

FLÁVIA MARQUES BORBA MODESTO

**MANIFESTAÇÕES BUCAIS E QUALIDADE DE VIDA NA
SÍNDROME DE SJÖGREN**

Brasília

2015

FLÁVIA MARQUES BORBA MODESTO

**MANIFESTAÇÕES BUCAIS E QUALIDADE DE VIDA NA
SÍNDROME DE SJÖGREN**

Tese apresentada ao programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, como pré-requisito para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Lilian Marly de Paula

Brasília

2015

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho às minhas filhas, Júlia e Luísa, para que saibam a importância do amor ao trabalho e da perseverança necessária para alcançar qualquer sonho.

Ao meu esposo, Márcio, que, ao meu lado, sempre estava pronto para ajudar.

Aos meus pais, Hélio e Graça, pelo incentivo incansável e por sempre elevar minha autoestima.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, a minha Mestre e amiga, Lilian Marly de Paula, com quem estou sempre aprendendo, sobre a ciência e sobre a vida. Obrigada por cada minuto que passamos juntas durante o planejamento e a execução desta pesquisa. Obrigada pela calma com a qual sempre me orientou. Obrigada pela confiança. Você é muito querida!

Às professoras Ana Carolina Acevedo Poppe, Ana Patricia de Paula e Heliana Dantas Mestrinho, pela parceria e pelo interesse que sempre demonstraram em me orientar. Obrigada pela contribuição valiosa e pela disponibilidade com que sempre me receberam.

Às professoras Nilce Santos Melo e Eliete Neves da Silva Guerra pelas análises histológicas criteriosas das biópsias dos pacientes. Obrigada por todo o conhecimento e horas de trabalho dispensado em prol da qualidade da pesquisa.

Ao Dr. Marcelo Morgado, pelo desprendimento com que me recebeu em seu consultório e compartilhou dos seus conhecimentos na especialidade de oftalmologia.

À professora Yanna Karla de Medeiros Nóbrega e à Ana Carolina Alves Rocha, meu muitíssimo obrigado pela contribuição única na dosagem da Imunoglobulina.

À minha amiga de todas as horas, Siland Meiry França Dib, pelo apoio incondicional. Você é meu guru!

A todos os médicos do Ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília, pelo modo como acolheram e incentivaram a realização deste projeto.

Aos técnicos do Laboratório de Histopatologia bucal da Faculdade de Ciências da Saúde, Alexandre Palermo e Maria da Glória, obrigada pela paciência com a qual me ajudaram.

A todos os profissionais do Ambulatório de Odontologia e da Clínica de Ensino do Hospital Universitário de Brasília. Por me deixarem à vontade e estarem sempre à disposição para ajudar.

A todos os funcionários do Laboratório do Hospital da Criança, que colaboraram para que tudo corresse bem durante a análise da IgA.

A todos os professores, funcionários e colegas do Laboratório de Farmacologia Molecular da Universidade de Brasília, que me fizeram sentir em casa e acolheram as minhas dúvidas.

A todos os professores do CESAS que voluntariamente participaram desta pesquisa.

A todos os meus queridos pacientes, por acreditarem que os resultados desta pesquisa eram importantes para a melhora da vida de cada um com Síndrome de Sjögren.

Obrigada meu DEUS, obrigada MARIA, por passar na frente!!!

“A mente que se abre a uma
nova ideia jamais voltará
ao seu tamanho original.”

(Albert Einstein)

SUMÁRIO

Lista de Quadros.....	vii
Lista de Tabelas.....	viii
Lista de Figuras.....	x
Lista de Abreviaturas e Siglas.....	xi
Resumo.....	xiii
Abstract.....	xiv
Introdução.....	1
Revisão da Literatura.....	4
Glândulas salivares e suas secreções.....	4
Mecanismo secretor da saliva.....	5
Controle de transdução do sinal nervoso.....	6
Composição e funções da saliva.....	8
Síndrome de Sjögren.....	13
Patogênese da Síndrome de Sjögren.....	16
Composição orgânica da saliva na Síndrome de Sjögren.....	19
Manifestações bucais na Síndrome de Sjögren.....	24
Impacto da Síndrome de Sjögren na qualidade de vida dos pacientes	31
Objetivos.....	35
Metodologia.....	36
Resultados.....	47
Amostra final.....	47
População.....	48
Aspectos socioeconômicos.....	48
Morbidade bucal.....	49
Histórico médico dos pacientes com Síndrome de Sjögren.....	51
Higiene bucal e hábito de dieta.....	53
Queixas subjetivas: Inventário de xerostomia.....	54
Queixas subjetivas: OHIP-14.....	56
Avaliação do exame clínico da mucosa bucal.....	57
Sialometria.....	58
Exame clínico da coroa e da raiz.....	59
Natureza das lesões das superfícies dentárias e radiculares.....	62
Índice de sangramento gengival.....	63
Concentração total de IgA salivar.....	63
Discussão.....	67
Conclusões e Considerações gerais.....	80
Referências Bibliográficas.....	81
Anexos.....	95

LISTA DE QUADROS

Quadro 1-	Critério Americano-Europeu de classificação para Síndrome de Sjögren	36
Quadro 2 -	Regras revisadas para classificação da Síndrome de Sjögren	36
Quadro 3 -	Critérios de Exclusão	37
Quadro 4 -	Frequência diária de consumo de sacarose entre as refeições principais	38
Quadro 5 -	Agrupamento dos itens do OHIP14 em suas dimensões	39
Quadro 6 -	Codificação do exame dentário por face de coroa e raiz	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características demográficas e socioeconômicas dos participantes dos grupos SS e Controle	47
Tabela 2	Morbidade bucal relatada pelos participantes dos grupos SS e Controle.	48
Tabela 3	Características clínicas dos 25 pacientes com Síndrome de Sjögren	50
Tabela 4	Higiene bucal e hábito de dieta dos participantes dos grupos SS e Controle	51
Tabela 5	Frequência de resposta ‘repetidamente’/‘sempre’ a cada item do Inventário de Xerostomia (XI) aplicado aos participantes dos grupos Síndrome de Sjögren (SS) e Controle	53
Tabela 6	Média e erro padrão das subescalas do OHIP de acordo com o grupo	53
Tabela 7	Frequência de resposta ‘repetidamente’/‘sempre’ a cada item do questionário Perfil de Impacto na Saúde Oral 14 (OHIP-14) aplicado aos participantes dos grupos Síndrome de Sjögren (SS) e Controle	54
Tabela 8	Características clínicas da mucosa bucal dos participantes dos grupos Síndrome de Sjögren (SS) e Controle	55
Tabela 9	Fluxo da saliva total não estimulado e estimulado (ml/min) dos participantes dos grupos Síndrome de Sjögren (SS) e Controle	55
Tabela 10	Edentulismo e número de dentes presentes nos participantes dos grupos Síndrome de Sjögren (SS) e Controle	57
Tabela 11	- Índices CPOD e CPOS, da coroa e da raiz, e seus componentes, dos dentes dos participantes dos grupos Síndrome de Sjögren (SS) e Controle	57
Tabela 12	Frequência dos tipos de lesões das superfícies dentárias dos dentes dos participantes dos grupos Síndrome de Sjögren (SS) e Controle	59
Tabela 13	Tabela 13 – Frequência dos tipos de lesões radiculares dos dentes dos participantes dos grupos Síndrome de Sjögren (SS) e Controle	59
Tabela 14	Frequência de sangramento gengival à sondagem das faces dentárias dos participantes dos grupos Síndrome de Sjögren (SS) e Controle	60
Tabela 15	Concentração total de Imunoglobulina A (IgA) na saliva total não- estimulada e estimulada (mg/dL) dos participantes dos grupos Síndrome de Sjögren (SS) e Controle	60
Tabela 16	Matriz de correlação entre as variáveis idade, fluxo não-estimulado, concentração de IgA total não-estimulada, índices CPOS, CPOD, CPOS1, inventário de xerostomia (IX), OHIP-14 e tempo de doença, dos participantes do grupo Síndrome de Sjögren	62
Tabela 17	Matriz de correlação entre as variáveis índice de sangramento gengival (ISG), lesão de cárie de raiz (LCR), concentração de IgA total não-estimulada (IgANE), fluxo salivar não-estimulado (Fluxo NE) e presença de mancha branca ativa não-cavitada	62

	(MBA) dos participantes do grupo Síndrome de Sjögren	
Tabela 18	Matriz de correlação entre as variáveis idade, fluxo não-estimulado, concentração de IgA total não-estimulada, índices CPOS, CPOD, CPOS1, inventário de xerostomia (IX), OHIP-14 e tempo de doença, dos participantes do grupo Controle	63
Tabela 19	Matriz de correlação entre as variáveis índice de sangramento gengival (ISG), lesão de cárie de raiz (LCR), concentração de IgA total não-estimulada (IgANE), fluxo salivar não-estimulado (Fluxo NE) e presença de mancha branca ativa não-cavitada (MBA) dos participantes do grupo Controle.	63

