SSp e neuropatia sensitiva pura. Observaram que parestesia foi a queixa mais comuns e ocorreu em 11 pacientes; em 6 pacientes foi diagnosticada neuropatia trigeminal. A neuropatia sensitiva pura foi diagnosticada em 7 pacientes antes da SSp; em 5 pacientes o diagnóstico foi feito simultaneamente e em 3 pacientes a neuropatia sensitiva pura foi diagnosticada após o aparecimento da sintomatologia da SSp.

Neuropatia periférica, primordialmente sensorial distal e simétrica, mais comumente em membros inferiores foi observada em 22% (10/46) de uma série de pacientes com SS; foi a primeira apresentação em 5 casos. Os pacientes queixavam-se de disestesias dolorosas e em queimação, devido ao acometimento seletivo das fibras sensitivas finas; apresentavam redução da sensibilidade dolorosa e térmica, com preservação da propriocepção e da função motora (KASSAN; MOUTSOPOULOS, 2004). Outros autores observaram que essa forma de neuropatia frequentemente se faz acompanhar de VHS aumentada, FR, FAN, anti-La/SS-B e anti-Ro/SS-A positivos, o que indica uma SS clínica e imunologicamente mais ativa, com maior comprometimento sistêmico (GARCIA-CARRASCO et al., 2002; MORI et al., 2003).

A neuronopatia sensitiva é outra forma de neuropatia periférica; caracteriza-se por perda sensitiva difusa envolvendo as extremidades e o tronco. Ao exame clínico, os sinais estão predominantemente relacionados com a perda funcional de grandes fibras sensitivas. Ao contrário das polineuropatias que acometem as fibras finas, as polineuropatias das fibras calibrosas caracterizam-se por déficit da propriocepção,

com diminuição da sensibilidade vibratória e do sentido posicional, instabilidade (Romberg positivo) e supressão dos reflexos ósteo-tendinosos. As alterações na sensibilidade dolorosa e térmica são mínimas. Pode cursar com ataxia sensitiva ou pseudoatetose, envolvendo as mãos, principalmente quando de olhos fechados. A incapacidade apresentada por esses pacientes pode chegar a níveis extremos. É causada por uma ganglionite da raiz dorsal e tende a ocorrer precocemente no curso da SS, podendo antecipar o envolvimento clínico glandular e as anomalias sorológicas (HIETAHARJU; KONTTINEN, 1999; LAFITTE, 2000; NADEAU, 2002; DAMASCENO et al, 2009).

Outras formas de apresentação são as mononeuropatias, que incluem neuropatias cranianas, neuropatias compressivas e mononeuropatias múltiplas.

A neuropatia craniana mais bem conhecida envolvida na SS é a trigeminal sensitiva, caracterizada por hipoestesia uni ou bilateral e lentamente progressiva da face, muitas vezes associada à disestesias (TAJIMA et al., 1997).

As outras neuropatias cranianas incluem a neuropatia óptica, neuropatia facial com paresia facial, neuropatia do abducente e a neuropatia vestibulo-coclear com conseqüente surdez neurosensitiva, esta última parecendo estar relacionada com distúrbios na imunidade humoral, particularmente com anticorpos anticardiolipina (MOLL et al., 1993; MATSUKAWA; NISHINARITA; HORIE, 1995).

A neuropatia óptica é de particular importância no contexto da síndrome neurológica, assemelhando-se à EM (PEREIRA; FONSECA; ALVARENGA, 2004).

Cerca de 20% dos pacientes apresentam neuropatia compressiva, usualmente a síndrome do túnel do carpo (STC) (MOLL et al., 1993; LAFITTE et al., 2001). Pode ocorrer no curso de sinovite ou hipotireoidismo associado com SS ou na ausência de qualquer fator precipitante.

A mononeuropatia múltipla (mononeurtis multiplex) é considerada rara na SS, contrariamente ao que se encontra descrito para as outras colagenoses (FIALHO; SUSANO, 1997), apesar de um estudo indicar uma prevalência tão alta como 24% (HIETAHARJU; KONTTINEN, 1999). Em geral ocorre dor neuropática grave, fraqueza progressiva e perda sensitiva. Pode afetar os nervos peroneal, sural, tibial, mediano e radial. É importante o seu diagnóstico, visto que é geralmente causada por fenômenos vasculíticos em paciente com SS conhecida (VAN DIJK; WOKKE, 1998).

A neuropatia autonômica, ainda que rara, tem sido descrita como manifestação isolada da SS ou como um achado adicional nos doentes com neuropatia sensitiva. No último caso, uma ganglionite parassimpática pode ser sugerida como mecanismo patogênico (HIETAHARJU; KONTTINEN, 1999).

Pacientes com neuropatia de pequenas fibras tipicamente apresentam parestesia dolorosa e, ao exame clínico, existe perda de percepção de dor e temperatura. Estudos de condução nervosa (ECN) são normais, visto que a função das fibras grandes está preservada. É, geralmente, de evolução crônica e devida a uma poligangliopatia. Lopate e colaboradores avaliaram 22 pacientes com SSp e 10 controles através exame físico, estudo de condução nervosa, vibrametria, teste de sudção e de sensibilidade por picada de agulha e encontraram em 59% dos pacientes e 10% dos controles parestesia nos pés. A neuropatia de pequenas fibras ocorreu em 45% dos pacientes e 10% dos controles (LOPATE et al, 2006). A disfunção autonômica subclínica é comum. Sintomas da SS estão ausentes ou são apenas ligeiros para não serem valorizados e referidos pelo paciente, sendo necessária uma história completa e exaustiva e testes de confirmação para se provar o envolvimento glandular (VAN DIJK; WOKKE, 1998).

Polirradiculopatia tem sido relatada raramente em associação com SS, e predominantemente formas crônicas tem sido descritas. Os autores descrevem paciente evidencia clínica, alterações liquóricas, neurofisiológicas e neuroradiológicas de polirradiculopatia inflamatória em que a SS foi diagnosticada após o início dos sintomas neurológicos (RIGAMONTI et al).

Lafitte e outros avaliaram em estudo prospectivo com duração de um ano e meio, 36 pacientes com SSp; 25 foram acompanhados pelo Internal Medicine Group (IMG) e 11 pelo Neurological group (NG). Complicações neurológicas estavam presentes em 4 pacientes pertencentes ao primeiro grupo, enquanto que no segundo grupo 11 pacientes foram acometidos; houve predomínio da polineuropatia sensitiva e sensitivomotora (LAFITTE et al., 2001).

3.1.7.3 Investigação diagnóstica

Estudos de RM são úteis na avaliação da doença do SNP na SS, particularmente quando sintomas e sinais sugestivos de neuropatia sensitiva

estão presentes. Doze de quatorze pacientes com diagnóstico de neuropatia sensitiva no curso de SS apresentavam aumento do sinal em T2 em RM da medula espinhal (ME), coluna torácica, refletindo a gravidade desse tipo de neuropatia (MORI et al., 2001).

O ECN é a investigação de escolha na avaliação de neuropatia periférica em pacientes com SS. A diminuição da amplitude, principalmente na sensitiva, é achado inequívoco, com latências comumente dentro dos limites normais (MELLEGREN et al., 1989; ALEXANDER, 1993). A degeneração axonal predomina em relação à desmielinização.

Na neuropatia sensitiva pura um padrão eletrofisiológico característico é notado, consistindo de ausência ou diminuição dos potenciais sensitivos, com condução nervosa motora e resposta F bem preservada. Estudos eletromiográficos estão também dentro dos limites da normalidade, o que corrobora a aparente preservação da função motora ao nível do exame físico (KAPLAN et al., 1990; ALEXANDER, 1993; GRANT et al., 1997).

Nos casos que apresentam neuropatia compressiva, usualmente a STC, a ENMG revela prolongamento da latência motora e sensitiva (MOLL et al., 1993; LAFITTE et al., 2001).

Devem ser solicitados hemograma, glicemia, testes de função renal e hepática, eletroforese de proteínas séricas, testes de função tireoidiana, dosagem de vitamina B12/folato, e sorologia para HIV em todos os pacientes com sintomas e/ou sinais de neuropatia periférica.

Crioglobulinas foram detectadas em 25% dos pacientes com neuropatia periférica e SS. Deve ser suspeitada a presença de linfoma subjacente, especialmente na presença do tipo monoclonal e cursando com baixos níveis de complemento sérico (SKOPOULI et al., 2000).

Biópsia de nervo sural é útil em relação à patogênese de neuropatia periférica em SS. O principal achado histológico detectado é inflamação vascular ou perivascular de pequenos vasos epineurais (MELLEGREN et al., 1989).

3.1.7.4 Diagnóstico diferencial

Na presença de neuropatia sensitiva, sensitivo/motora, devem ser excluídas principalmente, deficiência de vitamina B12/folato, DM, hipotireoidismo, insuficiência renal, paraproteinemias, linfomas, causas infecciosas, paraneoplásicas, hereditárias e tóxicas. Em caso de envolvimento motor predominante deve-se pensar em porfiria. O diagnóstico diferencial de neuronopatia puramente sensitiva inclui indução por drogas, como o etanol, metronidazol, piridoxina, cisplatina e talidomida, amiloidose, infecção pelo HIV, Hanseníase, deficiência de vitamina E e paraneoplasia (síndrome anti-HU/ANNA-1), associada com câncer de pulmão de pequenas células.

O diagnóstico diferencial de casos crônicos de disfunção autonômica, manifestada como pressão sanguínea lábil, intolerância ortostática, disfunção erétil, gastroparesia, síncope ou disfunção neurogênica, inclui DM, infecção pelo HIV, amiloidose ou síndromes paraneoplásicas. Em caso agudos de disfunção autonômica, síndrome de Guillain Barré deve ser afastada. Na ocorrência de mononeuropatias, considerar DM, hipotireoidismo e amiloidose (TZIOUFAS; MOUTSOPOULOS, 2003; SATO, 2004; KASSAN; MOUTSOPOULOS, 2004),

Neuropatias dolorosas implicando envolvimento de pequenas fibras, devem ser diferenciadas das causas inflamatórias, hereditárias e metabólicas, tais como DM e amiloidose (CHAI et al., 2005).

Andonopoulos e colaboradores em 1990, seguiram prospectivamente 63 pacientes com SSp, através de exame clínico e velocidade de condução nervosa, e encontraram neuropatia sensitiva em 27% dos pacientes. Neuropatia do trigêmeo foi verificada em 1 paciente, neuropatia motora pura em 1 e neuropatia motora subclínica ocorreu em 8 pacientes.

Barendregt e colaboradores em 2001, estudaram 39 pacientes, sendo 38 mulheres, com SSp, idade entre 20 a 81 anos e com duração da doença variando de 1 a 30 anos, através de questionário usado para avaliar sintomas neuropáticos em pacientes com neuropatia induzida por quimioterapia. Este método detecta sintomas de neuropatia sensorial, parestesias, dor em mãos ou pés, dormência e perda de destreza; exame neurológico físico usado para avaliar sinais neuropáticos em pacientes com neuropatia induzida por quimioterapia; exame neurológico sensitivo quantificado por limiar de percepção de vibração e limiar de discriminação térmica;

velocidade de condução nervosa; testes de função cardiovascular autonômica, além de pupilografia. Anormalidades leves do SNP ocorreram em 21% dos pacientes após questionário específico e em 18% após exame neurológico físico. Os ECN revelaram sintomas compatíveis com anormalidades leves em 58% dos pacientes.

Anormalidades subclínicas foram evidenciadas após exame neurológico quantificado em 58% dos pacientes.

Mori e colaboradores avaliaram os quadros clínico-patológicos de 76 mulheres e 16 homens, portadores de SSp associada à neuropatia, com média de idade de início da doença de 54,7 anos. A maioria dos pacientes (93%) teve o diagnóstico de SS confirmado após o surgimento dos sintomas neurológicos. Os pacientes foram avaliados através de exame clínico neurológico, potenciais evocados somatossensitivos, RM e biópsia de nervos, e classificados nas seguintes formas: neuropatia autonômica - 39 pacientes, neuropatia sensitiva dolorosa sem ataxia - 18, neuropatia do trigêmeo - 15, mononeuropatia múltipla - 11, neuropatia craniana múltipla - 5 e radiculoneuropatia - 4 pacientes. Início agudo ou subagudo foi visto com maior frequência na mononeuropatia múltipla e neuropatia craniana múltipla, enquanto que curso crônico predominou nas demais formas de neuropatias. Sintomas sensitivos sem substancial envolvimento motor, predominaram na ataxia sensitiva, na sensitiva dolorosa, na trigeminal e na autonômica. Em contraste, fraqueza motora e atrofia muscular foram vistas em mononeuropatia múltipla, neuropatia craniana mista e radiculoneuropatia.

Sintomas autonômicos foram relatados em todas as formas de neuropatias. Pupilas anormais e hipotensão ortostática foram particularmente freqüentes na ataxia sensitiva, na neuropatia autonômica dolorosa e na trigeminal. Potenciais evocados somatossensitivos e anormalidades cordonais posteriores à RM foram observados na ataxia sensitiva e na neuropatia dolorosa e autonômica. Biópsias de nervo sural (55 realizadas) revelaram variáveis graus de perda axonal, predominantemente de grandes fibras na neuropatia atáxica sensitiva, enquanto que comprometimento de pequenas fibras predominou na neuropatia sensitiva dolorosa. Angeíte e invasão celular perivascular foram vistas com mais frequência na mononeuropatia múltipla, seguida por neuropatia atáxica sensitiva. Achados de necrópsia em um paciente com neuropatia atáxica sensitiva mostraram importante acometimento de grande neurônio sensitivo, paralelamente ao da raiz dorsal e envolvimento do cordão posterior e grave perda neuronal simpática.

Graus de perda neuronal no gânglio da raiz dorsal e simpático correspondem à distribuição segmentar de alteração sensitiva e sudção. Invasão multifocal por células T foi vista no gânglio da raiz dorsal e simpática, espaço perineural e parede vascular de troncos nervosos. Essas observações clínico-patológicas sugerem que neuropatia atáxica sensitiva, dolorosa e talvez do trigêmeo estão relacionadas a processo gânglioneuropático, enquanto que mononeuropatia múltipla está mais associada com processo vasculítico (MORI et al., 2005).

Em acompanhamento de 20 pacientes com SSp, 16 (80%) apresentavam queixa de queimação em pés; em 12 (60%) foram observados sintomas sensitivos não dependentes do comprimento das fibras nervosas. Foram realizadas biópsias por agulha em perna e coxa em 13 pacientes, incluindo 7 com eletrofisiologia normal, tendo mostrado ou reduzida densidade de fibras nervosas epidérmicas ou morfologia anormal. Perda eletroneurofisiológica foi freqüentemente não dependente do comprimento das fibras, sugerindo que pacientes com esse distúrbio, comumente têm neuropatia sensitiva de pequenas fibras (CHAI et al., 2005).

Goranson e colaboradores estudaram 72 pacientes portadores de SSp, que preenchiam os novos critérios de Sjögren, através de exame neurológico, ECN e biópsia intraepidérmica por agulha, obtendo os seguintes resultados: 27% dos pacientes evidenciaram neuropatia após exame neurológico clínico, 55% apresentaram ECN anormais, sendo 31% com neuropatia motora, 13% com neuropatia sensitiva e 11% com neuropatia sensitivomotora. Concluíram que neuropatia periférica ocorre em grande proporção de pacientes com SSp, na maioria dos casos como neuropatia desmielinizante subclínica (GORANSON et al., 2006).

Lopate e colaboradores em 2006, avaliaram 22 pacientes com SSp e 10 controles através exame físico, ECN, vibrametria, teste de sudção e de sensibilidade por picada de agulha, e verificaram que 59% dos pacientes e 10% dos controles apresentavam parestesia nos pés; 41% dos pacientes e 0% dos controles, apresentaram teste de sudção anormal. Em 64% dos pacientes e 30% dos controles, a sensação à picada de agulha estava diminuída. A neuropatia de grandes fibras foi similar entre os dois grupos e a de pequenas fibras ocorreu em 45% dos pacientes e 0% dos controles.

3.1.8 Envolvimento do sistema nervoso central

A literatura mostra muitas divergências quanto à prevalência da doença do SNC em SS. Uma importante razão é que a definição de envolvimento do SNC em SS não é uniforme e que os critérios diagnósticos variam de estudo para estudo (VALTYSOTTIR et al, 2000; DE SEZE et al., 2001).

3.1.8.1 Etiologia e patogênese

Mesmo com algum progresso em relação à compreensão da patogênese da SS nos últimos anos, a etiologia do envolvimento do SNC não está bem compreendida. Análises do LCR, estudos histopatológicos e de neuroimagem têm contribuído para melhor compreensão.

Processo inflamatório mononuclear de pequenos vasos e vasculopatia isquêmica/hemorragica foi demonstrada em biópsias cerebrais de pacientes com SS e envolvimento do SNC (ALEXANDER 1993). Os linfócitos B e plasmócitos atravessam a barreira hematoencefálica lesada, infiltrando-se na substância cerebral, medula e leptomeninges, e elevam a síntese intratecal de IgG. Também ocorrem microinfartes e hemorragias (OLSEN, 1993; HIETAHARJU; KONTTINEN, 1999). Em particular, a presença de anticorpos anti-Ro/SSA foi correlacionada com vasculite necrotizante e achados angiográficos anormais (ALEXANDER et al., 1994).

Estudos apontam para o anticorpo anti-Ro/SSA como implicado na patogênese de vasculite do SNC, pelo comprometimento de células endoteliais cerebrais e promoção de inflamação que leva a dano vascular (ALEXANDER et al., 1994).