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Comparação da média do questionário XI entre os grupos controle, SS primária e SS secundária	52
Figura 2	Médias e intervalos de confiança do fluxo salivar total não-estimulado entre os sujeitos dos grupos Controle e Síndrome de Sjögren.	56
Figura 3	Médias e intervalos de confiança do fluxo salivar total estimulado entre os sujeitos dos grupos Controle e Síndrome de Sjögren.	56
Figura 4	Médias, erro padrão e intervalos de confiança do exame das coroas dentárias dos grupos Controle e Síndrome de Sjögren.	58
Figura 5	Médias, erro padrão e intervalos de confiança do exame das raízes dos dentes dos grupos Controle e portadores de Sjögren	58
Figura 6	Medianas, 1º e 3º quartis, mínimos e máximos da concentração total de IgA na saliva total não-estimulada entre os sujeitos dos grupos Controle e Sjögren.	61
Figura 7	Medianas, 1º e 3º quartis, mínimos e máximos da concentração total de IgA na saliva total estimulada entre os sujeitos dos grupos Controle e Sjögren.	61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

mEq/L	miliequivalentes por litro
NaCl	Cloreto de sódio
cAMP	Adenosina 3',5' monofosfato cíclico
ATP	Adenosina trifosfato
ml/min	mililitros por minuto
kDa	kilo Daltons
PRP	Proteínas ricas em prolina
SCN ⁻	Tiocianato
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogênio
OSCN ⁻	Hipotiocianato
Ig	Imunoglobulina
IgA-S	Imunoglobulina A secretora
CS	Componente secretor
IgM-S	Imunoglobulina M secretora
IgG	Imunoglobulina G
IgD	Imunoglobulina D
IgE	Imunoglobulina E
SSA/Ro	Auto-antígeno ribonucleoproteico
SSB/La	Auto-antígeno ribonucleico
SS	Síndrome de Sjögren
HLA-DR	Antígeno leucocitário humano
HTLV-I	Vírus linfotrópico da célula humana
TLR	Receptores Toll-like
DNA	Ácido desoxirribonucleico
RNA	Ácido ribonucleico
DHEA	Dehydroepiandrosterone
MHC	Complexo principal de histocompatibilidade
CPO-D	Dentes Cariados, Perdidos e Restaurados
CPO-S	Superfícies Cariadas, Perdidas e Restauradas
SF-36	Questionário genérico de avaliação de qualidade de vida
OHIP-14	Versão simplificada do Perfil de Impacto na Saúde Oral
XI	Inventário de xerostomia

HUB	Hospital Universitário de Brasília
ISG	Índice de sangramento gengival
mg/dL	Miligramas por decilitro
AINEs	Antiinflamatórios não esteroides
CPO-S 1	Superfícies Cariadas, Perdidas e Restauradas, e mancha branca ativa
Fluxo NE	Fluxo não-estimulado
IgA NE	Imunoglobulina A não-estimulada
LCR	Lesão de cárie de raiz
MBA	Mancha branca ativa

Resumo

Objetivo

Avaliar as manifestações bucais e a qualidade de vida de pacientes com Síndrome de Sjögren, comparando com controles saudáveis, pareados por sexo, idade e condição socioeconômica.

Metodologia

Estudo clínico, transversal, observacional com grupo controle, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília. A amostra estudada compreendeu 25 pacientes com Síndrome de Sjögren (SS) de acordo com o critério diagnóstico do Grupo Americano-Europeu (Vitali *et al*, 2002) e 46 controles saudáveis. Foram obtidos os fluxos da saliva total não estimulada e estimulada; as características clínicas da mucosa bucal; os índices CPOD e CPOS, da coroa e da raiz e o índice CPOS1 da coroa; o Índice de sangramento gengival e a concentração total de IgA, pelo método de nefelometria. O grau de xerostomia e a qualidade de vida foram analisados pelo Inventário de xerostomia (XI) e pelo Perfil de Impacto na Saúde Oral (OHIP14), respectivamente. As variáveis qualitativas foram analisadas por meio do teste de Qui Quadrado para k proporções, as variáveis quantitativas foram analisadas por meio do teste t para amostras independentes e a concentração da IgA salivar total foi avaliada por meio do teste não paramétrico de Mann-Whitney-U. A correlação de Spearman foi realizada entre as variáveis do estudo, para o grupo de pacientes com Sjögren e para o grupo controle. Em todos os testes estatísticos foi aplicado um nível de significância equivalente a $p < 0,05$.

Resultados e Conclusões

O fluxo salivar total não estimulado e o estimulado, e a qualidade de vida foram significativamente menores nos pacientes com SS ($p < 0,001$). O índice CPOS1, a intensidade da xerostomia, a frequência de mucosa seca ($p < 0,0001$), de língua seca e atrófica ($p < 0,05$), de saliva com aparência espumante em fundo de saco ($p < 0,05$), a frequência de sangramento gengival à sondagem e a concentração total da IgA estimulada e não-estimulada foram significativamente maiores nos pacientes com SS ($p < 0,001$). Na SS, foram encontradas associações positivas e significativas entre a idade e o tempo de doença versus os índices CPOD, CPOS e CPOS1 da coroa, XI versus OHIP-14 e LCR versus IgA NE. O fluxo NE correlacionou-se negativamente com a IgA NE e o XI. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto aos índices CPOD, CPOS e à presença de sinais de candidíase.

Abstract

Objective: To assess the oral manifestations and the impact of oral health on the health-related quality of life in 25 patients with SS diagnosed according to the criteria of the American-European Consensus (Vitali *et al*, 2002) and compared with those for 46 healthy volunteers matched for age, sex, and socioeconomic status.

Methods: This is a cross-sectional study. The Oral Health Impact Profile 14 (OHIP-14) and Xerostomia Inventory (XI) scores were determined to assess the impact of oral health on the health-related quality of life and degree of xerostomia, respectively. The total unstimulated and stimulated salivary flow rates, the clinical features of the oral mucosa, DMFT, DMFS and DMFT1, total IgA and gingival bleeding index were evaluated. Qualitative variables were analyzed using the chi-square test for k proportions. Quantitative variables were analyzed using the t-test. Total IgA were analyzed using MWU test. Spearman's correlation was performed to identify associations between studying variables. A significant level of $p < 0,05$ was applied for all tests.

Results and conclusions: The unstimulated and stimulated salivary flow rates, and the health-related quality of life were significantly lower for the SS patients than for the controls ($p < 0.001$). DMFT1, xerostomia, oral mucosa dryness, gingival bleeding scores and total IgA were higher in SS patients ($p < 0.001$). In SS patients, unstimulated salivary flow rates were inversely correlated with IgA NE and XI. The OHIP-14 scores correlated significantly with higher XI scores, LCR correlated significantly with higher IgA NE concentrations, age and disease duration correlated significantly with higher CPOD, CPOS e CPOS1 of crown. DMFT, DMFS and candidiasis signs were not different between SS and control group.

Introdução

A saliva é essencial para a manutenção da integridade das estruturas bucais. Seu conteúdo proteico e mineral lhe confere uma série de propriedades. Dentre elas pode-se citar a lubrificação da mucosa, o reparo dos tecidos moles, a capacidade de tamponamento dos ácidos provenientes do metabolismo bacteriano, a remineralização dos tecidos duros, a função facilitadora da digestão e também promotora do paladar; assim como seu envolvimento na defesa e imunidade da boca (Mese & Matsuo, 2007).

Indivíduos com redução do fluxo salivar podem sofrer com sintomas de halitose, boca seca, ardência e presença de rachaduras na língua. Experiências como a perda do paladar e do olfato (Kamel *et al.*, 2009), disfagia, necessidade de líquido a beira do leito, dificuldade para mastigar comidas secas, aumento da incidência de lesões de cárie, perda de dentes e prejuízo na retenção de próteses resultam, em grande parte, do comprometimento da função das glândulas salivares. Da mesma forma, mudanças na composição da saliva alteram a homeostase do ambiente bucal (Levine, 1989; Ship *et al.*, 1991; González *et al.*, 2014).

Considerando a proteção conferida pela saliva aos tecidos bucais, quaisquer fatores ou doenças, que sejam capazes de causar mudanças na quantidade ou na composição da secreção salivar podem colocar em risco a saúde bucal do hospedeiro, influenciando o início ou a progressão da doença cárie (Johnson, 1995). Em caso de dano à glândula salivar, como ocorre na Síndrome de Sjögren (SS), a produção salivar encontra-se usualmente diminuída, sendo a mensuração do fluxo salivar não só fundamental no auxílio diagnóstico, como também importante na determinação da extensão do comprometimento do processo secretor, além de ser considerado o melhor indicador de risco à doença cárie na população com hipofunção salivar (Aframian *et al.*, 2013).

A ausência de saliva predispõe ao desenvolvimento de lesões de cárie atípicas, localizadas em sítios normalmente não acometidos pela doença cárie, como as superfícies, cervical, incisal, radicular e ponta de cúspide. Nesse ambiente pobre em salivagem, a doença cárie manifesta-se na sua forma mais agressiva, apresentando progressão rápida e rampante, caracterizada por uma constante desmineralização dentária (Soto-Rojas & Kraus, 2002).

A SS, uma das principais doenças autoimunes, caracteriza-se pela função reduzida das glândulas exócrinas, principalmente as glândulas salivares e lacrimais. Pode ser descrita como secundária, quando associada a outras doenças autoimunes, usualmente a artrite reumatoide e o lúpus eritematoso sistêmico. Na sua forma primária, a SS ocorre isoladamente, acometendo massivamente mais as mulheres (95%) do que os homens, com idade entre 20 a 50 anos (Gomes *et al.*, 2010).

A prevalência da SS pode variar de 0,2 a 4,8%, dependendo do critério diagnóstico adotado (Selmi *et al.*, 2012). Apesar da baixa prevalência, as pessoas com diagnóstico da doença podem apresentar elevado comprometimento da saúde bucal e experimentar uma gama de sintomas adversos, que se traduzem em expressiva queda em sua qualidade de vida (Mathews *et al.*, 2008; El Osta *et al.*, 2012).

Para muitos pacientes não é oferecida uma correta informação sobre sua condição bucal, uma vez que muitos profissionais ignoram essa desordem, resultando em uma inadequada atenção a saúde bucal dos pacientes. Portanto, a negligência durante o período de tratamento é frequente, sendo de extrema importância o delineamento de estudos científicos focados nas manifestações bucais, para o pronto diagnóstico, tratamento e descrição das consequências da SS (Soto-Rojas & Kraus, 2002).

Dessa maneira, há uma preocupação em se entender em detalhes a influência da SS na secreção salivar para melhor compreensão do diagnóstico, da atividade e da progressão da Doença cárie nesta população.

Revisão da Literatura

Glândulas salivares e suas secreções

O termo saliva do ducto designa o fluido hipotônico, em sua maioria composto por água, com menos de 1% de sólidos, essencialmente proteínas e eletrólitos, produzidos pelas glândulas salivares maiores e menores. Por sua vez, o conceito de saliva total ou mista refere-se à combinação dos fluidos bucais, e representa uma mistura complexa da secreção salivar pura com componentes de origem não glandular, como o fluido crevicular, em quantidade que depende do estado periodontal, células epiteliais descamadas da mucosa bucal, micro-organismos, restos alimentares (Tenovuo, 1989a), proteínas séricas, células sanguíneas e secreções das vias aéreas superiores (Edgar, 1992). Esses componentes dão à saliva total uma aparência turva, enquanto a saliva do ducto é transparente como a água.

A parótida é a maior glândula salivar. É puramente serosa, e produz uma saliva fina, aquosa, rica em amilase e em proteínas ricas em prolina. Sob estimulação, produz quase 60% do volume da saliva total. Já na glândula submandibular, apesar de ser uma glândula mista, ou seja, com células epiteliais acinares mucosas e serosas, predominam as células acinares serosas. Diferentemente da parótida, secreta uma saliva mais viscosa e rica em mucina. Sem a presença de estímulo, produz 2/3 do volume da saliva total, sendo sua contribuição diminuída quando estimulada. A menor das glândulas salivares maiores é a sublingual. Predominantemente mucosa, produz uma secreção viscosa e pouco contribui percentualmente para o volume da saliva total, tanto em seu estado basal quanto estimulado (Bardow *et al.*, 2008).

O conjunto das glândulas salivares produz volume igual a 1 litro de saliva por dia (Levine, 1989), sendo que em torno de 90% do volume da saliva total são produzidos pelas glândulas salivares maiores (parótida, submandibular e sublingual) e menos de 10% pelas inúmeras glândulas salivares menores distribuídas por toda a mucosa bucal. Apesar da sua baixa contribuição para o volume da saliva total, as glândulas menores apresentam grande relevância para a lubrificação bucal, uma vez que mantem uma camada rica em mucinas adjacente a mucosa bucal (Carpenter, 2013).

As glândulas salivares são constituídas de células derivadas do epitélio, altamente especializadas, com dois segmentos bem definidos funcional e morfológicamente: ácino e ductos intercalados, e um sistema de ductos de variada

complexidade (Dodds *et al.*, 2005). As glândulas menores (labiais, linguais, palatinas e bucais) liberam seus produtos na cavidade oral através de pequenos ductos de diâmetro reduzido, enquanto a secreção das glândulas maiores (parótidas e submandibulares) percorre um caminho relativamente longo até a cavidade bucal, através de um sistema de ductos bastante desenvolvido, contendo ductos intercalados, estriados e excretores, onde os ductos estriados são a parte principal do tecido ductal. Nas glândulas sublinguais, a saliva é drenada, através de vários ductos, em direção ao assoalho bucal (Tucker, 2007).

Aproximadamente 80% da massa da glândula salivar são em geral formadas pelas células acinares, sendo tanto as células acinares, quanto as do ducto, extremamente irrigadas. As células acinares são responsáveis pela produção de saliva juntamente com as células do ducto, ou seja, além da função de transporte, os ductos secretam e contribuem para o produto final das glândulas (Pinkstaff, 1980).

Os componentes proteicos são formados no retículo endoplasmático das células secretoras, processados nas vesículas do complexo de Golgi e exportados, por meio de grânulos de secreção, para o lúmen da glândula (Edgar, 1992). As células acinares das glândulas salivares disponibilizam mais de 20% do seu volume citoplasmático para o armazenamento de grânulos de secreção. Já as células mioepiteliais estendem-se em torno dos ácinos utilizando-se de longos processos digitiformes e por meio da sua capacidade contrátil auxiliam na exocitose, ou seja, na secreção do conteúdo granular para dentro do sistema de ductos (Castle *et al.*, 1987).

Mecanismo secretor da saliva

A secreção salivar depende do transporte ativo de solutos através do tecido glandular e pode ser explicada em dois passos. Primeiramente, há a formação da saliva primária pelas células acinares. As células acinares perdem potássio para o interstício e cloro para o lúmen. Isto ocorre em decorrência do aumento da concentração de cálcio livre, que ativa os canais de potássio e cloro, localizados na parte basolateral e luminal da membrana plasmática, respectivamente (Castro *et al.*, 2013).

O aumento da concentração de cloro no lúmen cria um potencial negativo, que gera a drenagem do sódio intersticial para o lúmen, através das junções celulares, restaurando a eletroneutralidade. O movimento de sódio para o lúmen carrega o fluxo

de água por osmose. O resultado é a formação de uma saliva primária isotônica (~ 140 mEq/L NaCl), com concentrações de sódio e cloro parecidas com o plasma. À secreção primária, então, são adicionados os componentes proteicos (Tishler *et al.*, 1997).

O segundo passo compreende a modificação da composição eletrolítica pelo sistema de ductos. À medida que a saliva passa pelos ductos, ocorre reabsorção seletiva de sódio e cloro, e certa liberação de potássio e bicarbonato. Devido à baixa permeabilidade das células ductais, a saliva final secretada na boca é hipotônica (~ 25 mEq/L NaCl), com concentrações de sódio e cloro menores que as da saliva primária. Alguma liberação de proteínas ocorre pelo sistema ductal (Tishler *et al.*, 1997).

Controle e transdução do sinal nervoso

A secreção salivar, como resposta específica de órgãos especializados, deve-se à estimulação de receptores intra-buciais durante a alimentação (sinais aferentes). Esses receptores sensoriais são classificados em mecanoreceptores, localizados no ligamento periodontal (reflexo salivar-mastigatório), e quimiorreceptores, localizados nos botões gustativos das papilas linguais (reflexo salivar-gustativo) (Garrett, 1987).

Os impulsos nervosos originados pela mastigação e pelo paladar são transmitidos ao núcleo salivar, localizado na medula oblongata do cérebro. Os primeiros através do nervo trigêmio e os outros através do nervo facial e glossofaríngeo. Seguidamente, o núcleo salivar transmite a informação recebida à parte eferente do arco reflexo: nervo autônomo parassimpático e nervo autônomo simpático (Garrett, 1987).

As terminações nervosas simpáticas e parassimpáticas liberam neurotransmissores nas adjacências da glândula salivar: noradrenalina pelo sistema nervoso simpático, e acetilcolina, substância P e polipeptídeo vasointestinal pelo sistema nervoso parassimpático. A ligação desses neurotransmissores, com seus receptores de membrana específicos, causam alterações nas proteínas G de membrana. Esta interação do receptor celular específico com os primeiros mensageiros (neurotransmissores) altera a conformação do receptor, promovendo, deste modo, a interação com a proteína G adjacente (Dodds *et al.*, 2005).

Em seguida, a proteína G ativa uma enzima reguladora situada na superfície citoplasmática interna da célula. Esta enzima, dependendo do neurotransmissor liberado e do receptor, poderá ser a fosfolipase C ou a adenilciclase (Edgar, 1992).

A fosfolipase C, uma vez ativada, hidrolisa um fosfolípídeo de membrana, chamado fosfatidilinositol bifosfato, formando diacilglicerol e inositol trifosfato. O inositol trifosfato libera o cálcio dos estoques intracelulares. O aumento da concentração de cálcio livre intracelular ativa uma variedade de canais iônicos e sistemas de transportes responsáveis pela liberação final de água e eletrólitos pelas células acinares das glândulas. O diacilglicerol participa da exocitose das proteínas secretoras (Dodds *et al.*, 2005).

Quando a enzima ativada é a adenilciclase, ocorre a formação intracelular do 3',5'-AMP cíclico (cAMP) a partir do ATP. Posteriormente, o cAMP ativa uma enzima denominada proteína quinase dependente de cAMP. Duas subunidades desta enzima são receptores moleculares, que ao se ligarem ao cAMP, liberam duas outras unidades catalíticas responsáveis pela ativação de proteínas efetoras do estímulo a liberação de proteínas secretoras. A concentração do cAMP está diretamente relacionada com o índice de secreção proteica. O resultado desses eventos intracelulares, iniciados pela fosfolipase C e pela adenilciclase, é a formação da saliva primária (Carpenter, 2013).

Todavia, independente da presença do alimento na cavidade bucal, as glândulas salivares secretam fluxo pouco intenso, porém contínuo, chamado de secreção basal ou de repouso. A secreção de repouso ocorre graças ao estímulo luminoso dos receptores da retina, localizados fora da cavidade bucal, que promovem estímulo ambiente reflexo, principalmente da parótida. A visão ou olfação tem pouco efeito sobre o fluxo de saliva em humanos (Colombo *et al.*, 1985).

A secreção basal é essencial para manutenção da saúde da mucosa bucal e faríngea, como também na preservação dos dentes (Mandel, 1989). De acordo com Edgar (1992) o fluxo médio da saliva total não estimulada é de 0,32 ml/min, podendo variar entre 0,1 e 0,5 ml/min.

Além de receber impulsos aferentes, o núcleo salivar também recebe impulsos dos centros superiores do cérebro. Esses fazem com que haja liberação de uma variedade de neurotransmissores e neuropeptídeos resultando em efeitos inibitórios e facilitadores na região pré-ganglionar dos nervos eferentes. Como resultado do controle central, a salivação não-estimulada é normalmente inibida durante o sono, medo e depressão mental. O stress que impulsiona para a luta faz a produção salivar aumentar, porém quando gera ansiedade ou frustração, há diminuição na produção da saliva (Bardow *et al.*, 2008).

O volume de saliva produzido varia dependendo do tipo e intensidade da estimulação. O efeito da estimulação do suprimento nervoso simpático é predominantemente sobre a secreção proteica e vasoconstrição, enquanto o sistema parassimpático é responsável pelo fluxo de secreção aquosa e eletrólitos, e deflagra a dilatação dos vasos sanguíneos (Dodds *et al.*, 2005; Levine, 1989; Edgar, 1992). Os dois sistemas atuam de forma cooperativa no mecanismo de secreção salivar. Portanto, quando há diminuição da ação de uma das duas divisões do sistema autônomo ocorre aumento compensatório do outro ramo, determinando sinergismo entre as ações simpáticas e parassimpáticas (Garrett, 1987; Emmelin, 1987).