3.1.8.2 Manifestações clínicas

Pode acometer o cérebro e a medula espinhal, bem como os nervos cranianos (ALEXANDER, 1993). Déficits focais incluem perda sensorial ou motora com hemiparesias, hemianalgesias, afasia/disartria, crises convulsivas, sinais e sintomas sugestivos de comprometimento extrapiramidal, do cerebelo ou do tronco

cerebral. Manifestações difusas compreendem encefalopatia aguda ou subaguda, meningite asséptica recorrente, disfunção cognitiva, demência ou anomalias psiquiátricas (HIETAHARJU; KONTTINEN, 1999; LAFITTE, 2000; LAFITTE et al., 2001). Acometimento medular pode manifestar-se como mielite transversa, mielite crônica progressiva, síndrome de Brown-Sequard, bexiga neurogênica ou doença da via piramidal (FIALHO; SUSANO, 1997; HIETAHARJU; KONTTINEN, 1999).

3.1.8.3 Investigação diagnóstica

A Ressonância magnética cerebral é o método mais sensível e por isso é o estudo de escolha na detecção de anormalidades anatômicas em pacientes com SS e envolvimento do SNC (ALEXANDER et al., 1988). A RM de uma grande proporção de pacientes com doença focal do SNC, múltiplas áreas de intensidade aumentada do sinal em T2, imagens foram vistas predominantemente na substância branca subcortical e periventricular. Essas anormalidades são devidas a infarto, isquemia, edema ou desmielinização (HIETAHARJU; KONTTINEN, 1999; DE SEZE et al., 2001).

O papel da angiografia cerebral é o de excluir outras causas de doenças do SNC, tais como más formações arteriovenosas, aneurismas congênitos, outras anormalidades vasculares e doença cérebro-vascular.

Achados angiográficos sugestivos de vasculite de pequenos vasos, tais como estenose, dilatação ou oclusão de pequenos vasos cerebrais são vistos em uma considerável proporção de pacientes com SS e com doença ativa do SNC (ALEXANDER et al., 1994).

Em relação aos estudos eletrofisiológicos, achados anormais no eletroencefalograma (EEG) são encontrados em um terço dos pacientes com SS e doença progressiva grave do SNC. Pacientes com déficits focais podem mostrar atividade focal com ondas lentas e diminuição de amplitude. O EEG é útil na detecção de anormalidades subclínicas que antecedem o desenvolvimento de manifestações clínicas na SS com envolvimento do SNC. Teste de potenciais evocados pode revelar anormalidades a nível das vias visuais e auditivas ou sensitivas somáticas (FIALHO; SUSANO, 1997).

A análise do líquido de pacientes com SS revela pleocitose de padrão reativo, proteinorraquia, aumento dos níveis de IgG e bandas oligoclonais, compatíveis com um processo inflamatório (HIETAHARJU; KONTTINEN, 1999).

Mégevand e colaboradores em 2007 acompanharam 3 pacientes com SSp e envolvimento do SNC, e investigaram o fluido cerebrospinal quanto à síntese de IgG intratecal e à presença dos anticorpos anti-SSA/Ro e anti-SSB/La. Foram observadas síntese de IgG intratecal e presença no fluido cerebrospinal de todos os pacientes dos anticorpos anti-SSA/Ro. Em conclusão, os autores sugeriram que a presença do auto-anticorpo anti-SSA/Ro no fluido cerebrospinal pode servir como biomarcador para SSp relacionada a envolvimento do SNC.

3.1.8.4 Diagnóstico diferencial

Todas as doenças que simulam doenças desmielinizantes devem ser incluídas no diagnóstico diferencial de SS-SNC, tais como desordens inflamatórias (LES, vasculites, sarcoidose, doença de Behçet), doenças infecciosas (doença de Lyme, sífilis, leucoencefalopatia progressiva multifocal, infecção pelo HTLV-1, herpes zoster), desordens genéticas (desordem lisossomal, adrenoleucodistrofia, desordens mitocondriais), desordens metabólicas (deficiência de vitamina B12), doenças neoplásicas (linfoma do SNC) e condições espinhais (desordens degenerativas e malformações vasculares) (TROJANO; PAOLICELLI, 2001).

EM é a principal imitadora da SS com comprometimento do SNC. Ambas as doenças envolvem a medula espinhal, o cérebro e o trato óptico, produzindo sintomas disseminados no tempo e no espaço (ALEXANDER, 1992; PEREIRA; FONSECA; ALVARENGA, 2004). A distinção entre EM e SS-SNC é difícil, mesmo para muitos clínicos experientes. Envolvimento de nervo periférico se presente pode servir como diferenciação do quadro clínico entre as duas doenças: neuropatia sensitiva ocorre mais comumente em pacientes com SS.

Elevação do índice de IgG e a presença de bandas oligoclonais não são úteis na distinção dos quadros, pois são encontradas em ambas as enfermidades, entretanto, o número de bandas oligoclonais detectadas podem ser úteis na distinção entre as duas condições: pacientes com SS e manifestações do SNC têm menos que duas bandas oligoclonais, enquanto que pacientes com EM têm mais

que três bandas (ALEXANDER, 1992). Detecção de autoanticorpos, tais como FAN, Anti-Ro, Anti-La e FR na SS é útil na distinção; porém se deve ter em mente que FAN positivo é comumente encontrado em pacientes com EM (PEREIRA; FONSECA; ALVARENGA, 2004).

. Lesões periventriculares e subcorticais são indistinguívelmente encontradas em estudos de RM em ambas as doenças.

Outra doença neurológica importante a ser incluída no diagnóstico diferencial da SS é a neuroópticomielite. Inicialmente denominada doença de Devic variante de EM, hoje tem critérios diagnósticos próprios (BÉJOT et al., 2008), e pior prognóstico quando comparado a EM em nosso meio (PEREIRA; FONSECA; ALVARENGA, 2004).

No diagnóstico diferencial de SS com envolvimento do SNC, LES com envolvimento do SNC deve sempre ser incluído. A doença neurológica do LES é de início agudo, enquanto que na SS tende a ser insidioso. A distribuição das lesões na RM podem ser úteis para distinção entre as duas condições: lesões da substância branca ocorrem principalmente na SS, enquanto que lesões da substância cinzenta são mais comuns no LES com manifestações do SNC. A análise do LCR tem revelado presença de células mononucleares atípicas (provavelmente células monocitóides B) em SS, não observadas em pacientes com LES. Finalmente, o perfil de anticorpos dos pacientes é útil, embora nem sempre seja diagnóstico (positividade para autoanticorpos anti-Ro/anti-La em pacientes com SS, ou anti-Sm/anti-DNAs em pacientes com LES) (ALEXANDER, 1992).

3.1.9 Envolvimento psiquiátrico

A prevalência de sintomas psiquiátricos em SSp é assunto de muitas controvérsias e é estimada variar amplamente, de 7% a 80% (MOLL et al., 1993; SPEZIALETTI et al., 1993; ESCUDERO et al., 1995; BRITO; ARAÚJO; PAPI, 2002).

Distúrbios afetivos, especialmente ansiedade e ataques de pânico, são as anomalias psiquiátricas mais comuns. Psicose por outro lado é uma manifestação rara (HIETAHARJU; KONTTINEN, 1999; VALTYSODOTTIR et al., 2000; LAFITTE et al., 2001).

Malinow e colaboradores em 1986, descreveram as primeiras manifestações psiquiátricas em SSp, ao avaliarem 40 pacientes através da análise retrospectiva de prontuários médicos. Em 30 pacientes foi administrado o “Minnesota Multiphasic Personality Inventory” (MMPI). Todos os pacientes foram submetidos à avaliação neurológica, TC de crânio, EEG, angiografia cerebral, ENMG e análise citológica do líquido. Foi observado que 25% dos pacientes apresentaram um ou mais sintomas psiquiátricos. Os mais comuns foram os depressivos (76%), seguidos por sintomas somatoformes (52%), dissociativos (38%) e alterações de personalidade (histérica e hipomaníaca) (26%).

Ao estudar 52 pacientes com SSp o grupo de Drosos observou níveis significativamente mais altos de hostilidade interna, ideação paranóide, sintomas somatoformes e obsessivo-compulsivos comparados a indivíduos saudáveis (n=33) e com neoplasias (n=41) através do “Hostility and Direction of Hostility Questionnaire”, composto por três escalas de avaliação de auto-punição, sensíveis à depressão, ansiedade, sintomas obsessivo-compulsivos, somatização, sintomas psicóticos, hostilidade e sintomatologia interpessoal. Não foi verificada qualquer associação entre a sintomatologia psiquiátrica e alterações neurológicas (DROSOS et al., 1989a).

Alta prevalência de certos traços de personalidade em pacientes com SSp, como auto-punição, culpa excessiva, intolerância e altos níveis de hostilidade auto-dirigida foi verificada em outros estudos; do ponto de vista psicopatológico, a maioria dos pacientes relatava principalmente depressão e somatização, bem como ansiedade e sintomas obsessivos-compulsivos (DROSOS et al., 1989b; DUPOND et al., 1990).

Mauch e colaboradores em 1994, acompanharam em estudo clínico-prospectivo 20 pacientes com SSp; complicações neurológicas, não atribuídas a outras doenças, foram detectadas em 14 (70%) pacientes. Disfunção do SNP foi aproximadamente duas vezes maior que as complicações do SNC. Embora complicações do SNC tenham ocorrido em pequeno número de pacientes, testes psicométricos revelaram diminuição da capacidade cognitiva em 14. A alta prevalência de sintomas psiquiátricos, tais como nervosismo e depressão, suportam a impressão de um quadro psicossomático sem doença orgânica.

Valtysdottir e colaboradores em 2000, analisaram a prevalência de depressão e ansiedade em 62 pacientes com SSp e 38 com AR através da “Hospital Anxiety

and Depression Scale”, auto-questionário composto de perguntas relacionadas á ansiedade e depressão, destinado a pacientes com algum comprometimento físico, e verificaram que os pacientes com SSp apresentaram mais sintomas depressivos (48%) e ansiosos (32%) que o grupo com AR.

Mataró e colaboradores examinaram a relação entre achados de RM e função cognitiva em um grupo de 52 pacientes com SSp, comparativamente a um grupo controle, com igual número de pacientes, diagnosticados com migrãnia. Todos receberam avaliação neurofisiológica detalhada, especialmente sensitiva, para desordens fronto-subcorticais. Medidas volumétricas do sistema ventricular e volume intracraniano e da gravidade e distribuição de sinais de hiperintensidade foram obtidas. Pacientes com SSp mostraram volume ventricular maior que os controles. A gravidade dos sinais de hiperintensidade e volume ventricular foram relacionados a variáveis psiquiátricas e cognitivas graves. Pacientes com SSp têm anormalidades morfológicas que são relacionadas a distúrbios psiquiátricos e neuropsicológicos (MATARÓ et al., 2003).

4 METODOLOGIA

4.1 MÉTODO

4.1.1 Desenho do Estudo

Estudo transversal.

4.1.2 Pacientes e métodos

O presente estudo foi realizado no período de março de 2007 a dezembro de 2008, no Ambulatório de Autoimunidade do setor de Reumatologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG) - Rio de Janeiro, Foram estudados 32 (trinta e dois) pacientes com SSp, que preencheram os critérios do Consenso Americano-Europeu de 2002 (VITALI et al., 2002); diagnosticados e acompanhados pelo pesquisador, médico reumatologista, tendo sido utilizado protocolo especialmente elaborado para esta finalidade (APÊNDICE A).

Os pacientes foram submetidos a:

- 1 - Exame Clínico Neurológico (n=32);
- 2 - Exame Eletroneuromiográfico (n=32);
- 3 - Questionário de Saúde Geral de Goldberg (n=29). Em 3 pacientes não foi aplicado o QSG, devido á mudança das mesmas para municípios distantes , dificultando o contato.

4.1.3 Exame clínico neurológico

O exame clínico neurológico foi realizado por especialista do Serviço de Neurologia do HUGG e foi utilizado o Protocolo de atendimento clínico neurológico ambulatorial, compreendendo: Ectoscopia, nível de consciência, exame das funções mentais e linguagem, exame dos nervos cranianos, exame da motricidade, da sensibilidade e pesquisa dos sinais meningorradiculares (ANEXO A).

4.1.4 Exame eletroneuromiográfico

A avaliação ENMG realizada por especialista em eletroneurofisiologia consistiu no estudo da condução nervosa, ondas F do nervo ulnar e reflexo H e eletromiografia de agulha. Foram utilizados o eletroneuromiógrafo TECA Sapphire 4 ME^R (Medelec) e o KEYPOINT PORTABLE (Medelec). Realizado estudo de condução neurosensitiva para os nervos mediano (punho- 3^o dedo e palma-punho), ulnar (punho-5^o dedo), radial superficial (1^odedo da mão), sural (panturrilha-maléolo externo) e estudo de condução neuromotora para o nervo mediano no segmento cotovelo-punho (abdutor curto do polegar), ulnar nos segmentos acima do cotovelo-punho e abaixo do cotovelo-punho (abdutor do 5^o dedo), fibular no segmento acima da cabeça da fíbula-tornozelo e abaixo da cabeça da fíbula-tornozelo (extensor curto dos dedos), tibial no segmento joelho-tornozelo (abdutor do hálux) bilateralmente (KIMURA et al, 1989). A temperatura das extremidades dos membros foi mantida acima de 32° C.

Por meio da eletromiografia de agulha avaliou-se a atividade de repouso e voluntária bilateralmente de rotina nos músculos deltóide, bíceps braquial, tríceps braquial, supinador, pronador redondo, 1^o interósseo dorsal da mão, abdutor curto do polegar, extensor próprio do indicador, paravertebrais lombares, vasto medial, bíceps femoral, tibial anterior, extensor longo dos dedos, fibular longo, 1^o interósseo dorsal-pé, abdutor do hálux e gastrocnêmio medial, conforme “Protocolo de Eletrodiagnóstico” de Clínica não pertencente ao Sistema de Saúde (ANEXO B).

4.1.5 Questionário de Saúde Geral de Goldberg

Foi feita avaliação para rastreamento da condição de saúde mental em 29 pacientes deste grupo, sendo aplicado o Questionário de Saúde Geral de Goldberg na versão adaptada para a população brasileira (PASQUALI et al, 1996), cujo formulário de coleta de dados encontra-se no ANEXO C.

O QSG tem como objetivo identificar indícios de gravidade do distúrbio psiquiátrico do respondente. Quatro áreas psiquiátricas principais deram suporte à elaboração dos itens: Depressão, ansiedade e distúrbio psicológico, inadequação social e hipocondria. O QSG avalia cinco fatores de caráter psiquiátrico e produz um

escore geral de saúde mental e um escore individualizado para cada um dos seguintes fatores: stress psíquico, desejo de morte, desconfiança no próprio desempenho, distúrbio do sono e distúrbio psicossomático. Ao final da apuração tem-se o perfil de saúde mental do respondente.

O QSG compreende um caderno com 60 itens sobre sintomas psiquiátricos não psicóticos. Os itens (perguntas) são apresentados ao respondente em um caderno com escalas do tipo Likert para cada ítem e uma folha de resposta na qual os respondentes escrevem o número da opção escolhida no caderno.

A apuração dos resultados é realizada através da soma dos valores atribuídos aos itens, o que resulta no grau de gravidade de cada fator. E, quanto á interpretação do escore no fator geral, o autor considera que quanto maior for o escore, maior será o nível de distúrbios psiquiátricos. O ponto de corte do sintomático versus não sintomático no sistema padrão de apuração se situa em 3/4 pontos no sistema Likert.

As normas são expressas em termos de escores percentílicos correspondentes aos escores sintomáticos que constituem a média da soma das respostas dadas aos itens que compõem o respectivo fator. O perfil sintomático do sujeito é expresso, sobretudo por fatores de saúde cujos escores se situam na tabela, acima do percentil 90. Os casos que se aproximam do percentil 90 são considerados limítrofes.

As vantagens da utilização do QSG se devem ao fato de ser um instrumento simples de administrar, que necessita apenas de lápis e papel e não apresenta o problema de variação que ocorre quando são utilizados diferentes entrevistadores, pois não necessita de julgamentos subjetivos.

O autor concluiu que o QSG apresenta-se como um instrumento válido como indicador de casos e da gravidade dos distúrbios psiquiátricos.

O QSG foi administrado, corrigido e interpretado por psicólogo treinado. O paciente diagnosticado com SSp era convidado a responder ao questionário como parte dos exames complementares. Para eliminar o viés de compreensão e interpretação distorcida dos itens do QSG, a forma de administração foi diferenciada de acordo com a escolaridade. Para os pacientes com escolaridade abaixo do ensino elementar (antigo ginásio) a administração foi realizada pelo profissional e, aqueles com escolaridade acima do ensino elementar, foram orientados para realizar a forma auto-administrada.

4.1.6 Critérios de inclusão

Pacientes com SSp que preencheram os critérios diagnósticos do Consenso Americano-Europeu de 2002 (VITALI et al., 2002).

4.1.7 Critérios de exclusão

1. Idade fora da faixa de 18 a 65 anos;
2. Portadores de doenças neurológicas primárias e psiquiátricas conhecidas;
3. Portadores da associação ou superposição da SS com qualquer outra enfermidade reumatológica inflamatória sistêmica ou outras doenças autoimunes;
4. Portadores de distúrbios neuromusculares reconhecidas até 1 ano antes do diagnóstico de SSp;
5. Pacientes com doenças sistêmicas associadas à neuropatias periféricas ou centrais (diabetes mellitus, deficiências nutricionais, doença hepática crônica, etc) com antecedentes patológicos, comorbidades ou uso de medicamentos sabidamente associados à ocorrência de distúrbios neuromusculares e que não estão vinculados a SSp ou ao seu tratamento e usuários de substâncias psicoativas;
6. Pacientes previamente submetidos a procedimentos cirúrgicos para o tratamento de enfermidade do Sistema Nervoso ou portadores de lesões traumáticas do sistema neuromuscular;
7. Não concordância com os termos do Consentimento Livre Esclarecido.

4.1.8 Aspectos éticos

Aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUGG, em 08 de dezembro de 2007 (ANEXO D). Os pacientes leram e assinaram espontaneamente o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE B).