A ausência de impulsos nervosos causa atrofia e alterações metabólicas variáveis das células do parênquima glandular, podendo ocorrer redução da capacidade secretora (Garrett, 1987).

Composição e funções da saliva

A composição da saliva total ou mista é heterogênea, uma vez que seus constituintes são provenientes de diferentes glândulas e a contribuição de cada uma delas varia na dependência de vários fatores, como a presença de estímulo, sua natureza e intensidade. Conseqüentemente, a concentração de uma proteína isolada varia ao longo do dia de acordo com a atividade da glândula de origem (Amerongen *et al.*, 2004). Recentemente foi estabelecida uma base sistematizada de dados para a pesquisa proteômica dos fluidos corpóreos humanos, sendo identificado na saliva, um total de 2161 proteínas. (Aframian *et al.*, 2013).

As proteínas salivares apresentam amplo espectro de atividade antimicrobiana, que parece se sobrepor consideravelmente durante sua função. Isto se confirma diante da observação que a susceptibilidade a determinada doença bucal não pode aparentemente ser relacionada com a concentração de componentes salivares isolados (Tenovuo, 1997a).

A saliva, por meio da enzima α -amilase, hidrolisa o amido contido nos alimentos, desempenhando papel inicial no processo digestivo. Apesar de esse processo implicar em formação de ácido pelas bactérias, capazes de fermentar maltose, essa enzima facilita a remoção de resíduos alimentares retidos nas estruturas dentais. A hidrólise ocorre nas ligações α (1 \rightarrow 4) entre as unidades de glicose da cadeia

polissacarídica. A amilase salivar é uma glicoproteína, entre 62-67 kDa, que ao alcançar o estômago é hidrolisada pela ação de proteases ativas em pH ácido (Edgar, 1992).

Apesar de a amilase ser um dos principais componentes da saliva da parótida, estar presente em quantidades razoáveis na saliva da glândula submandibular e ser a proteína encontrada em maior quantidade no fluido oral, o papel digestivo da saliva pode ser considerado mínimo a despeito da passagem transitória do alimento pela boca, porém sua função estende-se na promoção da mastigação e deglutição adequadas ao lubrificar o bolo alimentar (Mandel, 1987).

A secreção salivar participa também da manutenção do equilíbrio hídrico, por meio da excreção de líquido, e da desintoxicação do organismo, regulando a excreção de substâncias nocivas e medicamentos (Edgar, 1992).

Frente às variações químicas do meio bucal, o papel tamponante da saliva faz-se essencial. A capacidade de neutralização dos ácidos, provenientes do biofilme dentário e dos alimentos, é devida à presença do bicarbonato, especialmente sob estímulo, e a outros sistemas tampões, como o fosfato e algumas proteínas na saliva não estimulada. A ureia, pequena molécula orgânica presente na saliva, quando convertida em amônia pelas ureases bacterianas, também contribui para o tamponamento (Edgar, 1992).

A concentração de mucinas determina a viscosidade da saliva. As mucinas salivares são grandes glicoproteínas divididas em dois grupos: MG1 (103 KDa) e MG2 (130-150 KDa). Seu alto grau de glicosilação, seu potencial hidratante (hidrofílicas) e suas propriedades viscoelásticas previnem a desidratação, promovem a lubrificação e a manutenção da umidade bucal (Castro *et al.*, 2013).

Alguns oligossacarídeos das mucinas mimetizam a superfície celular da mucosa, protegendo-a de infecções. Elas também podem se ligar a toxinas e aglutinar bactérias, acelerando sua eliminação. Além disso, interagem com os tecidos dentários mediando a adesão de bactérias ao dente, sendo assim, componente importante da película adquirida e da matriz da placa bacteriana. Sugere-se também que protejam o esôfago no refluxo-gastroesofágico (Dodds *et al.*, 2005).

A presença de proteínas que inibam a precipitação do fosfato de cálcio das soluções supersaturadas, como as proteínas ricas em prolina ácidas e a estaterina (proteína rica em tirosina de massa molecular aproximadamente 12k Da), é fundamental na prevenção do crescimento de cristais de hidroxiapatita e na inibição da formação de cálculo nos dentes ou nas glândulas. Como exemplo de multifuncionalidade, a estaterina promove a ligação de uma variedade de micro-organismos ao dente e outra

superfícies bucais, contribuindo enormemente com a manutenção de uma dentição intacta (Dodds *et al.*, 2005; Bardow *et al.*, 2008).

As proteínas ricas em prolina (PRP), aminoácido que representa de 35-40% da sua estrutura primária, são componentes importantes da saliva das glândulas parótida e submandibular. Elas podem ser classificadas em ácidas, básicas ou glicosiladas, dependendo da carga e grau de glicosilação. Provavelmente são sintetizadas pelas células acinares das glândulas salivares, e compreendem 70% do conteúdo proteico da saliva da parótida. A prolina, juntamente com a glutamina (ácido glutâmico) e a glicina, perfaz de 70 a 88% da composição de aminoácidos das proteínas ricas em prolina (Bennick, 1982).

As PRP são multifuncionais. Além de inibirem a precipitação de cálcio, algumas variantes genéticas estão presentes na formação da película adquirida. Com a presença de domínios bacterianos e domínios ligantes à hidroxiapatita separados, sugere-se que sofram uma mudança conformacional quando adsorvidas na superfície dentária, expondo, dessa maneira, sítios de ligação bacterianos, antes escondidos na sua estrutura terciária (Dodds *et al.*, 2005).

A sialoperoxidase, a lactoferrina e a lisozima, proteínas de ação antibacteriana inespecífica, como também a histatina (3-5 KDa, polipeptídeo antifúngico rico em histidina), de efeito potencial anti-cândida, são importantes na prevenção da colonização oral por patógenos oportunistas (Edgar, 1992).

A lisozima, enzima secretada por células do ducto, proveniente também do fluido crevicular e leucócitos salivares, apresenta habilidade de hidrolisar a ligação β (1-4) entre o ácido N-acetilmurâmico e N-acetilglicosamina da camada peptidoglicana da parede celular bacteriana (atividade muramidase). Além disso, por ser uma proteína fortemente catiônica, pode ativar autolisinas bacterianas que também destroem a parede celular. Seus principais alvos são as bactérias gram positivas e *Cândida* (Tenovuo, 1989a; Bardow *et al.*, 2008).

As propriedades antibacterianas da lactoferrina, sintetizada pelas células acinares serosas das glândulas salivares maiores e menores, ou ainda oriundas dos leucócitos (FDI, 1992), são devidas a sua habilidade de se ligar a dois átomos de ferro, indisponibilizando este elemento, requerido para o metabolismo de inúmeras bactérias (Mandel, 1989).

O sistema peroxidase compreende a enzima peroxidase, originada da glândula salivar, e a mieloperoxidase, derivada dos leucócitos. Essas enzimas catalisam a

oxidação do tiocianato (SCN^-) pelo peróxido de hidrogênio (H_2O_2), produzido pelas bactérias aeróbicas bucais. Esta reação resulta na produção de agentes oxidantes, como o hipotiocianato (OSCN^-). Este último tem a capacidade de oxidar o grupo sulfidril do sistema enzimático bacteriano, que atua na captação da glicose e na glicólise, causando prejuízo no crescimento e na produção de ácidos bacterianos. E pelo consumo de H_2O_2 ainda protege outras proteínas e células do hospedeiro, contra sua toxicidade (Mandel, 1989).

As cistatinas são fosfoproteínas que contêm cisteína. Inibem seletivamente proteases bacterianas, e as originadas da lise de leucócitos. Assim como afetam a precipitação do cálcio e do fosfato e possuem alguma atividade antiviral. Já as aglutininas são glicoproteínas capazes de interagir com bactérias livres, resultando em agregados maiores, facilitando a lavagem pela saliva e sua deglutição (Amerongen *et al.*, 2004).

Aos fatores inatos de defesa somam-se as imunoglobulinas (Ig), mediadores humorais da imunidade adquirida. Nas secreções externas predominam imunoglobulinas da classe IgA, sendo o colostro a secreção que apresenta maior concentração de IgA secretora (IgA-S). Comparando-se a produção das glândulas mamárias com a secreção salivar, a IgA encontrada na saliva da parótida estimulada representa apenas 0,3% da presente no colostro. Já no soro, a imunoglobulina mais abundante é a IgG (Brandtzaeg, 1983).

A IgA-S possui propriedades únicas em comparação com a IgA sérica, caracterizando um sistema imune local distinto. Aproximadamente 95% das IgA presentes na saliva são sintetizadas localmente, nas células imunológicas associadas às glândulas (plasmócitos), e somente 5% são proveniente do soro (Tenovuo, 1989b). Entretanto, enquanto que nas glândulas salivares saudáveis, a passagem da IgA sérica para as secreções é pequena, durante a inflamação pode ocorrer tanto um aumento da transdução da IgA do soro para a saliva, como a invasão de plasmócitos produtores de IgA (Ben-Aryeh *et al.*, 1983).

A cadeia J (polipeptídeo de aproximadamente 15 kDa), também produzida pelas células responsáveis pela síntese de IgA, une-se covalentemente a um resíduo cisteinil das cadeias α da IgA. O dímero da IgA, então ligado a uma ou duas cadeias J, é transportado para o lúmen glandular, a partir da ligação não-covalente, com subsequente estabilização por pontes dissulfeto, ao componente secretor (CS) (Tenovuo, 1989b).

O CS (glicoproteína de aproximadamente 110 kDa) é produzido pelas células epiteliais serosas das glândulas e atua como receptor glandular de imunoglobulinas. O complexo IgA-CS é então formado nas superfícies basolaterais das células epiteliais (Brandtzaeg, 1985). Em torno de 60% do CS secretado pela glândula parótida é encontrado, em adultos normais, na forma livre (Tenovuo, 1989b).

As imunoglobulinas salivares exercem efeito antibacteriano específico e também podem neutralizar vírus. Graças a sua estrutura dimérica e ligação ao componente secretor, caracterizando uma configuração altamente estável, a IgA-S é adequada para exercer suas funções em local rico em proteases e passível, frequentemente, de mudanças de pH, como o ambiente bucal (Brandtzaeg, 1985; Tenovuo, 1989b).

Quanto à defesa das estruturas duras, sugere-se que a IgA-S aja por inibição enzimática da glicosiltransferase, enzima essencial na formação da placa bacteriana, ou iniba a colonização dos dentes por *streptococcus mutans*, aumentando a resistência à cárie. O assunto, entretanto, ainda é controverso (Tenovuo, 1989b).

A maior parte das IgG encontradas na saliva, aproximadamente 80%, alcançam a boca por meio do fluido crevicular e são derivadas principalmente do soro, apesar de pequena fração (10 a 20%) da IgG crevicular ser produzida em células plasmáticas locais, quando há inflamação gengival. A IgG é capaz de ativar o sistema complemento gerando lise bacteriana e também facilitar a fagocitose pelos leucócitos polimorfonucleares (Edgar, 1992).

A IgM secretora (IgM-S) é secretada e transportada pelo mesmo mecanismo da IgA-S, porém apresenta-se como pentâmero e por não estar ligada ao CS por pontes dissulfeto, possui uma estrutura menos estável que a molécula de IgA dos fluidos exócrinos (Brandtzaeg, 1983; Brandtzaeg, 1985).

Apesar das pequenas concentrações de IgM-S na saliva total, a sua produção pode ser aumentada em resposta a imunodeficiência seletiva de IgA, por meio de mecanismo compensatório (Brandtzaeg, 1983; Brandtzaeg, 1995).

As classes D e E de imunoglobulinas alcançam a cavidade oral por difusão passiva, da mesma maneira descrita para IgG. Tanto IgD quanto IgE podem ser detectadas na saliva quando o indivíduo apresenta altas concentrações séricas destas moléculas. Por exemplo, IgE é detectada na saliva total de crianças asmáticas, uma vez que as mesmas apresentam altas concentrações desta imunoglobulina no sangue (Brandtzaeg, 1983).

A porção inorgânica da saliva é composta principalmente pelos íons cálcio, fosfato, sódio, potássio, bicarbonato, magnésio, cloro, tiocianato e flúor. O cálcio e o fosfato, presentes nas estruturas dentais, apresentam-se supersaturados na saliva, possibilitando a manutenção da integridade mineral do dente e o processo de remineralização (Dodds *et al.*, 2005).

Síndrome de Sjögren

Originalmente conhecida como Doença de Mikulicz, a SS foi descrita pela primeira vez em 1892. O caso clínico descrito era de um homem de 42 anos, com edema bilateral das glândulas parótidas e lacrimais, associado a um pequeno infiltrado celular (Apud Fox, 2005).

O termo atualmente empregado para denominar a síndrome deve-se à colaboração científica de Sjögren, um oftalmologista dinamarquês, que somente em 1933, sob a denominação de keratoconjuntivite seca, descreveu achados clínicos e histológicos em 19 mulheres, entre 29 e 72 anos de idade, com queixa de boca e olhos secos (Apud Fox, 2005).

Vinte anos depois, Morgan e Castleman reacenderam o interesse da comunidade científica da época ao apresentarem um estudo de caso. Seguidamente, em 1956, Bloch e colaboradores delinearam as características clínicas de 62 pacientes com a síndrome na sua forma acentuada (Apud Fox, 2005). O debate desde então tem se acirrado frente às dificuldades de reconhecimento das características e diagnóstico precoce da doença.

Atualmente, a SS é conceituada como uma doença inflamatória crônica, sistêmica e autoimune, caracterizada pelo infiltrado linfoplasmocitário das glândulas exócrinas, principalmente salivares e lacrimais, resultando em produção diminuída de saliva e lágrima respectivamente, ocasionando os sintomas mais comuns de boca e olhos secos (Gomes *et al.*, 2010).

A SS pode ser classificada em primária e secundária. A forma primária é a que não se associa a outra doença autoimune, sendo observado um envolvimento mais sistêmico. A forma secundária é a mais frequente e ocorre associada com doenças autoimunes reumáticas, mais comumente a artrite reumatoide (Gomes *et al.*, 2010).

As mulheres são nove vezes mais acometidas pela SS do que os homens, sendo seu aparecimento normalmente condicionado a dois picos etários: um entre os vinte e

trinta anos, após a primeira menstruação, e o segundo após a menopausa, em torno da quinta década de vida (Lash, 2001).

Aproximadamente, um terço dos pacientes com SS apresentam manifestações extra-glandulares, com envolvimento sistêmico dos rins (nefrite intersticial), dos pulmões (pneumonite intersticial), da pele (púrpura), do sistema nervoso (neuropatia periférica), do sistema digestivo (gastrite atrófica), e de componentes do sangue, entre outros. Somam-se a isso, evidências de aumento de malignidade das células B, com os pacientes de SS exibindo um risco 40 vezes maior do que a população em geral de desenvolver linfoma, sendo a forma mais comum o de tecido linfóide associado à mucosa, que permanece localizado às glândulas salivares (Hu *et al.*, 2011).

O achado sorológico mais comum na SS é a hipergamaglobulinemia, caracterizada pela presença de vários auto anticorpos direcionados a antígenos não órgão específicos, como o fator reumatoide e o anticorpo antinuclear; ou direcionados a antígenos ribonucleoproteicos, como SSA/Ro e SSB/La; ou ainda contra antígenos órgão-específicos, como as células salivares ductais. Sendo que os autoanticorpos mais característicos da SS são aqueles direcionados aos antígenos nucleares solúveis, anti-SSA/Ro e anti-SSB/La. Esses são encontrados em 30 a 60% dos pacientes com Síndrome de Sjögren primária (Aframian *et al.*, 2013).

Apesar dos diversos sinais e sintomas relatados, o diagnóstico da SS permanece complexo, chegando a demorar 10 anos para alguns pacientes com a SS primária. Essa dificuldade deve-se principalmente ao curso lento de progressão da doença, somado a alta prevalência de sintomas inespecíficos, como a secura, a fadiga e as mialgias, encontrados anos antes do desenvolvimento dos sintomas típicos (Soto-Rojas & Kraus, 2002).

A comunidade científica internacional ainda não chegou a um consenso quanto ao critério diagnóstico envolvido na síndrome, sendo o critério consensual do Grupo Americano-Europeu o mais utilizado desde 2002 (Vitali *et al.*, 2002).

O critério diagnóstico Americano-Europeu é baseado na presença de pelo menos quatro dos seis critérios apontados pelo grupo, sendo eles, a presença de pelo menos um sintoma de secura dos olhos e da boca, a presença de uma evidência objetiva de secura ocular e envolvimento das glândulas salivares. Para o diagnóstico definitivo de SS por esse grupo é obrigatório que um dos quatro critérios requeridos seja a presença de anticorpos anti-Ro (SS-A)/anti-La (SS-B) ou exame histopatológico das glândulas lacrimais ou glândulas salivares positivo (Vitali *et al.*, 2002). Anticorpos anti-Ro (SS-

A) podem ser detectados isoladamente (50-70%), ou combinado com a presença de anticorpos anti-La (SS-B) (30-60%), sendo bastante rara a detecção isolada do anti-La (Hernández-Molina *et al.*, 2011).

Recentemente, o Colégio Americano de Reumatologia propôs um novo critério de classificação para a Síndrome de Sjögren, baseado exclusivamente nas mensurações objetivas, excluindo a presença dos sintomas subjetivos oculares e bucais, assim como o envolvimento das glândulas salivares (Shiboski *et al.*, 2012).

A biópsia das glândulas salivares menores, localizadas no lábio inferior, é geralmente considerada o padrão ouro para o diagnóstico da SS. Entretanto, esse exame, muitas vezes, é de difícil interpretação, devido à presença de alterações não específicas, como as encontradas na sialoadenite, frequentemente confundidas com o infiltrado linfocítico característico da SS (Fox *et al.*, 2000). Na SS primária, esse infiltrado mononuclear apresenta normalmente uma distribuição periférica nos ductos das glândulas salivares, enquanto que na SS secundária a distribuição do infiltrado parece ser perivascular (Soto-Rojas & Kraus, 2002). Além do infiltrado linfocítico e de plasmócitos, a análise histopatológica revela tipicamente perda da arquitetura morfológica normal da glândula (Roberts *et al.*, 2008), com atrofia acinar e progressiva fibrose (Takagi *et al.*, 2005; Delaleu *et al.*, 2008), além de mudanças nas células vasculares endoteliais e desorganização da matriz extracelular (Fox & Fox., 2009).

Para Soto-Rojas e Kraus (2002), a biópsia do lábio é considerada o teste diagnóstico bucal mais seguro, mas não é aceita como único. Seu valor diagnóstico, apesar de proveitoso, não é conclusivo, devido a valores de sensibilidade e especificidade inconsistentes, com um percentual de falsos negativos variando de 18 a 40%. Acrescenta-se a isso, o fato da biópsia labial ser considerada uma técnica invasiva e não apropriada para ser utilizada como instrumento de acompanhamento rotineiro dos pacientes com SS.

Atualmente, outras técnicas não invasivas, como a ultrassonografia e a ressonância magnética, estão sendo utilizadas para caracterizar e diagnosticar a SS. Essas novas tecnologias são uma alternativa promissora, que emergem com o intuito de substituírem as técnicas anteriores, como a sialografia convencional e a cintilografia, que são classificadas como invasivas e potencialmente prejudiciais (Izumi *et al.*, 1998; Kawai *et al.*, 2005; Roberts *et al.*, 2008).