4.1.9 Análise estatística

As informações foram coletadas e digitadas em um banco de dados desenvolvido no SPSS15.0. As variáveis categóricas em estudo foram comparadas de acordo com características/variáveis de interesse a partir de tabelas de contingência, sendo aplicado o Teste Qui-quadrado de Pearson (BEIGUELMAN, 2002) para comparação de proporções. Foi utilizada a Prova Exata de Fisher (BUNCHAFT; KELLNER, 1999) quando os valores esperados nas células da tabela foram inferiores a 5.

Para as variáveis quantitativas foi utilizado o Teste de Mann-Whitney (SIEGEL; CASTELLAN, 2006) para a comparação (igualdade de medianas) entre dois grupos independentes e o Teste de Kruskal-Wallis (SIEGEL; CASTELLAN, 2006) foi aplicado quando estavam em comparação três ou mais grupos independentes e a variável de mensuração ordinal.

Foram realizados testes não-paramétricos, com finalidade de verificar possíveis associações ou mesmo indicativos destas. Por tratar-se de uma amostra relativamente pequena ($n = 32$) foi adotado que $p\text{-valor} \geq 0,10$ seria alusivo para que o teste fosse estatisticamente significativo, contudo serão indicados os $p\text{-valores}$ que, embora não significativos, sugerem possíveis associações.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

O estudo conta com uma amostra de 32 indivíduos, sendo 18,57% da raça afro-brasileira. A média de idade era de 50,31 anos, DP \pm 11,57, valor mínimo de 25 anos e valor máximo de 64 anos, e a média dos anos de estudo era de 9,24, DP \pm 4,15. Observa-se que 56,25% das pacientes referiram profissão relacionada a atividades domésticas - Tabela 1.

Tabela 1: Perfil demográfico dos pacientes com SSp atendidos no setor de Reumatologia do HUGG (n=32)

Variáveis	Frequência	%
Sexo		
Feminino	32	100,0
Masculino	0	0,0
Raça Auto-declarada		
Afro-brasileiro	6	18,75
Não Afro-brasileiro	26	81,25
Idade		
Valor	Média \pm DP 50,31 \pm 11,57	
	Min =25	Máx = 64
	Frequência	%
Estado Civil		
Casada	26	81,25
Outros	6	18,75
Profissão		
Doméstica/ do lar	18	56,25
Outros	14	43,75
Escolaridade (anos)		
	Média \pm DP 9,24 \pm 4,15	

Fonte: Setor de Reumatologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG).

5.2 MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS

As principais queixas referidas pelas pacientes foram de dificuldade para deglutir em 71,88%, déficit de atenção e memória em 43,75%, alteração do humor em 40,63% e parestesia em membros superiores e inferiores em 31,25% - Tabela 2.

Tabela 2: Prevalência de manifestações neurológicas em pacientes com SSp atendidas no Setor de Reumatologia do HUGG

Manifestações Neurológicas	n (%)
Queixa de dificuldade para deglutir	23 -(71,88)
Queixa de déficit de atenção e memória	14-(43,75)
Queixa de alteração de humor	13- (40,63)
Parestesia	13 -(31,25)
Alteração de sensibilidade vibratória	8 -(25,00)
Alteração de sensibilidade tátil e dolorosa	7 -(21,91)
Fadiga acentuada	2 -(6,25)
Dismetria	2 -(6,25)
Marcha atáxica e paraparética	1 -(3,13)
Hiposmia	1 -(3,13)
Hipoacusia	1 -(3,13)
Disguesia	1 -(3,13)

Fonte: Ambulatórios de Neurologia e Reumatologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG).

Os resultados dos exames clínicos neurológicos estão apresentados no ANEXO E.

5.3 ESTUDO ELETRONEUROMIOGRÁFICO

Os achados do estudo eletroneuromiográfico das 32 pacientes estão apresentados no Gráfico 1.

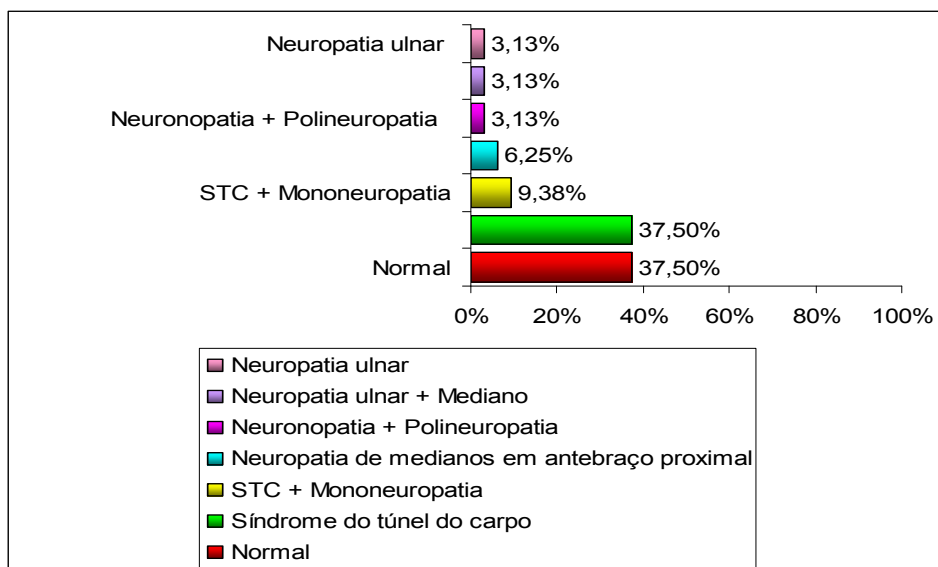


Gráfico 1: Achados eletroneuromiográficos de 32 pacientes com SSp, atendidas no Setor de Reumatologia do HUGG

Fonte: Ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG).

A ENMG foi normal em 12 (37,50%) das 32 pacientes avaliadas. A média de idade era de 43,41 anos, DP = 13,44, valor mínimo de 25anos e valor máximo de 60 anos.

Anormalidades à ENMG estavam presentes em 20 pacientes (62,50%). A média de idade era de 54,45 anos, DP = 8,10, valor mínimo de 37 anos e valor máximo de 64 anos.

Neuropatia parcial miélnica e focal de nervos medianos ao nível do túnel do carpo foi a forma de apresentação mais comum, compatível com STC, detectada em 15 pacientes (46,88%), sendo bilateral em 9 (28,13%). Esta forma de acometimento ocorreu de maneira isolada em 12 pacientes (37,50%). Ocorreu em associação com neuropatia sensitiva do nervo fibular direito em uma paciente (3,13%); em associação com neuropatia sensitiva do nervo ulnar esquerdo em uma paciente (3,13%) e em associação com neuropatia sensitiva de nervo ulnar direito em uma paciente (3,13%). Os 3 casos podem ser considerados como mononeuropatia múltipla, com maior acometimento dos nervos medianos. A STC foi considerada leve em 8 pacientes (25%), moderada em 6 (18,75%) e moderada-grave em uma

paciente (3,13%). A média de idade das pacientes com STC era de 54,66 anos, DP=8,08.

Duas pacientes (6,25%) apresentaram neuropatia parcial mielínica e focal de nervos medianos em segmento proximal de antebraços, uma á direita e uma á esquerda.

Polineuropatia sensitiva grave afetando os 4 membros em associação com neuronopatia sensitiva ocorreu em uma paciente (3,13%).

Neuropatia parcial e focal dos nervos medianos e ulnares ocorreu em uma paciente (3,13%), sendo por alguns considerada polineuropatia sensitivo e motora de predomínio distal e axonal.

E finalmente em uma paciente (3,13%) ocorreram achados ENMG compatíveis com neuropatia sensitivomotora do nervo ulnar direito.

Foram observados envolvimento de apenas fibras sensitivas em 9 casos (28,12%) e de fibras sensitivas e motoras em 11 (34,37%).

Na tabela 3, não se observou diferença com significância estatística, ao nível de 10%, quando comparada a atividade profissional (doméstica/do lar ou outras) à ENMG (com alteração ou normal). Contudo, existe uma maior ocorrência de ENMG com alteração nas profissões que executam atividades domésticas (65%), comparando com ENMG normal (41,7%) - p-valor de 0,179.

Tabela 3: Distribuição da atividade profissional por resultado da ENMG

Variáveis	ENMG: Alteração Frequência (%)	ENMG: Normal Frequência (%)	p-valor
Profissão			
Doméstica / do lar	13 (65,0)	5 (41,7)	0,179
Outras	7 (35,0)	7 (58,3)	
Total	20 (100,0)	12 (100,0)	

Fonte: Setor de Reumatologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG).

5.4 ESTADO DE SAÚDE GERAL DE GOLDBERG

O Estado de Saúde Geral foi medido por meio de fatores em porcentagem e atribuiu-se comprometimento (perfil sintomático) à paciente que obteve escores de 90% ou mais.

Vinte e nove pacientes responderam ao QSG de Goldberg. Os resultados estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Análise univariada dos valores dos fatores do Estado de Saúde Geral de 29 pacientes com SSp atendidas no setor de Reumatologia do HUGG

Variáveis	N	Min	Max	Média \pm DP (%)	Comprometimento
Fator 1 - Estresse psíquico	29	5%	100%	56,55 \pm 31,51	12,50%
Fator 2 - Desejo de Morte	29	40%	100%	61,03 \pm 23,88	18,75%
Fator 3 - Desconf. no próprio desempenho	29	5%	100%	65,17 \pm 30,16	31,25%
Fator 4 - Distúrbio do Sono	29	10%	100%	65,17 \pm 30,28	28,13%
Fator 5 - Distúrbio Psicossomático	29	10%	100%	70,66 \pm 27,72	31,25%

Fonte: Setor de Reumatologia Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG).

A distribuição de pacientes com indícios de comprometimento de saúde geral está apresentada no Gráfico 2. Observa-se que 9 pacientes (31,03%) apresentavam esses indícios (situados na faixa de percentil 90 ou superior).

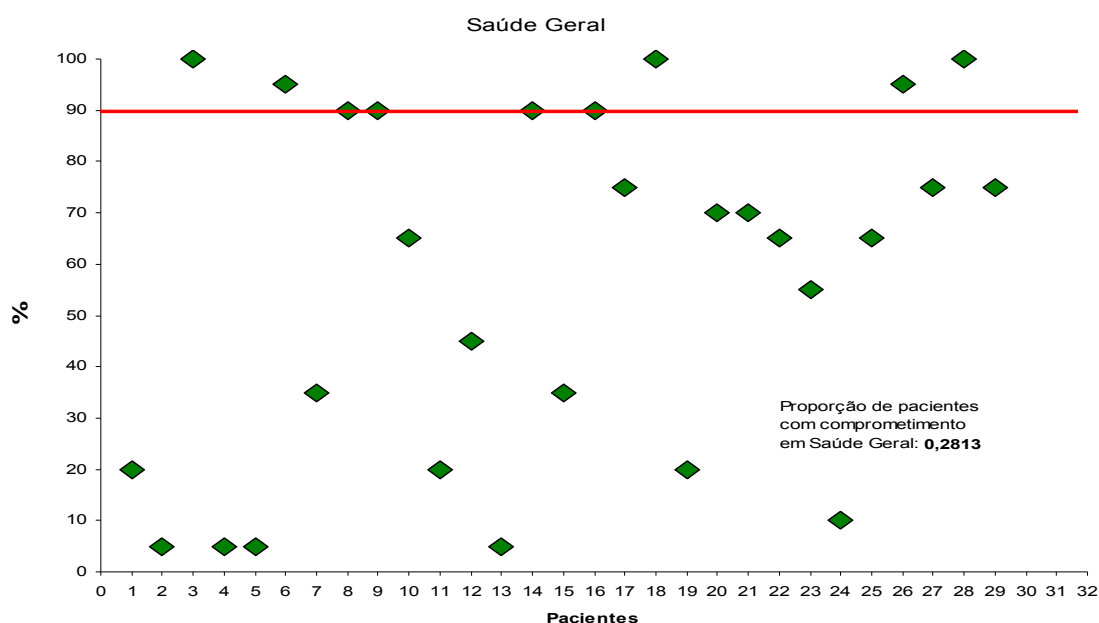


Gráfico 2: Aplicação do Questionário de Saúde Geral de Goldberg de 29 pacientes com SSp, atendidas no Setor de Reumatologia do HUGG
 Fonte: Setor de Reumatologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG).

Na tabela 5, não se observa diferença com significância estatística, ao nível de 10%, quando comparado o estado de saúde geral (com comprometimento ou normal), exame físico (com comprometimento ou normal) e a ENMG (com alteração ou normal) em relação ao tempo de duração da doença (≥ 5 anos ou < 5 anos). Contudo vale ressaltar uma maior proporção de exame físico com comprometimento (73,7%), quando comparado com o exame físico normal (53,8%) - p-valor de 0,217

Tabela 5: Análise bivariada das freqüências obtidas das variáveis do Estado de Saúde Geral, Exame Físico e ENMG em relação ao tempo de duração da doença (< 5 anos ou ≥ 5 anos) em 32 pacientes com SSp atendidas no setor de Reumatologia do HUGG

Variáveis	Tempo de duração ≥ 5 anos Frequência (%)	Tempo de duração < 5 anos Frequência (%)	p-valor
Saúde Geral			
Comprometimento	4 (36,4)	6 (33,7)	0,589
Normal	7 (63,6)	12 (66,7)	
Total	11 (100,0)	18 (100,0)	
Exame Físico			
Comprometimento	7 (53,8)	14 (73,7)	0,217
Normal	6 (46,2)	5 (26,3)	
Total	13 (100,0)	19 (100,0)	
*ENMG			
Alteração	8 (61,5)	12 (63,2)	0,607
Normal	5 (38,5)	7 (36,8)	
Total	13 (100,0)	19 (100,0)	

*ENMG: Eletroneuromiografia.

Fonte: Setor de Reumatologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG).

Na tabela 6, não se observa diferença com significância estatística, ao nível de 10%, quando comparado os fatores de saúde geral com o resultado do exame de ENMG.

Tabela 6: Análise bivariada dos valores dos Fatores de Saúde Geral por resultado da ENMG em 32 pacientes com SSp atendidas no setor de Reumatologia do HUGG

Variáveis	ENMG: Alteração (N=19) Média ± dp (%)	ENMG: Normal (N=10) Média ± dp (%)	p-valor
Fator 1 - Estresse Psíquico	57,37 ± 7,904	55,00 ± 8,433	0,735
Fator 2 - Desejo de Morte	65,26 ± 5,954	53,00 ± 5,637	0,211
Fator 3 - Desconf. no próprio desempenho	65,79 ± 7,697	64,00 ± 7,594	0,456
Fator 4 - Distúrbio do Sono	67,37 ± 7,289	61,00 ± 8,969	0,429
Fator 5 - Distúrbio Psicossomático	70,74 ± 6,591	70,50 ± 8,610	0,804

Mann-Whitney Test.

Fonte: Setor de Reumatologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG).

Na tabela 7, não se observou diferença com significância estatística, ao nível de 10%, quando comparado os valores dos fatores de saúde geral com o tempo de duração da doença. Temos, para o Fator 5, que o percentual médio para tempo de

duração \geq 5 anos (81,36%) é maior que para tempo de duração $<$ 5 anos (64,11%), contudo essa diferença não foi significativa a 10%.

Tabela 7: Análise bivariada dos valores dos Fatores de Saúde Geral em relação tempo de duração da doença em 29 pacientes com SSp atendidas no setor de Reumatologia do HUGG

Variáveis	Tempo de duração \geq 5 anos (N=11)	Tempo de duração $<$ 5 anos (N=18)	p-valor
	Média \pm dp (%)	Média \pm dp (%)	
Fator 1 - Estresse Psíquico	62,27 \pm 7,083	53,06 \pm 8,442	0,674
Fator 2 - Desejo de Morte	59,09 \pm 6,282	62,22 \pm 6,147	0,774
Fator 3 - Desconf. no próprio desempenho	73,18 \pm 7,301	60,28 \pm 7,770	0,387
Fator 4 - Distúrbio do Sono	65,45 \pm 7,213	65,00 \pm 8,074	0,707
Fator 5 - Distúrbio Psicossomático	81,36 \pm 4,819	64,11 \pm 7,441	0,238

Mann-Whitney Test.

Fonte: Ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG).

Na tabela 8, não se observa diferença com significância estatística, ao nível de 10%, quando comparados os fatores de saúde geral com a atividade profissional das pacientes.

Tabela 8: Análise bivariada dos valores dos Fatores de Saúde Geral em relação á atividade profissional em 29 pacientes com SSp atendidas no setor de Reumatologia do HUGG

Variáveis	Profissão: Doméstica / do Lar (N=11)	Profissão: Outras (N=18)	p-valor
	Média \pm dp (%)	Média \pm dp (%)	
Fator 1 - Estresse Psíquico	53,33 \pm 7,605	61,82 \pm 9,349	0,521
Fator 2 - Desejo de Morte	61,94 \pm 5,970	59,55 \pm 6,757	0,877
Fator 3 - Desconf. no próprio desempenho	61,39 \pm 7,699	71,36 \pm 7,778	0,550
Fator 4 - Distúrbio do Sono	65,83 \pm 6,743	64,09 \pm 10,331	0,982
Fator 5 - Distúrbio Psicossomático	67,72 \pm 6,895	75,45 \pm 7,730	0,611

Mann-Whitney Test.

Fonte: Ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG).

Na tabela 9, quando comparamos os fatores de saúde geral (com comprometimento ou normal) com a idade em anos das pacientes, observa-se diferença com significância estatística, ao nível de 15% no Fator 4, onde tem-se, em média, idades mais elevadas (56,22 anos) quando há comprometimento (\geq 90%) do

que quando este fator encontra-se normal (média de idade = 48,65 anos). Os demais fatores não mostraram diferenças estatisticamente significantes ao nível de 10%.