Patogênese da Síndrome de Sjögren

Apesar de intensa pesquisa, a exata etiologia da SS permanece desconhecida. A susceptibilidade a doença é atribuída à interação entre fatores genéticos, epigenéticos, imunológicos, inflamatórios, ambientais, hormonais e agentes infecciosos (Moutsopoulos, 2014).

A presença de diferentes doenças autoimunes em uma mesma família e a associação de múltiplas doenças autoimunes em um único indivíduo sugere uma predisposição genética a SS. Os genes do Complexo Principal de Histocompatibilidade são os mais bem documentados como fatores de risco genético para o desenvolvimento de doenças autoimunes, sendo o haplótipo DQA1*0501 encontrado na maioria dos pacientes com Síndrome de Sjögren (Tincani *et al.*, 2013).

Fatores ambientais parecem deflagrar inflamação em pessoas predispostas geneticamente para a síndrome. Assim, qualquer infecção viral ou intercorrente da glândula pode funcionar como o fator que deflagra a estimulação de células glandulares ou dendríticas. Essas células, por sua vez, ativam o sistema imune inato independente (HLA-DR). Os vírus candidatos que têm recebido mais atenção são o Epstein-Barr, o HTLV-I, o vírus da hepatite C e mais recentemente o vírus Coxsackie (Delaleu *et al.*, 2008).

Esse insulto inicial à glândula leva a necrose ou apoptose, com subsequente expressão da proteína SSA (antígeno encontrado nas células nucleadas) na superfície da célula glandular, e dessa maneira ativa o sistema HLA-DR (Margaix-Muñoz *et al.*, 2009). O sistema HLA-DR usa receptores Toll-Like (TLR) para reconhecer padrões moleculares associados a patógenos, os quais são expressos por um amplo espectro de agentes infecciosos (bactérias gram positivas e gram negativas, vírus DNA e RNA, protozoários e fungos) e produtos da apoptose (Ferraz *et al.*, 2011).

TLR são proteínas transmembranas que desempenham papel importante na detecção e reconhecimento de patógenos microbianos, bem como na geração de sinais para a produção de proteínas e citocinas pró-inflamatórias. Estão presentes nos macrófagos, nas células dendríticas e nos neutrófilos (leucócitos polimorfonucleares). As citocinas liberadas em resposta à ativação dos receptores Toll-Like, como por exemplo, a interleucina-1, promovem o recrutamento de leucócitos e outros macrófagos para o local da infecção (Ferraz *et al.*, 2011).

A presença de um equilíbrio entre a ativação e inativação dos receptores Toll-Like é necessária para evitar uma resposta inflamatória ou imunológica excessiva, como

ocorre nas doenças crônicas inflamatórias e autoimunes. A hipoatividade dos receptores Toll-Like pode resultar em grande susceptibilidade a patógenos, enquanto sua hiperatividade está associada a algumas doenças autoimunes como o lúpus eritematoso sistêmico e a artrite reumatoide, além de doenças cardiovasculares (Ferraz *et al.*, 2011).

Essas alterações (ativação do HLA-DR inato) liberam quimiocinas e aumentam a concentração de proteínas adesivas. O aumento da concentração de proteínas adesivas é uma característica importante da doença, pois promove a migração de linfócitos para dentro da glândula, através da sua adesão a moléculas vasculares adesivas específicas. Já a produção aumentada de quimiocinas é responsável por perpetuar viciosamente a presença de linfócitos e das células dendríticas dentro da glândula. Após a entrada dos linfócitos na glândula, eles interagem com as células dendríticas e as células epiteliais (Delaleu *et al.*, 2008).

Fox (2005) sugere anormalidade nas células dendríticas, que na doença são responsáveis pela retenção dos linfócitos e produção de interferon tipo I, que subsequentemente ativam mais linfócitos e metaloproteinases, explicando assim a localização órgão específica dos linfócitos.

Dentro da glândula ou dentro de outro tecido linfoide, e na presença das moléculas coestimuladoras, células apresentadoras de antígenos restritas ao sistema HLA-DR ativam os linfócitos B e T. Esse sistema imune adquirido (HLA-DR dependente) perpetua a resposta imune com linfócitos de memória e autoanticorpos, levando a destruição celular, produção de citocinas, e metaloproteinases. As manifestações extraglandulares ocorrem como resultado da infiltração dos linfócitos em outros tecidos ou pela geração de autoanticorpos patogênicos (Fox & Fox, 2009).

Em indivíduos saudáveis, 2/3 do infiltrado focal linfocítico presente nas glândulas salivares labiais e palatais são constituídos de células B, sendo apenas 1/3 de células T CD4+ (Mathews *et al.*, 2008). Na doença, há uma inversão dessa proporção, onde a maioria dos linfócitos do infiltrado linfoplasmocitário é representada por células T, sendo a maior parte de células T CD4+ e a minoria de células T CD8+ (Barcellos & Andrade, 2005). Apenas de 10 a 20% dos linfócitos infiltrantes são representados por células B, normalmente encontradas nas margens dos focos de infiltrados, mas também estão presentes como pequenos conglomerados ao longo de todo parênquima.

As glândulas salivares menores dos pacientes com SS são um sítio de produção de autoanticorpos, sendo a velocidade de secreção de imunoglobulinas aumentada na SS, quando comparada com a artrite reumatoide e o lúpus eritematoso sistêmico. Os

plasmócitos presentes nas glândulas salivares dos indivíduos saudáveis produzem quase que exclusivamente anticorpos do isotipo IgA, enquanto que o infiltrado plasmocitário nos pacientes com SS consiste de grandes quantidades de plasmócitos contendo IgG e IgM, com diminuição na porcentagem de células produtoras de IgA (Barcellos & Andrade, 2005).

A destruição das células epiteliais das glândulas salivares menores de pacientes com SS é mediada por um mecanismo de morte celular programada ou apoptose. Entretanto, em muitos pacientes com SS, observa-se destruição de apenas parte da glândula, sendo que a disfunção do tecido glandular residual, provavelmente, seja creditada a produção local de citocinas, anticorpos e metaloproteinases (Gomes *et al.*, 2010). Ohyama e colaboradores (2014) encontraram concentrações significativamente maiores de citocinas Th1, Th2 e Th17 na saliva total estimulada de 90 pacientes com SS do que na saliva de 36 controles saudáveis.

A forte predominância feminina pela SS sugere fatores predisponentes específicos dependentes do gênero. Estrogênio é considerado contribuinte da autoimunidade, enquanto o androgênio é conhecido como protetor. Como a SS alcança sua maior incidência em mulheres na menopausa, fase caracterizada pela queda de estrogênio, sugere-se que o risco aumentado deve-se a mudanças na proporção androgênio/estrogênio, mais do que nos níveis absolutos de estrogênio (Nikolov & Illei, 2009).

Os ovários produzem baixos níveis de testosterona, que decrescem na menopausa. Além dos ovários outra fonte significativa de andrógeno é o córtex adrenal que produz dehydroepiandrosterone (DHEA). A concentração de DHEA alcança seu pico na idade adulta, mas declina com a idade, sendo sua concentração 40-50% menor na SS (Nikolov & Illei, 2009).

De acordo com Lash (2001), além do estrogênio, a prolactina também tem importante papel na reatividade do sistema imunológico e na manutenção das glândulas secretoras. O estrogênio que torna a mulher imunologicamente mais forte que o homem, entretanto simultaneamente também a torna mais imunorreativa.

Adicionalmente, deficiência de vitamina D parece ser um dos componentes na patogênese de neuropatias na SS. Devido ao seu efeito anti-proliferativo nos linfomas, baixos níveis de vitamina D associados a baixos componentes do complemento e a presença de crioglobulinas pode ter algum valor preditivo sobre o desenvolvimento de linfoma nos pacientes (Tincani *et al.*, 2013).

Composição Orgânica da Saliva na Síndrome de Sjögren

O estudo da saliva como meio diagnóstico é extremamente atrativo, uma vez que é obtido de forma não invasiva e rápida, apresentando fácil estocagem e transporte. Comparativamente ao sangue, apresenta menor número de proteínas, menor risco de interferência não-específica, refletindo mais propriamente o estado do organismo em dado momento. E finalmente, a saliva pode conter proteínas expressas localmente, que se configuram melhores indicadores de doenças que envolvam diretamente a cavidade bucal (Baldini *et al.*, 2008).

Diversas mudanças nos constituintes salivares de pacientes com SS foram descritas previamente, confirmando o valor da saliva como instrumento diagnóstico. Por conseguinte, o perfil de proteínas na saliva de pacientes com SS revela um aumento das proteínas relacionadas com a inflamação e uma diminuição da expressão de proteínas secretoras comparados aos controles saudáveis (Hu *et al.*, 2007a; Fleissig *et al.*, 2009).

Ben-Aryeh e colaboradores (1983), ao analisarem a concentração de IgA salivar na saliva total não-estimulada de 12 pacientes com Síndrome de Sjögren, observaram que a concentração estava aumentada em 8 deles. Diferentemente do que ocorre na parotidite quanto a origem da IgA, os resultados do estudo indicaram que a elevação da concentração de IgA salivar nos pacientes examinados foi devida predominantemente ao aumento da IgA secretora, em detrimento da IgA monomérica. Os autores assumiram que na Síndrome de Sjögren há aumento da síntese local de moléculas de IgA e cadeia J, e que mesmo parcialmente prejudicada, e devido a abundância de componente secretor livre, há aumento no transporte de IgA secretora pela glândula.

Seguidamente, em 1987, Nahir e colaboradores encontraram valores de IgA total superiores na saliva total de 9 pacientes com SS secundária comparativamente a 20 controles saudáveis. Apesar de a diferença ser significativa tanto na saliva não estimulada ($p < 0,001$) quanto na estimulada, o aumento foi menos significativo na saliva total estimulada ($p < 0,05$).