Tabela 9: Análise dos valores dos Fatores de Saúde Geral por idade em anos em 29 pacientes com SSp atendidas no setor de Reumatologia do HUGG

Variáveis	N	Idade em anos		p-valor
		Média	± dp (anos)	
Fator 1 - Estresse Psíquico				
≥ 90% - comprometimento	4	57,00	+ 2,483	0,374
< 90% - normal	25	50,04	+ 2,389	
Fator 2 - Desejo de Morte				
≥ 90% - comprometimento	6	52,83	+ 3,380	0,979
< 90% - normal	23	50,52	+ 2,552	
Fator 3 - Desconf. no próprio desempenho				
≥ 90% - comprometimento	10	53,30	+ 2,353	0,769
< 90% - normal	19	49,79	+ 3,003	
Fator 4 - Distúrbio do Sono				
≥ 90% - comprometimento	9	56,22	+ 2,332	0,140
< 90% - normal	20	48,65	+ 2,770	
Fator 5 - Distúrbio Psicossomático				
≥ 90% - comprometimento	10	54,10	+ 2,567	0,403
< 90% - normal	19	49,37	+ 2,924	

Mann-Whitney Test

Fonte: Setor de Reumatologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG).

6 DISCUSSÃO

Durante a avaliação clínico-neurológica de nossas pacientes observamos que 23 (71,88%) referiam queixa de dificuldade para deglutir; esta alta prevalência podendo ser devida às manifestações orais da SSp e/ou ao uso de medicamentos. Em nosso estudo, 6 pacientes apresentaram durante o curso da SSp esofagite de refluxo, sendo que em duas houve associação com hérnia de hiato esofágico. Na literatura, constatamos que a disfagia alta é comum em pacientes com SSp e atribuída à redução da produção de saliva e alterações da motilidade esofágica, ocorrendo em até cerca de 75% dos casos (TSIANOS et al., 1985; GRANDE et al., 1993; ROSZTÓCZY et al., 2001). Dismotilidade esofageana tem sido relatada com grande frequência, sendo comum o refluxo gastroesofágico em cerca de 73% dos pacientes com SSp (KJELLÉN et al., 1986; VOLTER et al., 2004; MANDL et al., 2007).

Queixas de alteração de atenção e memória foram referidas por 14 pacientes (43,75%) incluídas em nosso estudo e de alteração do humor em 13 (40,63%), em concordância com a literatura que cita que alterações cognitivas variam de 7% a 80% (MOLL et al., 1993; SPEZIALETTI et al., 1993; ESCUDERO et al., 1995; BRITO; ARAÚJO; PAPI, 2002; DELALANDE et al., 2004).

Parestesia ocorreu em 10 pacientes (31,25%) do nosso grupo de estudo, acometendo os quatro membros em 5 pacientes, somente membros superiores em 3 e somente inferiores em 2. Em 6 pacientes a parestesia antecedeu às manifestações secas. FONT e colaboradores em 2003 acompanharam em estudo prospectivo 15 pacientes, 13 mulheres e 2 homens, com SSp e neuropatia sensitiva pura; observaram que parestesia foi a queixa mais comum e ocorreu em 11 pacientes (73,3%); em 6 pacientes foi diagnosticada neuropatia trigeminal. A neuropatia sensitiva pura foi diagnosticada em 7 pacientes antes da SSp; em 5 pacientes o diagnóstico foi feito simultaneamente e em 3 pacientes a neuropatia sensitiva pura foi diagnosticada após o aparecimento da sintomatologia da SSp (FONT et al., 2003). Lopate e colaboradores acompanharam 22 pacientes com SSp e 10 controles, e queixa de parestesias foram referidas por 59% dos pacientes e 10% dos controles (LOPATE et al., 2006).

Fadiga acentuada ocorreu em duas pacientes (6,5%) do nosso estudo, sendo que uma apresentava STC à direita. A outra paciente era portadora de

polineuropatia em associação com neuronopatia, cujas manifestações neurológicas foram os primeiros sintomas, tendo ocorrido bem cedo no curso da enfermidade, antecipando em cerca de 30 meses a xerostomia, a xerofthalmia e os exames laboratoriais. Ao exame físico apresentava marcha atáxica e paraparética; reflexos ósteo-tendinosos abolidos nos quatro membros; cutâneo plantar em flexão à direita e indiferente à esquerda; dismetria na prova índex-nariz, bilateral, que piorava bastante com o fechar dos olhos; hipoestesia em membro superior e inferior direitos em relação ao dimídio esquerdo e hipoestesia tipo meia nos membros inferiores. Hipopalestesia nos cotovelos e maléolos. Errava na posição segmentar nos pés e na mão esquerda e acertava na direita.

Os exames laboratoriais evidenciaram FAN = 1: 320, padrão citoplasmático fibrilar filamentar, anti-Ro/SS-A positivo, título de 1: 800 e anti-La/SS-B negativo. O tempo de duração da doença era de 5 anos. Os estudos de condução nervosa mostraram potenciais motores normais e sensitivos abolidos, tratando-se de lesão axonal sensitiva em fibras de nervos periféricos dos quatro membros e nos corpos neuronais correspondentes e situados nos gânglios dorsais. decorrente da SSp, com evolução grave e resposta não satisfatória ao tratamento, em concordância com a literatura, em que a neuronopatia sensitiva é citada em relatos de pacientes com SSp, com quadro clínico semelhante ao da paciente por nós acompanhada (HIETAHARJU; KONTTINEN, 1999; SORAJJA et al., 1999; LAFITTE, 2000; NADEAU, 2002).

Fadiga extrema e debilitante de etiologia indeterminada ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes com SSp (KASSAN, 2001; KASSAN; MOUTSOPOULOS, 2004).

Em nosso grupo de pacientes realizamos exame clínico neurológico no setor de Reumatologia e observamos que houve sensibilização quando as pacientes realizaram exame clínico no Ambulatório de Neurologia. Lafitte e colaboradores avaliaram 36 pacientes com SSp; 25 foram acompanhados pelo Internal Medicine Group (IMG) e 11 pelo Neurological group (NG). Complicações neurológicas estavam presentes em 4 pacientes pertencentes ao primeiro grupo, e em 11 pacientes do segundo grupo (LAFITTE et al., 2001).

Em nosso estudo a prevalência de neuropatias periféricas foi de 62,50%, tendo ocorrido em 20 pacientes. A alta prevalência foi devida ao grande número de casos de STC observados, em um total de 15 pacientes (46,88%).

A literatura cita percentuais que variam de 9% a 30%, embora os diversos autores reconheçam que em grande número de casos não são diagnosticadas, principalmente nas formas leves (BARENDREGT et al., 2001; LAFITTE et al., 2001; NADEAU, 2002). Quando considerados os estudos de condução nervosa, anormalidades foram encontradas em 58% dos pacientes (BARENDREGT et al., 2001) e em 55% de 72 pacientes com SSp (GORANSON et al., 2006).

.Em outros estudos, cerca de 20% dos pacientes apresentaram neuropatia compressiva, usualmente a STC (MOLL et al., 1993; LAFITTE et al., 2001).

Em nosso estudo encontramos nas pacientes com STC nos exames de ENMG, estudos de condução nervosa sensitivo e motora com latências prolongadas. Testes de sensibilidade para STC foram positivos.

Nos casos que apresentam neuropatia compressiva, usualmente a STC, a ENMG revela prolongamento da latência motora e sensitiva (MOLL et al., 1993; LAFITTE et al., 2001).

Observamos em nosso grupo de estudo duas pacientes (6,25%) que apresentaram neuropatia parcial mielínica e focal de nervos medianos em segmento proximal de antebraços, uma á direita e uma á esquerda, Na literatura não encontramos citação em relação a SS e comprometimento de nervos medianos a este nível.

No caso da paciente por nós acompanhada, com neuronopatia sensitiva, os estudos de condução nervosa revelaram potenciais motores normais e sensitivos abolidos, com degeneração axonal sensitiva simétrica em fibras de nervos periféricos dos quatro membros. Registramos achados eletroneuromiográficos compatíveis com comprometimento axonal do nervo ulnar direito em uma paciente e polineuropatia sensitivomotora de predomínio distal e axonal também em uma paciente..

Destacamos os estudos dos grupos de Mellgren e Alexander que afirmaram que o ECN é a investigação de escolha na avaliação de neuropatia periférica em pacientes com SS, com achado de diminuição da amplitude, principalmente na forma sensitiva, latências dentro dos limites normais e com predomínio de degeneração axonal em relação à desmielinização (MELLGREN et al., 1989; ALEXANDER, 1993).

Registramos entre nossas pacientes com STC, 3 casos de associação com mononeuropatia sensitiva; de nervo fibular direito em uma, de nervo ulnar direito em uma e de nervo ulnar esquerdo também em uma paciente (9,38%), podendo ser

considerada mononeuropatia múltipla; tipo de acometimento citado no espectro de neuropatias periféricas da SSp (VAN DJIK; WOKKE, 1998). Cerca de 21,7% de frequência de mononeuropatia múltipla é citada por Gemignani e colaboradores (GEMIGNANI et al, 1994). A mononeuropatia múltipla) é considerada rara na SS, contrariamente ao que se encontra descrito para as outras colagenoses (FIALHO; SUSANO, 1997), apesar de um estudo indicar uma prevalência tão alta como 24% (HIETAHARJU; KONTTINEN, 1999).

Manifestações neurológicas podem surgir tardiamente em pacientes com SSp. Mori e colaboradores observaram que a grande maioria de seus pacientes, 93%, teve o diagnóstico de SSp confirmado após o surgimento dos sintomas neurológicos. Verificaram que sintomas sensitivos sem substancial envolvimento motor, foram prevalentes na ataxia sensitiva e que as biópsias de nervo sural revelaram na neuropatia atáxica sensitiva variáveis graus de perda axonal, predominantemente de grandes fibras, enquanto que comprometimento de pequenas fibras predominou na neuropatia sensitiva dolorosa (MORI et al., 2005). Em uma paciente de nosso grupo com neuronopatia sensitiva observamos as mesmas alterações na biópsia de nervo sural

Skopouli e colaboradores confirmaram que o desenvolvimento de doença do SNP é um evento tardio na SSp (SKOPOULI et al., 2000), porém outros autores observaram que as manifestações neurológicas periféricas podem preceder os sintomas clássicos da SSp por um intervalo médio de vinte e quatro meses e até mesmo dominar o quadro clínico (LAFITTE, 2000; MORI et al., 2005). Delalande e colaboradores relataram que ao acompanharem 82 pacientes com SSp o envolvimento neurológico precedeu o diagnóstico da SSp em 81% dos casos, sendo que 56 pacientes apresentavam envolvimento do SNC e 51 pacientes envolvimento do SNP (DELALANDE et al 2004).

Em nosso grupo de estudo observamos que as principais queixas foram de alteração do humor, atenção e memória, de parestesias e fadiga. Diversas pacientes evidenciaram neuropatia periférica após exame neurológico clínico e sensibilização após ENMG. Pacientes sem anormalidades ao exame físico, apresentaram alterações eletroneuromiográfica. Goranson e colaboradores estudaram 72 pacientes portadores de SSp e observaram que 27% evidenciaram neuropatia após exame neurológico clínico, 55% apresentaram ECN anormais, sendo 31% com neuropatia motora, 13% com neuropatia sensitiva e 11% com neuropatia

sensitivomotora e concluíram que neuropatia periférica ocorre em grande proporção de pacientes com SSp, na maioria dos casos como neuropatia desmielinizante subclínica. (GORANSON et al., 2006). Mais uma vez se comprova a necessidade de exame clínico neurológico especializado e a importância dos estudos eletroneurofisiológicos. A diminuição da amplitude, principalmente na sensitiva, é achado inequívoco, com latências comumente dentro dos limites normais (MELLEGREN et al., 1989; ALEXANDER, 1993). A degeneração axonal predomina em relação à desmielinização.

Na neuropatia sensitiva pura um padrão eletrofisiológico característico é notado, consistindo de ausência ou diminuição dos potenciais sensitivos, com condução nervosa motora e resposta F bem preservada. Estudos eletromiográficos estão também dentro dos limites da normalidade, o que corrobora a aparente preservação da função motora ao nível do exame físico (KAPLAN et al., 1990; ALEXANDER, 1993; GRANT et al., 1997). Estes achados eletroneuromiográficos também foram constatados em nossa paciente com SSp e neuropatia. .

A SSp deve ser sistematicamente investigada em todos os doentes com EM, como diagnóstico diferencial a ser levado em consideração (DE SEZE et al., 2001; DELALANDE et al., 2004). Uma das pacientes incluídas em nosso estudo e citada anteriormente recebeu inicialmente o diagnóstico de EM e, somente cerca 30 meses após o início do quadro foi confirmado o diagnóstico de SSp com polineuropatia e neuropatia sensitiva.

Em nosso estudo 29 pacientes responderam ao QSG de Goldberg e os principais indícios de comprometimento observados foram do Fator 3 - desconfiança no próprio desempenho em 10 pacientes (34,48%), do Fator 5 - distúrbios psicossomáticos em 10 pacientes (34,48%) e do Fator 4 - distúrbio do sono em 9 pacientes (31,03%). Não encontramos nenhum relato de aplicação do QSG a pacientes com SS na literatura.

Malinow e colaboradores em 1986, avaliaram 40 pacientes através da análise retrospectiva de prontuários médicos. Em 30 pacientes foi administrado o “Minnesota Multiphasic Personality Inventory” (MMPI). Todos os pacientes foram submetidos à avaliação neurológica, TC de crânio, EEG, angiografia cerebral, ENMG e análise citológica do líquido. Foi observado que 25% dos pacientes apresentaram um ou mais sintomas psiquiátricos. Os mais comuns foram os depressivos (76%), seguidos por

sintomas somatoformes (52%), dissociativos (38%) e alterações de personalidade (histérica e hipomaníaca) (26%) (MALINOW et al, 1986).

Outro estudo a ser destacado é o de Drosos e colaboradores em 1989, que estudaram 52 pacientes com SSp e observaram níveis significativamente mais altos de hostilidade interna, ideação paranóide, sintomas somatoformes e obsessivo-compulsivos comparados a indivíduos saudáveis e com neoplasias através do “Hostility and Direction of Hostility Questionnaire”. Concluíram os autores que os sintomas psiquiátricos observados na SSp constituem reação psicológica frente a uma doença crônica e incapacitante (DROSOS et al, 1989a).

São importantes os estudos de Drosos e colaboradores em 1989 e de Dupond, Gil e De Wazieres em 1990, que observaram alta prevalência de certos traços de personalidade em pacientes com SSp compulsivos (auto-punição, culpa excessiva, intolerância e altos níveis de hostilidade auto-dirigida) (DROSOS et al, 1989b; DUPOND; GIL; DE WAZIERES, 1990)..

O estudo de Mauch e colaboradores em 1994 é relevante, pois destaca a importância da necessidade da realização de testes psicométricos nos pacientes com SSp. Complicações do SNC ocorreram em pequeno número de pacientes, porém os testes psicométricos revelaram diminuição da capacidade cognitiva em grande número (MAUCH et al, 1994).

Outro estudo de grande relevância é o de Valtysdottir e colaboradores em 2000, que analisou a prevalência de depressão e ansiedade em pacientes com SSp e com AR através da “Hospital Anxiety and Depression Scale”. Verificaram que os pacientes com SSp apresentaram mais sintomas depressivos e ansiosos que os do grupo com AR (VALTYSDOTTIR et al, 2000).

Consideramos importante o estudo de Mataró e colaboradores que examinaram a relação entre achados de RM e função cognitiva de pacientes com SSp, comparativamente a um grupo controle de pacientes diagnosticados com migrânea. Concluíram os autores que pacientes com SSp têm anormalidades morfológicas que são relacionadas a distúrbios psiquiátricos e neuropsicológicos. Esses achados serviram de suporte para a etiologia orgânica de disfunção cognitiva e psiquiátrica nos pacientes com SSp (MATARÓ et al., 2003).

A literatura cita ainda que a prevalência de sintomas psiquiátricos em SSp varia amplamente, de 7% a 80% (MOLL et al., 1993; SPEZIALETTI et al., 1993; ESCUDERO et al., 1995; BRITO; ARAÚJO; PAPI, 2002), e que distúrbios afetivos,

especialmente ansiedade e ataques de pânico, são as anomalias psiquiátricas mais comuns (HIETAHARJU; KONTTINEN, 1999; VALTYSDOTTIR et al., 2000; LAFITTE et al., 2001).

7 CONCLUSÕES

1. Pacientes com SSp devem ser acompanhados por equipe multidisciplinar. Deve ser ressaltada a realização do exame clínico neurológico por especialista.
2. Alterações sensitivas são prevalentes, sendo o acometimento do nervo mediano o mais freqüente
3. O maior acometimento no sexo feminino e na faixa etária acima de 50 anos podem ser fatores contribuintes para a alta prevalência de Síndrome do Túnel do Carpo encontrada pelos autores.
3. Os achados eletroneuromiográficos em pacientes com SSp mostraram alta prevalência de lesões do sistema nervoso periférico (62,5%), corroborando a necessidade de avaliação eletrofisiológica dentro do protocolo de estudo da enfermidade.
4. A ENMG mostrou-se capaz de sensibilizar o rendimento diagnóstico da SSp, e quando consideradas as neuropatias subclínicas, reveladas por esses estudos, a sua prevalencia é ainda maior.
5. A detecção de indícios de distúrbios psiquiátricos por meio da aplicação do QSG de Goldberg foi possível em 1/3 dos pacientes estudados.

8 SUGESTÃO

O QSG pode ser utilizado dentro da rotina de avaliação, para rastreamento desses pacientes, porém sempre que possível deve-se lançar mão de instrumentos de mais amplo espectro e maior sensibilidade, os testes neuropsicométricos.

REFERÊNCIAS

ABE, T.; NAKAJIMA, A; MATSUNAGA, M.; SAKURAGI, S.; KOMATSU, M. Decreased tear lactoferrin concentration in patients with chronic hepatitis C. *Br J Ophthalmol.*, [S.l.], v. 83, n. 6, p. 684-687, Jun. 1999.

AGUILERA, S. Síndrome de Sjögren primário: Enfermedad Sistêmica. In: CABRERA-CASALS-CARRASCO (Eds.). *Síndrome de Sjögren*. Medellín: CIB, 2001. p. 160-166.

ALARCÓN-SEGOVIA, D.; GONZÁLEZ-JIMÉNEZ, Y.; GARZA, L.R.; MAISTERRENA, J. Radioisotopic evaluation of salivary gland dysfunction in Sjögren's syndrome. *Am J Roentgenol.*, [S.l.], v. 112, n. 2, p. 373-379, Jun. 1971.

ALEXANDER E. Central nervous system disease in Sjögren's syndrome: new insights in to immunopathogenesis. *Rheum Dis Clin North Am.*, [S.l.], v. 18, n. 3, p. 637-672, Aug. 1992.

ALEXANDER, E.L. Neurologic disease in Sjögren's syndrome: mononuclear inflammatory vasculopathy affecting central/peripheral nervous system and muscle. A clinical review and update of immunopathogenesis. *Rheum Dis Clin North Am.*, v. 19, n. 4, p. 869-908, Nov. 1993.

ALEXANDER, E.L.; ALEXANDER G.E. Aseptic meningoencephalitis in primary Sjögren's syndrome. *Neurology.*, [S.l.], v. 33, n. 5, p. 593-8, May. 1983.

ALEXANDER, E.L.; BEALL, S.S.; GORDON, B.; SELNES, O.A.; YANNAKAKIS, G.D.; PATRONAS, N.; PROVOST, T.T.; MCFARLAND, H.F. Magnetic resonance imaging of cerebral lesions in patients with the Sjögren syndrome. *Ann Intern Med.*, [S.l.], v. 108, n. 6, p. 815-823, Jun. 1988.

ALEXANDER, E.L.; RANZENBACH, M.R.; KUMAR, A.J.; KOZACHUK, W.E.; ROSENBAUM, A.E.; PATRONAS, N.; HARLEY, J.B.; REICHLIN, M. Anti-Ro(SS-A) autoantibodies in central nervous system disease associated with Sjögren's syndrome (CNS-SS): clinical, neuroimaging, and angiographic correlates. *Neurology.*, [S.l.], v. 44, n. 5, p. 899-908. May. 1994.

AL-HASHIMI, I. The management of Sjögren's syndrome in dental practice. *J Am Dent Assoc.*, [S.l.], v. 132, n. 10, p. 1409-17, Oct. 2001.

ANAYA, J.M.; CORREA, P.A.; MANTILLA, R.D. Síndrome de Sjögren primário, características clínicas e imunogenéticas. *Acta Med Colomb.*, [S.l.], 1999; 24, 4, p. 127-136, Jul. 1999.

ANAYA, J.M.; TALAL, N. Sjögren's syndrome. In: KASSIRER, J.P.; GREENE, H.L. (Eds.) *Current Therapy in Adult Medicine*. Baltimore: Mosby, 1997. p. 1291-1298.

ANDONOPOULOS, A.P., LAGOS, G., DROSOS, A.A.; MOUTSOPOULOS, H.M. The spectrum of neurological involvement in Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol.*, [S.l.], v. 29, n. 1, p. 21-23, Feb. 1990.

ASAHINA, M.; KUWABARA, S.; ASAHINA, M.; NAKAJIMA, M.; HATTORI, T. D-penicillamine treatment for chronic sensory ataxic neuropathy associated with Sjögren's syndrome. *Neurology.*, [S.l.], v. 51, n. 5, p. 1451-1453, Nov. 1998.

AZIZ, K.E.; MONTANARO, A.; MCCLUSKEY, P.J.; WAKEFIELD, D. Sjögren's syndrome: review with recent insights into immunopathogenesis. *Aust N Z J Med.*, [S.l.], v. 22, n. 6, p. 671-678, Dec. 1992.

BARENDREGT, P.J.; VAN DEN BENT, M.J.; VAN RAAIJ-VAN DEN AARSEN, V.J.; VAN DEN MEIRACKER, A.H.; VECHT, C.J.; VAN DER HEIJDE, G.L.; MARKUSSE, H.M. Involvement of the peripheral nervous system in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.*, [S.l.], v. 60, p. 876-881, Sept. 2001.

BEIGUELMAN, B. *Curso prático de bioestatística*. Ribeirão Preto: FUNPEC, 2002. p. 73-212.

BÉJOT, Y.; OSSEBY, G.V.; BEN SALEM, D.; BEYNAT, J.; MULLER, G.; MOREAU, T.; GIROUD, M. Bilateral optic neuropathy revealing Sjögren's syndrome. *Rev Neurol.*, Paris, v. 164, n. 12, p. 1044-1047, Dec. 2008.

BOUCHARD, C.S. The Ocular Immune Response. In: KRACHMER, M, HOLLAND (Eds.). Sant Louis: Mosby-Year Book Inc. 1997. p. 68-127.

BRADUS, R.J.; HYBARGER, P.; GOODING, G.A. Parotid gland: US findings in Sjögren syndrome. Work in progress. *Radiology*, [S.l.], v. 169, n. 3, p. 749-751, Dec. 1988.

BRITO, G.N.; ARAÚJO, G.R.; PAPI, J.A. Neuropsychological, neuroimage and psychiatric aspects of primary Sjögren's syndrome. *Arq Neuropsiquiatr.*, São Paulo, v. 60, n.1, p. 28-31, Mar. 2002.

BUNCHAFT, G; KELLNER, S.R.O. *Estatística sem mistério*. Petrópolis: Vozes, 1999. p. 350-899.

CAIN, H.C.; NOBLE, P.W.; MATTHAY, R.A. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Clin Chest Med.*, [S.I.], v. 19, n. 4, p. 687-699, Dec. 1998.

CAROYER, J.M.; MANTO, M.U.; STEINFELD, S.D. Severe sensory neuronopathy responsive to infliximab in primary Sjögren's syndrome. *Neurology*, [S.I.], v. 59, n. 7, p. 1113-1114, Oct. 2002.

CARSONS, S. A review and update of Sjögren's syndrome: manifestations, diagnosis and treatment. *Am J Manag Care.*, [S.I.], v. 7, n. 14 Suppl., p. S433-S443, Sept. 2001.

CHAI, J.; HERRMANN, D.N.; STANTON, M.; BARBANO, R.L.; LOGIGIAN, E.L. Painful small-fiber neuropathy in Sjögren's syndrome. *Neurology*, [S.I.], v. 65, n. 6, p. 925-927, Sept. 2005.

CHAMBERS, M.S. Sjögren's syndrome. *ORL Head Neck Nurs.*, [S.I.], v. 22, n. 4, p. 22-30, 2004.

CONSTANTOPOULOS, S.H.; DROSOS, A.A.; MADDISON, P.J.; MOUTSOPOULOS, H.M. Xerotrachea and interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome. *Respiration*. [S.I.], v. 46, n. 3, p. 310-314, 1984.

CONSTANTOPOULOS, S.H.; PAPADIMITRIOU, C.S.; MOUTSOPOULOS, H.M. Respiratory manifestations in primary Sjögren's syndrome. A clinical, functional, and histologic study. *Chest.*, [S.I.], v. 88, n. 2, p. 226-229, Aug. 1985.

COSSERMELLI, W.; KARA, N.J.; COSSERMELLI-MESSINA, W. Síndrome de Sjögren ou exocrinopatia auto-imune. In: COSSERMELLI, W.; LEMOS (Eds.). *Terapêutica Reumatológica*, 2000. p. 563-575.

COX, P.D.; HALES, R.E. CNS Sjögren's syndrome: an underrecognized and underappreciated neuropsychiatric disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.*, [S.I.], v. 11, n. 2, p. 241-247, 1999.

CREAMER, P.; HOCHBERG, M.C. Pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Up to date*, [S.I.], v. 8, n. 2, p. 1-7, 2000.

CREAMER, P.; HOCHBERG, M.C.; MOSCHELLA, S.L. Clinical manifestations of Sjögren's syndrome. *Up to date*, [S.I.], v. 8, n. 2, p. 2-6, 2000.

DAMASCENO A; FRANÇA JR MC; ZANARDI VA; NUCCI A. Brainstem involvement in Sjögren's syndrome. *J Neuroimaging* [Epub ahead of print],25 Jun. 2009.

DANIELS, T.E.; AUTDEMORTE, T.B.; GREENSPAN, J.S. Histopathology of Sjögren's syndrome. In: TALAL, N.; MOUTSOPOULOS, H.M.; KASSAN, S.S. (Eds.). *Sjögren's syndrome. Clinical and Immunological Aspects*. Berlin: Springer-Verlag, 1987. p. 266-286.

DANIELS, T.E.; POWELL, M.R.; SYLVESTER, R.A.; TALAL, N. An evaluation of salivary scintigraphy in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.*, [S.I.], v. 22, n. 8, p. 809-814, Aug. 1979.

DE SEZE, J.; DEVOS, D.; CASTELNOVO, G.; LABAUGE, P.; DUBUCQUOI, S.; STOJKOVIC, T.; FERRIBY, D.; VERMERSCH, P. The prevalence of Sjögren syndrome in patients with primary progressive multiple sclerosis. *Neurology*. [S.I.], v. 57, n. 8, p. 1359-1363, Oct. 2001.

DE VITA, S.; LORENZON, G.; ROSSI, G.; SABELLA, M.; FOSSALUZZA, V. Salivary gland echography in primary and secondary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.*, [S.I.], v. 10, n. 4, p. 351-356, July-Aug. 1992.

DELALANDE, S.; DE SEZE, J.; FAUCHAIS, A.L.; HACHULLA, E.; STOJKOVIC, T.; FERRIBY, D.; DUBUCQUOI, S.; PRUVO, J.P.; VERMERSCH, P.; HATRON, P.Y. Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine (Baltimore)*, [S.I.], v. 83, n. 5, p. 280-291, Sept. 2004.

DEVAUCHELLE-PENSEC, V.; PENNEC, Y.; MORVAN, J.; PERS, J.O.; DARIDON, C.; JOUSSE-JOULIN, S.; ROUDAUT, A.; JAMIN, C.; RENAUDINEAU, Y.; ROUÉ, I.Q.; COCHENER, B.; YOUINO, P.; SARAUX, A. Improvement of Sjögren's syndrome after two infusions of rituximab (anti-CD20). *Arthritis Rheum.*, [S.I.], v. 57, n. 2, p. 310-317, Mar. 2007.

DIMITRAKOV, D.; PANDEVA, S. A case of primary Sjögren's syndrome in combination with chronic mesangio-capillary glomerulonephritis and interstitial nephritis. *Folia Med (Plovdiv)*, [S.I.], v. 40, n. 1, p. 29-33, 1998.

DROSOS, A.A.; ANDONOPOULOS, A.P.; LAGOS, G.; ANGELOPOULOS, N.V.; MOUTSOPOULOS, H.M. Neuropsychiatric abnormalities in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.*, [S.I.], v. 7, n. 2, p. 207-209, Mar-Apr. 1989a.

DROSOS, A.A.; ANGELOPOULOS, N.V.; LIAKOS, A.; MOUTSOPOULOS, H.M. Personality structure disturbances and psychiatric manifestations in primary Sjögren's syndrome. *J Autoimmun.*, [S.I.], v. 2, n. 4, p. 489-493, Aug. 1989b.

DUPOND, J.L.; GIL, H.; DE WAZIERES, B. Five-year efficacy of intravenous gammaglobulin to treat dysautonomia in Sjögren's syndrome. *Am J Med.*, [S.I.], v. 106, n. 1, p. 125, Jan. 1999.

DUPOND, J.L.; HUMBERT, P.; TAILLARD, C.; DE WAZIERES, B.; VUITTON, D. Relationship between autoimmune diseases and personality traits in woman. *Presse Med.*, [S.I.], v. 19, n. 44, p. 2019-2022, Dec. 1990.

EGBERT, P.R.; LAUBER, S.; MAURICE, D.M. A simple conjunctival biopsy. *Am J Ophthalmol.*, [S.I.], v. 84, n. 6, p. 798-801, Dec. 1977.

ESCUDERO, D.; LATORRE, P.; CODINA, M.; COLL-CANTÍ, J.; COLL, J. Central nervous system disease in Sjögren's syndrome. *Ann Med Interne (Paris)*, [S.I.], v. 146, n. 4, p. 239-242, 1995.

FIALHO, L.; SUSANO, R. A síndrome de Sjögren em clínica geral. *Rev Port Clin Geral*, [S.I.], v. 14, p. 400-407, 1997.

FONT, J.; RAMOS-CASALS, M.; DE LA RED, G.; POU, A.; CASANOVA, A.; GARCÍA-CARRASCO, M.; CERVERA, R.; MOLINA, J.A.; VALLS, J.; BOVÉ, A.; INGELMO, M.; GRAUS, F. Pure sensory neuropathy in primary Sjögren's syndrome. Longterm prospective followup and review of the literature. *J Rheumatol.*, [S.I.], v. 30, n. 7, p. 1552-1557, Jul. 2003.

FONT, J.; VALLS, J.; CERVERA, R.; POU, A.; INGELMO, M.; GRAUS, F. Pure sensory neuropathy in patients with primary Sjögren's syndrome: clinical, immunological, and electromyographic findings. *Ann Rheum Dis.*, [S.I.], v. 49, n. 10, p. 775-778, Oct. 1990.

FOX, P.C. Autoimmune diseases and Sjogren's syndrome: an autoimmune exocrinopathy. *Ann N Y Acad Sci.*, [S.I.], v. 1098, p. 15-21, Mar. 2007.

FOX, R.I. Sjögren syndrome. *Lancet*, [S.I.], v. 366, n. 9482, p. 321-31, Jul. 2005.

FOX, R.I. Sjögren's syndrome: Immunobiology of exocrine gland dysfunction. *Adv Dent Res.*, [S.I.], v. 10, n. 1, p. 35-40, 1996.

FOX, R.I.; BUMOL, T.; FANTOZZI, R.; SCHREIBER, R. Expression of histocompatibility antigen HLA-DR by salivary gland epithelial cells in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.*, [S.I.], v. 29, n. 9, p. 1105-1111, Sept. 1986a.

FOX, R.I.; ROBINSON, C.A.; CURD, J.G.; KOZIN, F.; HOWELL, F.V. Sjögren's syndrome. Proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum.*, [S.I.], v. 29, n. 5, p. 577-585, May. 1986b.

GALER, B.S.; ROWBOTHAM, M.C.; VON MILLER, K.; WALTON, A.; FIELDS, H.L. Treatment of inflammatory, neuropathic and sympathetically maintained pain in a patient with Sjögren's syndrome. *Pain*. [S.I.], 50, n. 2, p. 205-208, Aug. 1992.

GAMRÓN, S.; BARBERIS, G.; ONETTI, C.M.; STRUSBERG, I.; HLIBA, E.; MARTELLOTTA, G.; JARA, H.G.; SESIN, A.M. Mesangial nephropathy in Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol.*, [S.I.], v. 29, n. 1, p. 65-77, 2000.

GARCÍA-CARRASCO, M.; FUENTES-ALEXANDRO, S.; ESCÁRCEGA, R.O.; SALGADO, G.; RIEBELING, C.; CERVERA, R. Pathophysiology of Sjögren's syndrome. *Arch Med Res.*, [S.I.], v. 37, n. 8, p. 921-932, Nov. 2006.

GARCÍA-CARRASCO, M.; RAMOS-CASALS, M.; ROSAS, J.; PALLARÉS, L.; CALVO-ALEN, J.; CERVERA, R.; FONT, J.; INGELMO, M. Primary Sjögren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine (Baltimore)*, [S.I.], v. 81, n. 4, p. 270-280, July. 2002.

GERRATY, R.P.; MCKELVIE, P.A.; BYRNE, E. Aseptic meningoencephalitis in primary Sjögren's syndrome. Response to plasmapheresis and absence of CNS vasculitis at autopsy. *Acta Neurol Scand.*, [S.I.], v. 88, n. 4, p. 309-311, 1993.

GORANSSON, L.G.; HERIGSTAD, A.; TJENSVOLL, A.B.; HARBOE, E.; MELLGREN, S.I.; OMDAL, R. Peripheral neuropathy in primary Sjögren syndrome: a population based study. *Arch Neurol.*, [S.I.], v. 63, n. 11, p. 1612-1615, Nov. 2006.

GRANDE L; LACIMA G; ROS E; FONT J; PERA C. Esophageal motor function in primary Sjögren's syndrome. *Am J Gastroenterol.* [S.I.], v 88, n. 3, p. 378-81, Mar. 1993.

GRANT, I.A.; HUNDER, G.G.; HOMBURGER, H.A.; DYCK, P.J. Peripheral neuropathy associated with sicca complex. *Neurology*, [S.I.], v. 48, n. 4, p. 855-862, Apr. 1997.

GRIFFIN, J.W.; CORNBLATH, D.R.; ALEXANDER, E.; CAMPBELL, J.; LOW, P.A.; BIRD, S.; FELDMAN, E.L. Ataxic sensory neuropathy and dorsal root ganglionitis associated with Sjögren's syndrome. *Ann Neurol.*, [S.I.], v. 27, n. 3, p. 304-315, Mar. 1990.

GYÖNGYÖSI, M.; POKORNY, G.; JAMBRIK, Z.; KOVÁCS, L.; KOVÁCS, A.; MAKULA, E.; CSANÁDY, M. Cardiac manifestations in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.*, [S.I.], v. 55, n. 7, p. 450-454, Jul. 1996.

HANSEN, A.; LIPSKY, P.E.; DÖRNER, T. Immunopathogenesis of primary Sjögren's syndrome: implications for disease management and therapy. *Curr Opin Rheumatol.*, [S.I.], v. 17, n. 5, p. 558-565, Sept. 2005.