Bongi e colaboradores publicaram em 1995 resultados concernentes aos reportados pelos autores acima em relação à concentração de IgA salivar, e ainda ampliaram o perfil das imunoglobulinas na SS, quando observaram também níveis aumentados de IgG e IgM na saliva total não-estimulada de 16 pacientes com Síndrome de Sjögren primária, quando comparados a 11 controles saudáveis.

Somam-se a eles, outros autores, que apesar de não alcançarem significância estatística, encontraram valores aumentados de IgA e IgG na saliva total estimulada e na saliva estimulada da parótida de 23 doentes com SS primária (Cuida *et al.*, 1997) e valores aumentados de IgA na saliva total não-estimulada de 10 pacientes com SS, dentre primária e secundária (Rhodus *et al.*, 1998).

Diferentemente da maioria dos artigos científicos publicados, que frequentemente determinaram a concentração da IgA salivar total, Sistig e colaboradores (2002) analisaram individualmente as concentrações das subclasses da IgA e da IgG na saliva total não-estimulada de 12 pacientes com Síndrome de Sjögren secundária à artrite reumatoide. Esses autores encontraram aumentadas as concentrações das IgG1, IgG3 e IgG4, enquanto que as concentrações das IgG2, IgA1 e IgA2 não foram estatisticamente diferentes quando comparadas a 20 controles saudáveis.

Uma vez que a SS é caracterizada pela hipergamaglobulinemia e formação de autoanticorpos, o aumento da síntese de imunoglobulinas pelas glândulas salivares, não é surpreendente (Talal *et al.*, 1970; Mandel & Baumash, 1976; Ben-Aryeh *et al.*, 1978; Stuchell *et al.*, 1984). Com o objetivo de avaliar o quanto a presença elevada no plasma de anticorpos contra auto-antígenos, como o SSA/Ro (pequena proteína citoplasmática ligada ao RNA) e o SSB/La (partícula proteica do RNA que parece participar como cofator para RNA polimerase), é resultado da produção glandular, Halse e colaboradores (2000) quantificaram os níveis de IgG, IgA e IgM, anti-Ro e anti-La, no plasma e na saliva total estimulada de 17 pacientes com SS e compararam os resultados a 10 controles saudáveis. Em resumo, os autores demonstraram elevadas concentrações de autoanticorpos específicos na saliva dos pacientes, suportando a hipótese de produção local. Entretanto, os pacientes apresentaram uma concentração de autoanticorpos maior no plasma do que na saliva, indicando que os sítios extraglandulares (linfonodos ou baço) são provavelmente responsáveis pela produção de maior parte dos autoanticorpos. A alta correlação observada entre focus score e níveis plasmáticos e salivares de autoanticorpos adicionalmente implicou em forte relação entre inflamação glandular e produção de anticorpos.

O estado de hiperatividade das células B, presentes nas glândulas salivares afetadas de pacientes com SS primária, pode ser corroborado pela persistência de células produtoras de imunoglobulinas, encontradas nas glândulas parótidas, mesmo após a administração de um anticorpo monoclonal (Rituximab) anti-CD20 (proteína transmembrana específica das células B), mesmo quando o sangue periférico encontra-

se quase que completamente isento de células B. Dentre as hipóteses levantadas por Hamza e colaboradores (2014) para explicar a existência de populações celulares produtoras de imunoglobulinas que sobrevivem após terapias com Rituximab, encontra-se a origem dessas células, que podem ser derivadas das células B de memória.

No ano 2000, Carpenter e colaboradores, compararam o fluxo não-estimulado da saliva total, o fluxo estimulado da parótida, a concentração de proteína total, de IgA, de Cistatina, de β 2-microglobulina e de lactoferrina, entre pacientes com Síndrome de Sjögren secundária a artrite reumatoide e pacientes saudáveis. Todos os marcadores foram analisados na saliva estimulada da parótida. O fluxo estimulado da saliva da parótida foi praticamente o mesmo entre os grupos, entretanto, o fluxo total não-estimulado foi significativamente menor entre os doentes. De acordo com os autores, esses valores suportam a sugestão de que a parótida parece ser a última glândula afetada durante o curso da doença.

Em relação aos demais parâmetros, os autores acima não relataram mudanças estatisticamente significativas na concentração proteica total entre os grupos, porém foi possível observar, nos indivíduos saudáveis, uma correlação inversa entre concentração proteica total e fluxo salivar, ou seja, à medida que o fluxo salivar da parótida diminui, a concentração proteica total aumenta. Contrariamente, nos indivíduos doentes, essa tendência não se confirmou, assim, em baixos fluxos, a concentração proteica não aumentou, conseqüentemente, há menor secreção proteica em baixos fluxos nos doentes do que nos não doentes. Quanto à concentração de IgA e de β 2-microglobulina, apesar de nitidamente aumentada na SS, não foi estatisticamente diferente entre os grupos. A concentração de Cistatina estava diminuída nos doentes, porém essa diferença também não foi confirmada estatisticamente. Os resultados do estudo apontaram apenas diferença estatística na concentração de lactoferrina, aumentada no grupo de Síndrome de Sjögren secundária a artrite reumatoide.

O uso de técnicas proteômicas sofisticadas, com a combinação de eletroforese 2D e espectrometria de massa já identificou 42 proteínas com significativa alteração entre a saliva de pacientes com SS e controles saudáveis (Delaleu *et al.*, 2008). Identificou-se um aumento significativo de β -2 microglobulina, lactoferrina, cadeia κ leve da Imunoglobulina (Ig), receptor polimérico da Ig, lisozima C e cistatina C na saliva parotídea (Ryu *et al.*, 2006). Reportou-se igualmente um aumento significativo de β -defensina (Peluso *et al.*, 2007), IgA e IgM (Helenius *et al.*, 2005), lactoferrina (Eliasson *et al.*, 2005), α -enolase (Hu *et al.*, 2007a; Hu *et al.*, 2010; Baldini *et al.*, 2011)

e catepsina e β -2 microglobulina (Hu *et al.*, 2010) na saliva total. Assim como aumento de proteínas totais em todas as fontes salivares (saliva total e saliva das glândulas sublingual, submandibular e parótida) (Hu *et al.*, 2007a).

Simultaneamente, estudos prévios publicaram a redução de α -amilase, dado que sugere dano acinar parenquimal; da anidrase carbônica VI, tanto na saliva da parótida (Ryu *et al.*, 2006) quanto na saliva total (Giusti *et al.*, 2007; Hu *et al.*, 2007a; Fleissig *et al.*, 2009; Baldini *et al.*, 2011); da albumina (Giusti *et al.*, 2007) e das proteínas ricas em prolina na saliva da parótida (Ryu *et al.*, 2006).

Manifestações bucais na Síndrome de Sjögren

Na vigência do século 21, a SS foi descrita como um modelo de atenção para os cuidados odontológicos (Mathews *et al.*, 2008). Apesar de ser conceituada como uma desordem reumatológica, o cirurgião-dentista é usualmente o primeiro profissional a detectar seus sintomas, uma vez que a boca é um dos maiores sítios de envolvimento.

Xerostomia é o primeiro sintoma da SS, porém essa queixa só é percebida e relatada pelos pacientes quando o impacto na redução do fluxo salivar é de mais de 50%. Indivíduos saudáveis possuem fluxo salivar médio da parótida equivalente a 0,672 ml/min/glândula, enquanto que o fluxo salivar médio da parótida daqueles com SS gira em torno de 0,291 e 0,360 ml/min/glândula. Entretanto, o sentido subjetivo de xerostomia é devido à redução do volume da saliva total e não somente de uma fonte glandular isolada (Mathews *et al.*, 2008), implicando em envolvimento de mais de uma glândula salivar maior.

Segundo Jorkjend e colaboradores (2003), os valores normais de fluxo salivar total não-estimulado variam entre 0,25 e 0,35 ml/minuto, enquanto que o fluxo da saliva total estimulada usualmente varia entre 1 e 5 ml/min. Os sintomas de boca seca podem estar associados a diferentes etiologias, como a cirurgia ou irradiação das glândulas salivares, ansiedade, depressão e diabetes. Apesar da causa mais comum de queixa de xerostomia ser a redução na produção de saliva, o sentimento subjetivo de secura bucal não é sinônimo de hipossalivação (Dawes, 2004).

A redução das mucinas (especialmente a MUC5B) parece estar mais intimamente relacionada com a queixa de xerostomia em pacientes com Síndrome de Sjögren do que a redução do fluxo salivar. Isso se deve ao fato das mucinas possuírem

alto conteúdo de oligossacarídeos aniônicos, e por isso, serem consideradas polímeros hidrofílicos com capacidade de reter água sobre o epitélio, e consequentemente preservar a umidade da mucosa. Fox & Fox (2009) sugerem que além da quantidade, a qualidade das mucinas, parece contribuir para a xerostomia.

Castro e colaboradores (2013), em recente revisão, reportaram um decréscimo na atividade da enzima responsável pela sulfatação da MUC5B, no complexo de Golgi, das células acinares, das glândulas salivares labiais dos pacientes com Síndrome de Sjögren. Assim, em decorrência da inflamação da glândula na doença, as mucinas salivares são hiposulfatadas, o que reduz sua capacidade hidratante. Os autores ainda concluíram que a xerostomia é consequência tanto da redução do fluxo salivar quanto da imaturidade e baixa qualidade das mucinas.

Indivíduos mais velhos também frequentemente reclamam de xerostomia, porém de acordo com Mathews e colaboradores (2008) o fluxo salivar das glândulas salivares maiores não reduz clinicamente e significativamente com a idade. A causa mais prevalente de xerostomia na velhice é o uso de medicamentos, especialmente aqueles com efeitos anticolinérgicos, e a maior prevalência de doenças (Looström *et al.*, 2011). Apesar do decréscimo observado no número de ácinos das glândulas salivares e sua substituição por tecido adiposo e fibrótico com a idade, o impacto dessas alterações morfológicas no fluxo salivar mensurável não apresenta ainda um consenso da comunidade científica (Mese & Matsuo, 2007).