HANSEN, A.; LIPSKY, P.E.; DÖRNER, T. New concepts in the pathogenesis of Sjögren syndrome: many questions, fewer answers. *Curr Opin Rheumatol.*, [S.I.], v. 15, n. 5, p. 563-570, Sept. 2003.

HARLEY, J.B.; ALEXANDER, E.L.; BIAS, W.B.; FOX, O.F.; PROVOST, T.T.; REICHLIN, M.; YAMAGATA, H.; ARNETT, F.C. Anti-Ro (SS-A) and anti-La (SS-B) in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.*, [S.I.], v. 29, n. 2, p. 196-206, Feb. 1986.

HATRON, P.Y.; WALLAERT, B.; GOSSET, D.; TONNEL, A.B.; GOSSELIN, B.; VOISIN, C.; DEVULDER, B. Subclinical lung inflammation in primary Sjögren's syndrome. Relationship between bronchoalveolar lavage cellular analysis findings and characteristics of the disease. *Arthritis Rheum.*, [S.I.], v. 30, n. 11, p. 1226-31, 1987.

HATZIS, G.S.; FRAGOULIS, G.E.; KARATZAFERIS, A.; DELLADETSIMA, I.; BARBATIS, C.; MOUTSOPOULOS, H.M. Prevalence and longterm course of primary biliary cirrhosis in primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol.*, [S.I.], v. 35, n. 10, p. 2012-2016, Oct. 2008.

HAYASHI, Y.; ISHIMARU, N.; ARAKAKI, R.; TSUKUMO, S.; FUKUI, H.; KISHIHARA, K.; SHIOTA, H.; YASUTOMO, K.; HAYASHI, Y. Effective treatment of a mouse model of Sjögren's syndrome with eyedrop administration of anti-CD4 monoclonal antibody. *Arthritis Rheum.*, [S.I.], v. 50, n. 9, p. 2903-2910, Sept. 2004.

HEBBAR, M.; HEBBAR-SAVEAN, K.; HACHULLA, E.; BROUILLARD, M.; HATRON, P.Y.; DEVULDER, B. Participation of cryoglobulinaemia in the severe peripheral neuropathies of primary Sjögren's syndrome. *Ann Med Interne (Paris)*, [S.I.], v. 146, n. 4, p. 235-238, 1995.

HIETAHARJU, A.; KONTTINEN, Y. Nervous system involvement in Sjögren's syndrome. State of the art lectures of Sjögren's syndrome. *Hygiea Inter.*, [S.I.], v. 108, n. 1, 1999.

HOMMAN M; TOJO; AKISUKI M. Criteria for Sjögren's syndrome in Japan. *Scand J Rheumatol.* [S.I.], v 61, p 21- 26..1986.

JONES, D.T.; JI, A.; MONROY, D. Evaluation of ocular surface cytokines, mucin and cytokeratin expression in Sjögren's syndrome. *Adv Exp Med Biol.*, [S.I.], v. 438, p. 533-536, 1998.

KAPLAN, J.; ROSENBERG, R.; REINITZ, E.; BUCHBINDER, S.; SCHAUMBURG, H. Peripheral neuropathy in Sjögren's syndrome. *Muscle Nerve.*, [S.I.], v. 13, p. 570-579, 1990.

KASSAN, S.S. Managing dry eyes and dry mouth in Sjögren's syndrome. *Am J Manag Care.*, [S.I.], v. 7, n. 14 Suppl, p. S444-S450, Sept. 2001.

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

KJELLÉN G; FRANSSON SG; LINDSTRON F; SOKJER H; TIBBLING L. Esophageal function, radiography and dysphagia in Sjögren syndrome, . [S.I.], v. 31, n 3, p. 225-9, Mar. 1986.

KIMURA J . *Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle*, Ed.2, DUMITRU. 1° ed. 1989.

LAFITTE, C. Neurological manifestations in Sjögren syndrome. *Arch Neurol.*, [S.I.], v. 57, n. 3, p. 411-413, Mar. 2000.

LAFITTE, C.; AMOURA, Z.; CACOUB, P.; PRADAT-DIEHL, P.; PICQ, C.; SALACHAS, F.; LÉGER, J.M.; PIETTE, J.C.; DELATTRE, J.Y. Neurological

complications of primary Sjögren's syndrome. *J Neurol.*, [S.I.], v. 248, n. 7, p. 577-584, Jul. 2001.

LAHDENSUO, A.; KORPELA, M. Pulmonary findings in patients with primary Sjögren's syndrome. *Chest.*, [S.I.], v. 108, n. 2, p. 316-319, Aug. 1995.

LEE SH; TSENG SC. Rose Bengal staining and cytologic characteristics associated with lipid tear deficiency. *Am J Ophthalmol.* , [S.I.], v. 124, p. 736-50. 1997.

LEMP, M.A. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *Clao J.*, [S.I.], v. 21, n. 4, p. 221-232, Oct. 1995.

LESLIE, K.O.; TRAHAN, S.; GRUDEN, J. Pulmonary pathology of the rheumatic diseases. *Semin Respir Crit Care Med.*, [S.I.], v. 28, n. 4, p. 369-378, Aug. 2007.

LOCHT, H.; PELCK, R.; MANTHORPE, R. Diagnostic and prognostic significance of measuring antibodies to alpha-fodrin compared to anti-Ro-52, anti-Ro-60, and anti-La in primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol.*, [S.I.], v. 35, n. 5, p. 845-849, May. 2008.

LOPATE, G.; PESTRONK, A.; AL-LOZI, M.; LYNCH, T.; FLORENCE, J.; MILLER, T.; LEVINE, T.; RAMPY, T.; BESON, B.; RAMNEANTU, I. Peripheral neuropathy in an outpatient cohort of patients with Sjögren syndrome. *Muscle Nerve.*, [S.I.], v. 33, n. 5, p. 672-676, May. 2006.

MACKAY, F.; GROOM, J.R.; TANGYE, S.G. An important role for B-cell activation factor and B cells in the pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol.*, [S.I.], v. 19, n. 5, p. 406-413, Sept. 2007.

MAKULA, E.; POKORNY, G.; RAJTÁR, M.; KISS, I.; KOVÁCS, A.; KOVÁCS, L. Parotid gland ultrasonography as a diagnostic tool in primary Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol.* [S.I.], v. 35, n. 10, p. 972-977, Oct. 1996.

MALINOW, K.; YANNAKAKIS, G.D.; GLUSMAN, S.M.; EDLOW, D.W.; GRIFFIN, J.; PESTRONK, A.; POWELL, D.L.; RAMSEY-GOLDMAN, R.; EIDELMAN, B.H.; MEDSGER, T.A., J.R.; et al. Subacute sensory neuronopathy secondary to dorsal root ganglionitis in primary Sjögren's syndrome. *Ann Neurol.*, [S.I.], v. 20, n. 4, p. 535-537, Oct. 1986.

MANDL, T.; EKBERG, O.; WOLLMER, P.; MANTHORPE, R.; JACOBSSON, L.T. Dysphagia and dysmotility of the pharynx and oesophagus in patients with primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol.*, [S.I.], v. 36, n. 5, p. 394-401, Sept-Oct. 2007.

MANTHORPE, R; OXHOLM P; PRAUSE JU; SCHIODTM.. The Copenhagen criteria for Sjögren's syndrome.. *Scand J Rheumatol.Suppl.* [S.I.], V , p 19-21. 1986.

MANTHORPE, R. Sjögren's syndrome criteria. *Ann Rheum Dis.* [S.I.], 61, n. 6, p. 482-484, June. 2002.

MARIETTE, X. Pathophysiology of Sjögren's syndrome. *Ann Med Interne (Paris)*, [S.I.], v. 154, n. 3, p. 157-168, May. 2003.

MARTIN MARTIN, L.S.; MIGLIORE, A.; TODINO, V.; PAGANO, A.; CHIANELLI, M. Infliximab therapy in patients with secondary Sjögren's syndrome: functional evaluation. *Clin Exp Rheumatol.*, v. 21, n. 3, p. 412, May-June. 2003.

MATARÓ, M.; ESCUDERO, D.; ARIZA, M.; SÁNCHEZ-OJANGUREN, J.; LATORRE, P.; JUNQUÉ, C.; MERCADER, J.M. Magnetic resonance abnormalities associated with cognitive dysfunction in primary Sjögren syndrome. *J Neurol.*, [S.I.], v. 250, n. 9. p. 1070-1076, Sept. 2003.

MATSUKAWA, Y.; NISHINARITA, S.; HORIE, T. Abducent and trochlear palsies in a patient with Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol.*, [S.I.], v. 34, n. 5, p. 484-485, May. 1995.

MAUCH, E.; VÖLK, C.; KRATZSCH, G.; KRAPF, H.; KORNHUBER, H.H.; LAUFEN, H.; HUMMEL, K.J. Neurological and neuropsychiatric dysfunction in primary Sjögren's syndrome. *Acta Neurol Scand.*, [S.I.], v. 89, n. 1, p. 31-35, Jan. 1994.

MAVRAGANI, C.P.; MOUTSOPOULOS, H.M. Conventional therapy of Sjogren's syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol.*, [S.I.], v. 32, n. 3, p. 284-291, Jun. 2007.

MAVRAGANI, C.P.; MOUTSOPOULOS, N.M.; MOUTSOPOULOS, H.M. The management of Sjögren's syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol.*, [S.I.], v. 2, n. 5, p. 252-261, May. 2006.

MÉGEVAND, P.; CHIZZOLINI, C.; CHOFFLON, M.; ROUX-LOMBARD, P.; LALIVE, P.H.; PICARD, F. Cerebrospinal fluid anti-SSA autoantibodies in primary Sjogren's

syndrome with central nervous system involvement. *Eur Neurol.*, [S.I.], v. 57, n. 3, p. 166-171, 2007.

MELLGREN, S.I.; CONN, D.L.; STEVENS, J.C.; DYCK, P.J. Peripheral neuropathy in primary Sjögren syndrome. *Neurology*, [S.I.], v. 39, n. 3, p. 390-394, Mar. 1989.

MOLL, J.W.; MARKUSSE, H.M.; PIJNENBURG, J.J.; VECHE, C.J.; HENZEN-LOGMANS, S.C. Antineuronal antibodies in patient with neurologic complications of primary Sjögren's syndrome. *Neurology*, [S.I.], v. 43, n. 12, p. 2574-2581, Dec. 1993.

MORI, K.; IJIMA, M.; KOIKE, H.; HATTORI, N.; TANAKA, F.; WATANABE, H.; KATSUNO, M.; FUJITA, A.; AIBA, I.; OGATA, A.; SAITO, T.; ASAKURA, K.; YOSHIDA, M.; HIRAYAMA, M.; SOBUE, G. The wide spectrum of clinical manifestations in Sjögren's syndrome-associated neuropathy. *Brain.*, [S.I.], v. 128, n. 11, p. 2518-2534, Nov. 2005.

MORI, K.; IJIMA, M.; SUGIURA, M.; KOIKE, H.; HATTORI, N.; ITO, H.; HIRAYAMA, M.; SOBUE, G. Sjögren's syndrome associated painful sensory neuropathy without sensory ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*, [S.I.], v. 74, n. 9, p. 1320-1322, Sept. 2003.

MORI, K.; KOIKE, H.; MISU, K.; HATTORI, N.; ICHIMURA, M.; SOBUE, G. Spinal cord magnetic resonance imaging demonstrates sensory involvement and clinical severity in neuronopathy associated with Sjögren's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*, [S.I.], v. 71, n. 4, p. 488-492, Oct. 2001.

MOTT, A.E.; GRUSHKA, M.; SESSLE, B.J. Diagnosis and management of taste disorders and burning mouth syndrome. *Dent Clin North Am.*, [S.I.], v. 37, n. 1, p. 33-71, Jan. 1993.

MOUTSOPOULOS, H.M. Sjögren's Syndrome: Autoimmune Epithelitis. *Clin Immunol Immunopathol.*, [S.I.], v. 72, n. 2, p. 162-165, Aug. 1994.

MOUTSOPOULOS, H.M.; SARMAS, J.H.; TALAL, N. Is central nervous system involvement a systemic manifestation of primary Sjögren's syndrome? *Rheum Dis Clin North Am.*, [S.I.], v. 19, n. 4, p. 909-912, Nov. 1993.

NADEAU S. Neurologic Manifestations of Connective Tissue Disease. *Neurol Clin.*, [S.I.], v. 20, p. 151-178, Feb. 2002.

NAKAMURA, H.; USA, T.; MOTOMURA, M.; ICHIKAWA, T.; NAKAO, K.; KAWASAKI, E.; TANAKA, M.; ISHIKAWA, K.; EGUCHI, K. Prevalence of intrrelated autoantibodies in thyroid diseases and autoimmune disorders. *J Endocrinol Invest.*, [S.I.], v. 31, n. 10, p. 861-865, Oct. 2008.

OLSEN, M.L. Sjögren's syndrome neurological aspects. *The Moisture Seekers Newsletter*, [S.I.], v. 11, n. 1, p. 1-5, Jan. 1993.

ORMEROD, L.D.; FONG, L.P.; FOSTER, C.S. Corneal Infections in mucosal scarring disorders and Sjögren's syndrome. *Am J Ophthalmol.*, [S.I.], v. 105, n. 5, p. 512-518, May. 1988.

OSTUNI, P.; BOTSIOS, C.; SFRISO, P.; BERTAGNIN, A.; COZZI, F.; DORIA, A.; TODESCO, S. Prevalence and clinical features of fibromyalgia in systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis and Sjögren's syndrome. *Minerva Med.*, [S.I.], v. 93, n. 3, p. 203-209, Jun. 2002.

OXHOLM, P. Primary Sjögren's syndrome-clinical and laboratory markers of disease activity. *Seminars Arthritis Rheum.*, [S.I.], v. 22, n. 2, p. 114-126, Oct. 1992.

OZGOCMEN, S.; GUR, A. Treatment of central nervous system involvement associated with primary Sjögren's syndrome. *Curr Pharm Des.*, [S.I.], v. 14, n. 13, p. 1270-1273, 2008.

PAPIRIS, S.A.; TSONIS, I.A.; MOUTSOPOULOS, H.M. Sjögren's Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.*, [S.I.], v. 28, n. 4, p. 459-471, Aug. 2007.

PASQUALI, L.; GOUVEIA, V.V.; ANDRIOLA, W.B.; RAMOS, A.L.M. Questionário de Saúde Geral de Goldberg. Manual técnico. 1ª ed. São Paulo: Casa do Psicólogo, 1996. p. 44.

PAVLIDIS, N.A.; KARSH, J.; MOUTSOPOULOS, H.M. The clinical picture of primary Sjögren's syndrome: a retrospective study. *J Rheumatol.*, [S.I.], v. 9, n. 5, p. 685-690, Sept-Oct. 1982.

PEDERSEN AM, REIBEL J, NAUNTOFTE B. Primary Sjögren's syndrome (pSS): subjective symptoms and salivary findings. *J Oral Pathol Med.*, [S.I.], v. 28, n. 7, p. 303-311, Aug. 1999.

PEREIRA, F.F.C.C.; FONSECA, R.M.L.; ALVARENGA, R.M.P. Manifestações neurológicas em paciente com S Sjögren. Relato de um caso. *CBM.*, Rio de Janeiro, v. XVII, p. 87-92, Dez. 2004.

POULSEN, A. Psychodynamic, time-limited group therapy in rheumatic disease--a controlled study with special reference to alexithymia. *Psychother Psychosom.* [S.I.], v. 56, n. 1-2, p. 12-23, 1991.

PRESTON, D.C.; SHAPIRO, B.E. Detailed nerve conduction studies. In: NEWTON, M.A. (Ed.). *Electromyography and neuromuscular disorders*. Butterworth-Heinemann., 1998a. p. 103-142.

PRESTON, D.C.; SHAPIRO, B.E. Nerve conduction studies: normal adult values. In: NEWTON, M.A. (Ed.). *Electromyography and neuromuscular disorders*. Butterworth-Heinemann., 1998b. p. 561-564.

RAMOS-CASALS, M.; ANAYA, J.M.; GARCÍA-CARRASCO, M.; ROSAS, J.; BOVÉ, A.; CLAVER, G.; DIAZ, L.A.; HERRERO, C.; FONT, J. Cutaneous vasculitis in primary Sjögren syndrome: classification and clinical significance of 52 patients. *Medicine (Baltimore)*, [S.I.], v. 83, n. 2, p. 96-106, Mar. 2004.

RAMOS-CASALS, M.; BRITO-ZERÓN, P. Emerging biological therapies in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*, [S.I.], v. 46, n. 9, p. 1389-1396, Sept. 2007.

RAMOS-CASALS, M.; FONT, J. Primary Sjögren's syndrome: current and emergent aetiopathogenic concepts. *Rheumatology (Oxford)*, [S.I.], v. 44, n. 11, p. 1354-1367, Nov. 2005.

RASHTAK, S.; PITTELKOW, M.R. Skin involvement in systemic autoimmune diseases. *Curr Dir Autoimmun.*, [S.I.], v. 10, p. 344-358, 2008.

RIGAMONTI A; LAURIA G; BALQUERA R; AGOSTONI E. Subacute inflammatory polyradiculopathy associated with Sjögren's syndrome. *Muscle Nerve.* , [S.I.], v. 39, n 6 p. 855-857, Jun. 2009.

ROSZTÓCZY, A.; KOVÁCS, L.; WITTMANN, T.; LONOVICS, J.; POKORNY, G. Manometric assesment of impaired esophageal motor function in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.*, [S.I.], v. 19, n. 2, p. 147-152, Mar-Apr. 2001.

SAMARKOS, M.; MOUTSOPOULOS, H.M. Recent advances in the management of ocular complications of Sjögren's syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep.*, [S.I.], v. 5, n. 4, p. 327-332, Jul. 2005.

SATO, E. Reumatologia - Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar. São Paulo: Manole, 2004. p. 155-162.

SATOH, M.; YAMAGATA, H.; WATANABE, F.; NAKAYAMA, S.; OGASAWARA, T.; TOJO, T.; AKIZUKI, M. Development of anti-Sm and anti-DNA antibodies followed by clinical manifestation of systemic lupus erythematosus in an elderly woman with long-standing Sjögren's syndrome. *Lupus.*, [S.I.], v. 4, n. 1, p. 63-65, Feb. 1995.

SCHALL, G.L.; ANDERSON, L.G.; WOLF, R.O.; HERDT, J.R.; TARPLEY, T.M. Jr., CUMMINGS, N.A.; ZEIGER, L.S.; TALAL, N. Xerostomia in Sjögren's syndrome. Evaluation by sequential salivary scintigraphy. *JAMA.*, [S.I.], v. 216, n. 13, p. 2109-2116, Jun. 1971.

SCHEFER C; TSENG G. Estudio de la superficie ocular en el ojo seco. *Int Ophthalmol Cin.*, [S.I.], v. 34, p. 57-69. 1994.

SCULLY, C. Sjögren's syndrome: clinical and laboratory features, immunopathogenesis, and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.*, [S.I.], v. 62, n. 5, p. 510-523, Nov. 1986.

SHALL GL; ANDERSON; LG; WOLF RO. Xerostomia in . Sjögren's syndrome; evaluación by sequential scintigraphy. *JAMA* [S.I.], v. 216, p. 2109-2116. 1971.

SHIH, W.J.; GHESANI, N.; HONGMING, Z.; ALAVI, A.; SCHUSPER, S.; MOZLEY, D. F-18 FDG positron emission tomography demonstrates resolution of non-Hodgkin's lymphoma of the parotid gland in a patient with Sjögren's syndrome: before and after anti-CD20 antibody rituximab therapy. *Clin Nucl Med.*, [S.I.], v. 27, n. 2, p. 142-143, Feb. 2002.

SIEGEL, S.; CASTELLAN, N.J.Jr. *Estatística Não-Paramétrica para Ciências do Comportamento*. 6^a. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006. p. 134-178.

SIERRA, L.I. Papel del laboratorio clínico las enfermedades periodontales. *Laboratoio al dia.*, [S.I.], v. 5, n. 4, p. 237-245, 1995.

SKOPOULI FN; DROSOS AA; PAPAICANNOU T; MOUTSOPOULOS HM. Preliminary diagnostic criteria for Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol.* [S.I.], v 61. p 22-25. 1986.

SKOPOULI, F.N.; DAFNI, U.; IOANNIDIS, J.P.; MOUTSOPOULOS, H.M. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum.*, [S.I.], v. 29, n. 5, p. 296-304, Apr. 2000.

SOMER, B.G.; TSAI, D.E.; DOWNS, L.; WEINSTEIN, B.; SCHUSTER, S.J.; AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY AD HOC COMMITTEE ON IMMUNOLOGIC TESTING GUIDELINES. Improvement in Sjögren's syndrome following therapy with rituximab for marginal zone lymphoma. *Arthritis Rheum.*, [S.I.], v. 49, n. 3, p. 394-398, Jun. 2003.

SORAJJA, P.; POIRIER, M.K.; BUNDRICK, J.B.; MATTESON, E.L. Autonomic failure and proximal skeletal myopathy in a patient with primary Sjögren's syndrome. *Mayo Clin Proc.*, [S.I.], v. 74, n. 7, p. 695-697, Jul. 1999.

SPEZIALETTI, R.; BLUESTEIN, H.G.; PETER, J.B.; ALEXANDER, E.L. Neuropsychiatric disease in Sjögren's syndrome: anti-ribosomal P and anti-neuronal antibodies. *Am J Med.*, [S.I.], v. 95, n. 2, p. 153-160, Aug. 1993.

STEINFELD, S.D.; DEMOLS, P.; SALMON, I.; KISS, R.; APPELBOOM, T. Infliximab in patients with primary Sjögren's syndrome: a pilot study. *Arthritis Rheum.*, [S.I.], v. 44, n. 10, p. 2371-2375, Oct. 2000.

TAJIMA, Y.; MITO, Y.; OWADA, Y.; TSUKISHIMA, E.; MORIWAKA, F.; TASHIRO, K. Neurological manifestations of primary Sjögren's syndrome in Japanese patients. *Intern Med.*, [S.I.], v. 36, p. 690-693, Oct. 1997.

TALAL, N. Sjögren's syndrome: historical overview and clinical spectrum of disease. *Rheum Dis North Am.*, [S.I.], v. 18, n. 3, p. 507-515, Aug. 1992.

TALIBERTI, B.H.B. Síndrome de Sjögren. In: MOREIRA, C.; CARVALHO, M.A.P. (Eds.). *Reumatologia Diagnóstico e Tratamento*. Rio de Janeiro: Medsi, 2001. p. 392-402.

TROJANO, M.; PAOLICELLI, D. The differential diagnosis of multiple sclerosis: classification and clinical features of relapsing and progressive neurological syndrome. *Neurol Sci.*, [S.I.], v. 22, n. Suppl 2, p. S98-S102, Nov. 2001.

TSIANOS, E.B.; CHIRAS, C.D.; DROSOS, A.A.; MOUTSOPOULOS, H.M. Oesophageal dysfunction in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.*, [S.I.], v. 44, n. 9, p. 610-613, Sept. 1985.

TSOKOS, M.; LAZAROU, S.A.; MOUTSOPOULOS, H.M. Vasculitis in primary Sjögren's syndrome. Histologic classification and clinical presentation. *Am J Clin Pathol.*, [S.I.], v. 88, n. 1, p. 26-31, Jul. 1987.

TZIOUFAS, A.G.; MOUTSOPOULOS, H.M. Sjögren's syndrome. In: HOCHBERG, M.C. et al. *Rheumatology*. Spain: Mosby/Elsevier Saunders. 2003. p. 1431-1443.

TZIOUFAS, A.G.; MOUTSOPOULOS, H.M.; TALAL, N. Lymphoid malignancy and monoclonal proteins. In: TALAL, N.; MOUTSOPOULOS, H.M.; KASSAN, S.S. (Eds.). *Sjögren's syndrome: Clinical and immunological aspects*. Berlin: Springer-Verlag, 1987. p. 129-136.

VALESINI, G.; PRIORI, R.; BAVOILLOT, D.; OSBORN, J.; DANIELI, M.G.; DEL PAPA, N.; GERLI, R.; PIETROGRANDE, M.; SABBADINI, M.G.; SILVESTRIS, F.; VALSECCHI, L. Differential risk of non-Hodgkin's lymphoma in Italian patients with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol.*, [S.I.], v. 24, n. 12, p. 2376-2380, Dec. 1997.

VALTÝSDÓTTIR, S.T.; GUDBJÖRNSSON, B.; LINDQVIST, U.; HÄLLGREN, R.; HETTA, J. Anxiety and depression in patients with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol.*, [S.I.], v. 27, n. 1, p. 165-169, Jan. 2000.

VAN BIJSTERVELD OP. Diagnostic tests in the sicca syndrome. *Arch Ophthalmol.* [S.I.], v. 82, p. 10-14. 1969.

VAN DIJK, G.W.; WOKKE, J.H. The diversity of peripheral nervous system disorders in Sjögren's syndrome. *Neth J Med.*, [S.I.], v. 53, n. 5, p. 193-195, Nov. 1998.

VAN SETTEN, G.B.; TERVO, T.; VIINIKKA, L.; PESONEN, K.; PERHEENTUPA, J.; TARKKANEN, A. Ocular disease leads to decreased concentrations of epidermal growth factor in the tear fluid. *Curr Eye Res.*, [S.I.], v. 10, n. 6, p. 523-527, Jun. 1991.

VASSILIOU, V.A.; MOYSSAKIS, I.; BOKI, K.A.; MOUTSOPOULOS, H.M. Is the heart affected in primary Sjögren's syndrome? An echocardiographic study. *Clin Exp Rheumatol.*, [S.I.], v. 26, n. 1, p. 109-112, Jan-Feb. 2008.

VINAGRE, F.; SANTOS, A.; SANTOS, M.; PRATA, A.; OLIVEIRA, A.; SILVA, J.C. Salivary gland scintigraphy in the evaluation of patients with sicca complaints. *Acta Reumatol Port.*, [S.I.], v. 33, n. 4, p. 422-428, Oct-Dec. 2008.

VITALI, C.; BOMBARDIERI, S. The European classification criteria for Sjögren's syndrome (SS): proposal for modification of the rules for classification suggested by

the analysis of the receiver operating characteristic (ROCS) curve of the criteria performance. *J Rheum.*, [S.I.], v. 24, p. S18, 1997.

VITALI, C.; BOMBARDIERI, S.; JONSSON, R.; MOUTSOPOULOS, H.M.; ALEXANDER, E.L.; CARSONS, S.E.; DANIELS, T.E.; FOX, P.C.; FOX, R.I.; KASSAN, S.S.; PILLEMER, S.R.; TALAL, N.; WEISMAN, M.H. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis.*, [S.I.], v. 61, n. 6, p. 554-558, Jun. 2002.

VITALI, C.; MOUTSOPOULOS, H.M.; 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.*, [S.I.], v. 53, n. 10, p. 637-647, Oct. 1994.

VIVINO, F.B. The treatment of Sjögren's syndrome patients with pilocarpine-tablets. *Scand J Rheumatol Suppl.*, [S.I.], v. 115, p. 1-9, 2001.

VIVINO, F.B.; HERMANN, G.A. Role of nuclear scintigraphy in the characterization and management of the salivary component of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.*, v. 34, n. 4, p. 973-986, Nov. 2008.

VOLTER, F.; FAIN, O.; MATHIEU, E.; THOMAS, M. Esophageal function and Sjögren's syndrome. *Dig Dis Sci.*, [S.I.], v. 49, n. 2, p. 248-253, Feb. 2004.

VOULGARELIS, M.; GIANNOULI, S.; ANAGNOSTOU, D.; TZIOUFAS, A.G. Combined therapy with rituximab plus cyclophosphamide/doxorubicin/ vincristine/ prednisone (CHOP) for Sjögren's syndrome-associated B-cell aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Rheumatology (Oxford)*, [S.I.], v. 43, n. 8, p. 1050-1053, Aug. 2004.

VRETHEM, M.; LINDVALL, B.; HOLMGREN, H.; HENRIKSSON, K.G.; LINDSTRÖM, F.; ERNERUDH, J. Neuropathy and myopathy in primary Sjögren's syndrome: neurophysiological, immunological and muscle biopsy results. *Acta Neurol Scand.*, [S.I.], v. 82, n. 2, p. 126-131, Aug. 1990.

WAKASUGI D; KATO T; GONO T; NODERA H; KAWAQUCHI Y; YAMANAKA H; HARA M. Extreme efficacy of intravenous immunoglobulin therapy for severe burning pain in a patient with small fiber neuropathy associated with primary Sjögren's syndrome. *Mod Rheumatol*, [S.I.], v. 19, n. 4, p. 437-40, May. 2009.

WATANABE, T.; TSUCHIDA, T.; KANDA, N.; MORI, K.; HAYASHI, Y.; TAMAKI, K. Anti- α -Fodrin Antibodies in Sjögren Syndrome and Lupus Erythematosus. *Arch Dermatol.*, v. 135, n. 5, p. 535-539, May. 1999.

WITTE, T.; MATTHIAS, T.; ARNETT, F.C.; PETER, H.H.; HARTUNG, K.; SACHSE, C.; WIGAND, R.; BRANER, A.; KALDEN, J.R.; LAKOMEK, H.J.; SCHMIDT, R.E. IgA and IgG autoantibodies against alpha-fodrin as markers for Sjögren's syndrome. Systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.*, [S.I.], v. 27, n. 11, p. 2617-2620, Nov. 2000.

WRONG, O.M.; FEEST, T.G.; MACIVR, A.G. Immune-related potassium-losing interstitial nephritis: a comparison with distal renal tubular acidosis. *Q J Med.*, [S.I.], v. 86, n. 8, p. 513-534, Aug. 1993.

ZANDBELT, M.M.; DE WILDE, P.; VAN DAMME, P.; HOYNG, C.B.; VAN DE PUTTE, L.; VAN DEN HOOGEN, F. Etanercept in the treatment of patients with primary Sjögren's syndrome: a pilot study. *J Rheumatol.*, [S.I.], v. 31, n. 1, p. 96-101, Jan. 2004.

APÊNDICE A - Protocolo de Síndrome de SJÖGREN

Hospital Universitário Gaffrée e Guinle
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Setor de Reumatologia
Ambulatório de Autoimunidade Protocolo: Síndrome de Sjögren

IDENTIFICAÇÃO:

Nome:

Sexo: F() M() Idade: Matrícula:

Cor: branco () pardo () negro () Profissão:

Naturalidade: Tel:

Endereço:

Anamnese

Xeroftalmia () Duração: Xerostomia () Duração:

Ceratoconjuntivite seca: sim () não () Blefarite sim () não ()

ECTOSCOPIA:

Estado geral: bom () regular () ruim()

Corado sim () não () Hidratado sim () não ()

Ictérico sim () não () Cianótico sim () não ()

Febre sim () não () Cefaléia sim () não ()

Artralgia sim () não () Localização:

Artrite sim () não ()

Monoartrite () Oligoartrite () Poliartrite () Simétrica () Assimétrica ()

Localização:

Mialgia: sim () não () Localização:

Miosite: sim () não () Localização:

Rigidez : sim () não () Localização:

Vasculite: sim () não () Localização:

Lesões Ulceradas: sim () não () Localização:

Púrpura : sim () não () Localização:

Urticária: sim () não () Localização:

Prurido: sim () não () Localização:

Raynaud: sim () não () Localização:

Rins acometidos:sim () não () Linfoproliferação:sim () não ()

Aparelho cardio-vascular:

Frequência cardíaca: bpm Pressão arterial: x mmHg

Sopros: sim () não () Localização:

Aparelho respiratório:

Frequência respiratória: Irpm

Epistaxe: sim () não () Xerotraquéia: sim () não ()

Tosse: sim () não () Rouquidão: sim () não ()

Bronquite: sim () não ()

Aparelho digestivo:

Boca seca: sim () não () Alteração do paladar: sim () não ()

Disfagia: sim () não () Alteração do ritmo; intestinal: sim () não ()

Visceromegalias: sim () não () Qual ?

Parótidas: normais () aumentadas () Sub-mandibulares: normais () aumentadas ()

Queilite angular: sim () não () Cáries: sim () não ()

Candidíase oral: sim () não () Pirose: sim () não ()

Laboratório:

Marcadores: hepatite C: positivo () negativo () hepatite B: positivo () negativo ()

HIV: positivo () negativo () EBV: positivo () negativo ()

Anti-Ro: positivo () negativo () Anti-La: positivo () negativo ()

Fator-Reumatóide: positivo () negativo () Título;

Ac. Anti- fosfolípido: positivo () negativo () IgG: () IgM ()
IgA ()

FAN: positivo () negativo () Título; Padrão:

Anti-DNA: Anti-Sm; Anti-RNP;

C3: C4: CH50: ECA;

Hormônios da Tireóide: T3 T4 TSH

Outros Autoanticorpos;

Eletroforese de proteínas séricas:

Ig total: Ig M: Ig G: Ig A:

Crioglobulinas:

Hemograma: GV: Ht: Hb:

GB; Diferencial

Plt: VHS: Reticulócitos:

Uréia: Creatinina: Amilase: Ac. Úrico:
Lípase: Glicose: Triglicerídios: Lipídios totais:

Colesterol: HDL: LDL:

TGO: TGP: Gama GT:

Bt: Bd: Bi:

Fosfatase alcalina: TAP: PTT ;

E A S

RX de tórax;

Teste de Shirmer;

Rosa Bengala;

Biópsia de lábio

Sialografia;

Cintilografia de glândulas salivares;

Sialometria estimulada;

Biópsia de glândulas salivares menores;

Teste de Saxon;

Fluxo salivar:

Ultrasom de parótidas;

RM de parótidas;

Biópsia de linfonodo;

Outros exames;

Doenças associadas:

Tratamento:

Corticóide: sim () não ()

Anti málarico :sim () não ()

Metotrexato: sim () não ()

Outros medicamentos;

APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA: ESTUDO DA PREVALÊNCIA DE SÍNDROMES NEUROLÓGICAS EM PACIENTES COM SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMÁRIA

INVESTIGADOR:

Nome: JOÃO SERGIO IGNACIO HORA

Local de estudo: Ambulatório de Auto-imunidade (Setor de Reumatologia)
Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG)

Este termo de consentimento pode conter palavras que você não entenda. Por favor, pergunte ao seu médico ou à equipe do estudo a respeito de quaisquer palavras ou informações que você não compreenda claramente.

Você receberá uma cópia deste termo de consentimento para seu registro.

Introdução e Objetivos

Você está sendo solicitada a participar de um estudo clínico. Este estudo envolve pesquisa. O objetivo desta pesquisa é avaliar a prevalência de síndromes neurológicas na síndrome de Sjögren primária e para tanto serão realizados exames clínicos, eletroneuromiografia (ENMG) e avaliação da saúde mental.

Duração do Estudo

A duração planejada deste estudo é de dois anos. No entanto, se for necessário, poderá ser descontinuado ou você poderá ser retirada do estudo a qualquer momento, se for para seu benefício ou do seu interesse fazê-lo.

Descrição do Estudo

Trata-se de acompanhamento ambulatorial de pacientes com Síndrome de Sjögren primária com objetivo de estudar a prevalência de síndromes neurológicas através da realização de exame físico geral e neurológico (sensibilidade térmica, dolorosa e tátil; motricidade, equilíbrio e coordenação), questionário para avaliação da saúde mental e como acima exposto, ENMG.

A avaliação clínico-neurológica e de saúde mental constam de exames de fácil execução e, de questionário prático com perguntas de pronta resposta, sem nenhum potencial invasivo.

O estudo eletroneuromiográfico é um exame bastante sensível que possibilita o diagnóstico de diversas doenças neurológicas. É de pequeno potencial invasivo, amplamente utilizado, realizado por médico especializado em neurofisiologia e traz muitos benefícios ao paciente, permitindo ao médico tomada de decisões importantes para o tratamento mais adequado.

O exame é realizado em duas etapas:

Inicialmente é feita a estimulação dos nervos periféricos a serem estudados em membros superiores e inferiores, através do uso de corrente elétrica de intensidade suficiente para gerar uma resposta constante, porém bem suportável pelo paciente.

A seguir é utilizado um eletrodo de agulha descartável que através da análise da fibra muscular, auxilia a determinação da gravidade dos problemas identificados na primeira parte do exame.

Riscos ou Desconfortos

Esses exames não apresentam riscos para a saúde, podendo ocorrer apenas desconfortos (efeitos colaterais) mínimos, sensação dolorosa discreta, devido à introdução do eletrodo de agulha, no caso da ENMG.

Benefícios

Você não terá gastos pelos exames realizados como parte do estudo. A informação obtida através de sua participação no estudo poderá trazer benefícios a você e a outros pacientes com condições semelhantes à sua.

Confidencialidade

As informações que forem obtidas deste estudo, incluindo registros clínicos e/ou hospitalares, serão tratadas como sendo privilegiadas e confidenciais e não serão liberadas ou reveladas a qualquer pessoa sem o seu consentimento escrito, exceto ao seu médico ou alguém designado por ele e o Comitê de Ética da Instituição responsável por este estudo.

Custo/Compensação

Não existe previsão para pagamento ou compensação monetária para os pacientes participantes deste estudo.

Participação Voluntária / Retirada

Sua participação nesse estudo é voluntária. Você pode recusar-se a participar ou parar de participar desse estudo a qualquer momento. A sua decisão de não participar do estudo não afetará a sua assistência médica atual ou futura ou qualquer benefício que tenha recebido neste local.

O médico do estudo pode interromper a sua participação a qualquer momento, se decidir que é o melhor para o seu interesse. Ele também poderá fazer isso, se você não seguir as instruções para a realização do estudo.

Novos Achados

Eu entendo que serei comunicado (a), assim que a informação estiver disponível, sobre qualquer novo achado significativo registrado no decorrer deste estudo, que possa eventualmente influenciar meu desejo de continuar no estudo.

ANEXO A - Protocolo de Atendimento Clínico Neurológico Ambulatorial**AMBULATÓRIO NEUROLOGIA
SERVIÇO DE NEUROLOGIA HUGG/UNIRIO**

Nome do examinador:

Data do exame:

ANAMNESE**IDENTIFICAÇÃO:**

Nome:

Prontuário:

Idade (data do nascimento):

Sexo:

Cor:

Naturalidade:

Profissão:

QUEIXA PRINCIPAL:**HISTÓRIA DA DOENÇA ATUAL (Instalação, Evolução, Estado atual)**

ANTECEDENTES:

Anamnese dirigida (doenças neurológicas prévias, cefaléia, dor, convulsões):

Pessoais (pré-natais, parto; desenvolvimento psicomotor, escolaridade, uso de álcool, fumo, outras drogas, vida sexual):

Familiares (casos semelhantes, saúde dos pais, consangüinidade):

Patológicos (doenças prévias ou concomitantes, infecções, cirurgias, traumas):

EXAME CLÍNICO

Inspeção:
Sinais vitais:
ACV:
AR:
Abdome:
MMSS:
MMII:

EXAME NEUROLÓGICO

Identificação do paciente: _____

Ectoscopia:

Condições gerais
Atitude
Perímetro cefálico
Desvios coluna
Postura
Pele

Nível de consciência:

Estado mental:

Orientação
Memória
Comportamento

Linguagem:

Fonação e articulação da palavra
Linguagem falada
Compreensão da linguagem
Escrita
Leitura

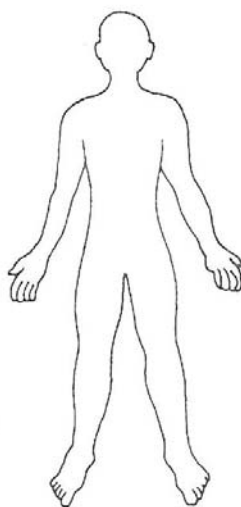
Exame de nervos cranianos:

	À Direita	À Esquerda
• Olfativo:		
• Óptico:		
-fundoscopia		
-Acuidade visual		
-Campimetria		
• Exame externo das pálpebras e globo:		
-Fenda palpebral:		
-Posição globo:		
-Pupila:		
-Reflexos pupilares:		
-Nistagmo:		
• Motricidade extrínseca do globo:		
• Sensibilidade da face e mastigação:		
• Motricidade da mímica facial		
• Gustação:		

	À Direita	À Esquerda
• Nervo auditivo:		
• Nervo vestibular:		
• Fonação/deglutição:		
• Motricidade véu palato:		
• ECOM e trapézio:		
• Motricidade língua:		
• Reflexos de tronco:		
- Reflexo córneo-palpebral		
- Reflexo mandibular		
- Reflexo da glabella		
- Reflexo vomito		

Exame de sensibilidade

	À Direita	À Esquerda
• Superficial:		
-tato		
-dor		
-temperatura		
• Profunda		
-noção de posição segmentar		
-sensibilidade vibratória		



Exame do aparelho locomotor

• Inspeção:

-Tonicidade	MSD	MSE
	MID	MIE

-Mov. Involuntários	MSD	MSE
	MID	MIE

• Movimentos ativos.

-Amplitude movimentos	MSD	MSE
	MID	MIE

-Força muscular	MSD	MSE
	MID	MIE

-Manobras: Braços estendidos	MSD	MSE
	MID	MIE

Mingazzinni	MSD	MSE
	MID	MIE

Barre	MSD	MSE
	MID	MIE

-Fenômeno miastênico	MSD	MSE
	MID	MIE

-Fenômeno miotônico	MSD	MSE
	MID	MIE

• Movimentos passivos:

-Tonus muscular	MSD	MSE
	MID	MIE

• Coordenação motora:

-Prova dedo-nariz	MSD	MSE
	MID	MIE

-Movimentos alternados	MSD	MSE
	MID	MIE

-Prova calcanhar-joelho	MSD	MSE
	MID	MIE

-Prova do sinergismo muscular	MSD	MSE
	MID	MIE

- Reflexos profundos:

- Reflexo tricipital	MSD	MSE
	MID	MIE
- Reflexo bicipital	MSD	MSE
	MID	MIE
- Reflexo estilo radial	MSD	MSE
	MID	MIE
- Reflexo patelar	MSD	MSE
	MID	MIE
- Reflexo aquileu	MSD	MSE
	MID	MIE

- Reflexos superficiais

- Reflexos cutâneo-abdominais	MSD	MSE
	MID	MIE
- Reflexo cutâneo-plantar	MSD	MSE
	MID	MIE

Estática:

Marcha:

Pesquisa de sinais meningorradiculares:

▪ Mobilização passiva da cabeça
▪ Sinal de Brudzinski
▪ Sinal de Lasegue
▪ Sinal de Kernig

Abreviaturas- AR – aparelho respiratório; ACV – aparelho cardio-vascular; MMSS – membros superiores; MMII – membros inferiores

ANEXO B - Protocolo de Eletrodiagnóstico

PROTOCOLO DE ELETRODIAGNÓSTICO

Paciente:

Prontuário:

Endereço:

Bairro:

Cidade:

Est:

Tel:

Sexo:

Idade:

Convênio:

Médico:

Indicação:

AVALIAÇÃO MUSCULAR:

Membros inferiores

LADOS DIREITO E ESQUERDO (Músculos examinados)

MÚSCULO	RAÍZES	INERVAÇÃO
Paravertebrais lombares	L1 a S1	R. Espinhais post
Quadríceps (v. Interno)	L2-L3-L4	N. Femural
Tibial Anterior	L4-L5-S1	N. Fibular profundo
Extensor longo dos dedos	L4-L5-S1	N. Fibular profundo
Fibular curto	L4-L5-S1	N. Fibular superficial
1º Interósseo dorsal-pé	L5-S1-S2	N. Tibial
Gastrocnêmio	L5-S1-S2	N. Tibial

RESULTADOS

ATIVIDADE DE INSERÇÃO E PÓS-INSERÇÃO:

POTENCIAIS DE UNIDADE MOTORA:

VELOCIDADE DE NEUROCONDUÇÃO MOTORA
DISTAL

LATÊNCIA MOTORA

LADO DIREITO

N. Fibular profundo
N. Tibial (R. Plantar medial)

LADO ESQUERDO

N. Fibular profundo
N. Tibial (R. Plantar medial)

NEUROCONDUÇÃO SENSORIAL (LATÊNCIA ANTIDRÔMICA)

LADOS: DIREITO ESQUERDO

“REFLEXO H EM NERVO TIBIAL POSTERIOR”

COMENTÁRIOS:

IMPRESSÃO:

MEMBROS SUPERIORES

AVALIAÇÃO MUSCULAR

LADOS DIREITO E ESQUERDO (Músculos examinados)

MÚSCULO	RAÍZES	INERVAÇÃO
Paravertebrais cervicais	C3 a C8	R. Espinhais post.
Trapézio	C2-C3-C4	N. Acessório
Deltóide	C5-C6	N. Axilar
Tríceps-p. lateral externa	C7-C8	N. Radial
Bíceps braquial	C5-C6	N. Musculocutâneo
Supinador	C5-C6	N. Radial
Pronador redondo	C6-C7	N. Mediano
Extensor comum dos dedos	C7	N. Radial
1 ^o Interósseo dorsal-mão	C8-T1	N. Ulnar
Abdutor curto do polegar	C8-T1	N. Mediano
Abdutor do mínimo	C8-T1	N. Ulnar

RESULTADOS

ATIVIDADE DE INSERÇÃO E PÓS-INSERÇÃO:

POTENCIAIS DE UNIDADE MOTORA:

**VELOCIDADE DE NEUROCONDUÇÃO MOTORA
DISTAL**

LATÊNCIA MOTORA

LADO DIREITO

N. Mediano (cot/punho)

N. Ulnar (cot/punho)

LADO ESQUERDO

N. Mediano (cot/punho)

N. Ulnar (cot/punho)

NEUROCONDUÇÃO SENSORIAL (LATÊNCIA ANTIDRÔMICA)

LADOS: DIREITO ESQUERDO

N. Mediano

N. Ulnar

N. Radial

Teste de Bactrian

COMENTÁRIOS:

IMPRESSÃO:

ANEXO C -Formulário de coleta de dados

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE

Saúde Geral de Goldberg

Data da Aplicação: ___/___/___

Identificação para Protocolos

Informatizados: _____

Nome: _____

Data de Nascimento: _____ **Idade:** _____ **Estado Civil:** _____

Sexo: _____ **Escolaridade:** _____

Profissão: _____ **Renda em salários mínimo atual:** _____

Item	Resposta	Item	Resposta	Item	Resposta	Item	Resposta
1		16		31		46	
2		17		32		47	
3		18		33		48	
4		19		34		49	
5		20		35		50	
6		21		36		51	
7		22		37		52	
8		23		38		53	
9		24		39		54	
10		25		40		55	
11		26		41		56	
12		27		42		57	
13		28		43		58	
14		29		44		59	
15		30		45		60	

II – Apuração dos Escores Sintomáticos

Obs- Protocolos com 10% de respostas não respondidas devem ser considerados nulos (6 respostas em branco). Protocolos com menos de 10% podem ser aproveitados. O cálculo do escore será dividido pelo número de itens respondidos.

Fatores	Soma Escores Brutos	Omissão	Cálculo Soma / nº Itens	Percentil
1.Estresse Psíquico				
2.Desejo de Morte				
3.Desconfiança no Próprio Desempenho				
4.Distúrbios do Sono				
5.Distúrbios Psicossomáticos				
Saúde Geral				

ANEXO D - Aprovação do Projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUGG

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

MEMO CEP / N° 108 / 2007

Rio de Janeiro, 08 de novembro de 2007

Ao
Ilmº. Dr. João Sérgio Ignácio Hora
Pesquisador Responsável
Reumatologia

Conforme decisão do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, em reunião realizada em 08 de novembro de 2007, o projeto "*Estudo da prevalência de síndromes neurológicas em população de pacientes portadores de Síndrome de Sjogren primária*", de número 51/2007 - CEP/HUGG, foi analisado e **APROVADO**, de acordo com a Resolução CNS nº 196/96.

Informamos que, de acordo com a Resolução CNS nº 196/96, cabe ao pesquisador apresentar ao CEP/HUGG os **relatórios parciais (semestrais) e final** do projeto aprovado.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Pedro Eder Portari Filho
Coordenador do CEP/HUGG

ANEXO E - Resultados dos exames clínicos neurológicos

N. Ref.	Exame Neurológico
1	Sem anormalidades.
2	Sem anormalidades.
3	Queixa-se de dificuldade para deglutir. Relata leve alteração de atenção e memória.
4	Nistagmo horizontal a estímulos. Queixa-se de dificuldade para deglutir. Parestesia em extremidades de quirodáctilos e pododáctilos bilateralmente. Alteração do humor e déficit de atenção e memória.
5	ROTs abolidos globalmente. Queixa-se de dificuldade para deglutir; alteração do humor e déficit de atenção e memória.
6	Queixa-se de dificuldade para deglutir. Força Grau IV nos quatro membros. Reflexo patelar esquerdo exaltado com aumento de área. Sensibilidade tátil e dolorosa diminuídas em MSD e MIE. Sensibilidade vibratória diminuída em MSE.
7	Queixa-se de dificuldade para deglutir e fadiga acentuada.
8	Nistagmo horizontal a estímulos. Parestesia em luva e bota bilateralmente. Queixa-se de alteração do humor e déficit de atenção e memória.
9	Queixa-se de dificuldade para deglutir. Parestesia em luva e bota bilateralmente.
10	Queixa-se de dificuldade para deglutir. Hiporreflexia profunda nos quatro membros.
11	Queixa-se de dificuldade para deglutir.
12	Parestesia em luva à direita. Queixa-se de alteração do humor, déficit de atenção e de memória e fadiga acentuada.
13	Queixa-se de dificuldade para deglutir. ROTs exaltados globalmente com aumento de área.
14	Queixa-se de dificuldade para deglutir. Parestesia em luva bilateralmente. Alteração do humor e déficit de atenção e memória.
15	Queixa-se de dificuldade para deglutir. Parestesia em pés até coxas.
16	Queixa-se de dificuldade para deglutir. Hipoacusia esquerda. ROTs exaltados globalmente com aumento de área. Diminuição da sensibilidade vibratória em dimídio esquerdo.
17	Queixa-se de dificuldade para deglutir; alteração do humor e déficit de atenção e memória.
18	Queixa-se de dificuldade para deglutir. Parestesia em luva e bota à direita. Queixa-se de alteração do humor e déficit de atenção e memória.
19	Alteração do paladar e olfato (hiposmia). ROTs vivos em MMII.
20	Queixa-se de dificuldade para deglutir. Sensibilidade tátil e dolorosa diminuídas em dimídio esquerdo. Hipopalestesia á esquerda. Parestesia em extremidades dos quatro membros.

21	Sensibilidade diminuída em hemiface direita. Queixa-se de dificuldade para deglutir. Diminuição de sensibilidade tátil, dolorosa e vibratória em MS e MI esquerdos. Queixa-se de alteração do humor e déficit de atenção e memória.
22	Queixa-se de dificuldade para deglutir. Parestesia em luva bilateralmente.
23	Queixa-se de dificuldade para deglutir; de alteração do humor e déficit de atenção e memória.
24	ROTs diminuídos em MMSS. Parestesia em face dorsal de pés.
25	Queixa-se de dificuldade para deglutir; Queixa-se de dificuldade alteração do humor e déficit de atenção e memória.
26	Queixa-se de dificuldade para deglutir e de alteração do humor.
27	Marcha atáxica e paraprética. Manobra do pedalar prejudicada. Força Grau V proximal e Grau III distal em MMII. Força Grau IV proximal e Grau II distal em MMSS. ROTs abolidos nos quatro membros. Cutaneo plantar em flexão á direita e indiferente á esquerda. Dismetria na prova índex-nariz bilateral que piora bastante com o fechar dos olhos. Hipoestesia em MSD e MID em relação ao dimídio esquerdo e hipoestesia tipo meia nos MMII. Hipopalestesia nos cotovelos e maléolos. Erra na posição segmentar nos pés e na mão esquerda, acerta na mão direita.
28	Nistagmo leve. Queixa-se de dificuldade para deglutir. Disestesia em bota bilateral. Sensibilidade vibratória diminuída em MS e MI esquerdos.
29	Queixa-se de dificuldade para deglutir. Nistagmo horizontal aos estímulos. Sensibilidade tátil, dolorosa e vibratória diminuídas á direita. Paresia Grau IV em MMSS. Marcha atípica. Queixa-se de déficit leve de memória recente e atenção.
30	Discreta dismetria á esquerda. Nistagmo horizontal aos estímulos. Sensibilidade vibratória diminuída em MS e MI esquerdos. Queixa-se de alteração do humor.
31	Queixa-se de dificuldade para deglutir, de alteração do humor, de atenção e de memória.
32	Queixa-se de dificuldade para deglutir. Discreta decomposição de movimento á esquerda (índex-nariz). Hipoestesia em terceiro e quinto pododáctilos esquerdos (tátil e dolorosa). Queixa-se de déficit de atenção e memória.

Abreviaturas: MID: membro inferior direito; MIE: membro inferior esquerdo; MSD: membro superior direito; MSE: membro superior esquerdo; MMII: membros inferiores; MMSS: membros superiores; ROTs: reflexos osteotendinosos.