Análises morfométricas têm mostrado que mesmo nos casos mais severos de secura, apenas 50% da glândula é destruída ou substituída. A liberação de metaloproteinases que ocorre no ambiente inflamado parece interferir com a capacidade da glândula de manter sua orientação espacial necessária à função glandular e desse modo impede que a glândula residual trabalhe (Fox & Fox, 2009).

Soto-Rojas e colaboradores (1998), em um estudo transversal, investigaram os sinais e sintomas bucais de pacientes com Síndrome de Sjögren primária e secundária. Cada um dos 81 pacientes avaliados, dentre doentes e controles, preencheu um questionário com questões acerca de sintomas associados à xerostomia e com duas escalas analógicas visuais, que mediam a percepção de saúde bucal (0 = muito ruim → 10 = excelente) e de secura bucal (0 = completamente seco → 10 = nenhuma secura), além de serem submetidos a exame clínico.

De acordo com os resultados publicados, todos os pacientes com SS consideraram ter pobre saúde bucal com valores médios de 3,5 na escala, enquanto os

controles apresentaram valores médios de 7,6. Quanto à secura bucal, o grupo de pacientes obteve valor médio de 2,5 contra 9,9 do grupo de indivíduos sem a doença. Quanto à sintomatologia, os relatos mais frequentes foram de dificuldade de comer comidas secas; sensibilidade a frutas ácidas e comidas apimentadas; alteração do paladar e da voz; ressecamento, descamação e rachaduras dos lábios; ressecamento da língua, aumento das glândulas salivares, episódios de tosse; dificuldade de deglutição e mastigação, aumento do consumo de líquidos e desconforto noturno. Já dentre os sinais observados durante o exame clínico destacaram-se a presença de fissuras na língua, lesões de cárie cervicais e atípicas (incisais), cárie oclusal e candidíase.

Na SS, a candidíase, a mais comum das infecções bucais, deve-se à diminuição da capacidade de tamponamento da saliva, diminuição do fluxo salivar e ao estado imunológico comprometido dos pacientes. Lesões eritematosas por *Cândida* são reportadas entre 70 e 75% dos pacientes com SS, sendo a língua, o palato e as comissuras labiais os sítios de maior prevalência (Soto-Rojas & Kraus, 2002).

Fluxo salivar diminuído traduz-se em redução da defesa inata do hospedeiro, e consequentemente interferência na ação dos componentes salivares anti-cândida, como a lisozima, histatina, lactoferrina e calprotectina, responsáveis pela remoção de leveduras. Colonização por *Cândida* no epitélio bucal e no dorso da língua foi encontrada aumentada em pacientes com SS comparativamente a indivíduos saudáveis, sendo que nos pacientes colonizados, sem sintomas clínicos de candidíase, *C. albicans* foi mais frequentemente encontrada no dorso da língua (Ergun *et al.*, 2010).

A perda dentária precoce também é reconhecidamente uma complicação da hipossalivação. Çelenligil e colaboradores (1998) ao estudarem, dentre outros parâmetros clínicos, o número de dentes, índice de placa e de sangramento gengival, em 17 pacientes com SS, sendo 12 com SS primária e cinco com SS secundária, destacaram maior perda dentária, maior índice de placa e consequentemente maior índice de sangramento gengival nos doentes do que nos controles pareados pela idade.

Adicionalmente, Pedersen e colaboradores (1999) estudaram o fluxo salivar da saliva total e o impacto da disfunção glandular nos dentes, mucosa e periodonto de 16 pacientes, entre 40 e 82 anos de idade, com SS primária. Tanto o fluxo salivar não-estimulado quanto o fluxo salivar estimulado foram significativamente menores no grupo de estudo quando comparados ao grupo controle, pareado por idade e sexo. Quanto aos achados do exame intra-bucal, os pacientes com SS primária apresentaram maiores valores médios de CPOD/CPOS quando comparados ao grupo controle,

entretanto não houve diferença significativa quanto ao índice de sangramento gengival entre os grupos. O exame clínico dos pacientes também revelou a presença moderada de alterações da mucosa bucal no grupo de doentes, como o maior índice de fricção da mucosa, obtido ao se passar o espelho pela mucosa jugal. Em dez dos 16 pacientes examinados, o espelho não deslizou prontamente, mas sim gerou alguma fricção pela ausência do filme salivar. Durante o teste, em alguns casos de pronunciada secura bucal, o espelho pode chegar a ficar pendurado pela mucosa. Os resultados do estudo também relataram a presença de vermelhidão, fissuras e papilas atróficas mais frequentemente na mucosa lingual dos doentes do que no grupo de indivíduos saudáveis. De forma geral, as mudanças na mucosa bucal ocorreram mais naqueles pacientes com os menores índices de fluxo salivar.

No que diz respeito ao estado periodontal dos pacientes com SS, Kuru e colaboradores (2002) estão de acordo com os pesquisadores acima. Eles não encontraram evidências clínicas ou microbiológicas específicas sobre o periodonto dos pacientes com SS que justificassem cuidados especiais. Os resultados publicados não indicaram diferenças dos índices de placa, gengival, profundidade de bolsa periodontal, recessão gengival, sangramento à sondagem ou perda de inserção entre 18 pacientes com SS, dentre primária e secundária, e 11 indivíduos saudáveis.

Contrariamente, Márton e colaboradores (2006) demonstraram índices de profundidade de bolsa periodontal, e de sangramento gengival, significativamente maiores, em uma amostra constituída por 49 pacientes com SS primária comparativamente a 43 indivíduos saudáveis. Por outro lado, nenhuma diferença foi observada quanto à severidade da doença periodontal, já que o número por pessoa, de bolsas periodontais mais profundas que cinco milímetros, foi similar entre os grupos.

Diante de evidências conflitantes quanto ao risco à doença periodontal dos pacientes com SS, Antoniazzi e colaboradores (2009) ao compararem o índice de placa, o índice gengival, a profundidade de bolsa, o sangramento à sondagem e o nível clínico de inserção, dentre outros parâmetros, entre 19 pacientes com SS e 19 controles, encontraram maior número de dentes perdidos, menor fluxo salivar estimulado, maior índice de placa e gengival, maior profundidade de bolsa e perda de inserção, além de maior percentual de faces sangrantes à sondagem nos pacientes expostos à doença do que nos controles. Entretanto, apenas o índice gengival permaneceu significativamente diferente entre os grupos após ajuste quanto ao nível de placa. Adicionalmente, quando o grupo de pacientes foi subdividido nas modalidades primária e secundária, e os

resultados encontrados ajustados quanto ao índice de placa, os indivíduos com SS secundária apresentaram piores condições periodontais, considerando a perda clínica de inserção em milímetros e o sangramento à sondagem. Com esses achados, os autores sugeriram que o componente inflamatório na Síndrome pode afetar os tecidos de suporte dentário, mesmo quando a quantidade de placa é a mesma entre os grupos estudados.

Em 2010, Ergun e colaboradores não encontraram diferenças estatísticas entre pacientes com SS primária e secundária em relação ao estado periodontal, entretanto diferenças estatisticamente significantes foram observadas no índice de sangramento à sondagem e índice de placa proximal entre o grupo total de pacientes com SS e sujeitos saudáveis. Apesar disso, atualmente, ainda não há um consenso entre os cientistas quanto ao real risco à periodontite apresentado pelos pacientes com SS comparativamente a população em geral.

A doença cárie pode se desenvolver em qualquer indivíduo, independentemente do fluxo ou composição salivar. Assim, do ponto de vista fisiológico, ninguém possui uma saliva que o deixe resistente à cárie. Entretanto, há uma notável diferença na prevalência e na incidência da doença cárie entre as pessoas, e parte dessa diferença pode ser explicada pela saliva. Um apropriado fluxo salivar é essencial para manutenção da saúde bucal. Dentre tantas funções da saliva, a mais importante sem dúvida é sua capacidade de remoção de micro-organismos nocivos para fora da cavidade bucal, requisito obrigatório para o equilíbrio entre defesa e agressão microbiana endógena ou exógena. Esta harmonia pode ser perturbada pelo crescimento bacteriano nas situações de pobre higiene bucal, dieta frequente de carboidratos fermentáveis, algumas doenças sistêmicas ou ainda pela redução do fluxo salivar (Tenovuo, 1997).

Conseqüentemente, a saliva funciona como um fator modulador da doença cárie. Quaisquer alterações na sua quantidade ou na sua composição podem influenciar o início e a velocidade de progressão da cárie. Na SS, a saliva perde sua capacidade de tamponamento, lubrificação e habilidades antimicrobianas, sendo os pacientes classificados como um grupo de alto risco para a doença cárie. Dessa maneira, os pacientes com SS apresentam elevado grau de comprometimento pela cárie, com conseqüente perda de vários dentes, mesmo nos primeiros estágios da doença, independente de mostrarem muitas vezes, excelente padrão de higiene bucal. Além disso, a cárie dental na SS apresenta-se de forma agressiva sendo que seu padrão de

destruição privilegia o colo dentário e raiz, podendo acometer mesmo as superfícies linguais e incisais dos dentes (Mathews *et al.*, 2008).

A simples manutenção do pH salivar é capaz de diminuir a desmineralização dentária. Pedersen e colaboradores (2005), ao analisarem, dentre outros, o pH, a capacidade tampão e o grau de saturação da saliva quanto à hidroxiapatita na saliva não-estimulada da parótida, encontraram valores menores de todos os parâmetros mencionados no grupo de pacientes com SS primária comparativamente aos controles saudáveis. De acordo com os autores, desse modo, os pacientes com SS experimentam, constantemente, maior número de quedas no pH salivar, frente a um desafio cariogênico, do que indivíduos sem a doença, levando a um maior risco de desmineralização. O fato da saliva dos pacientes com SS apresentarem significativamente menor grau de saturação com respeito à hidroxiapatita, além da capacidade reduzida de manter o pH estável, implica dizer que mesmo pequenas quedas no pH leva a subsaturação e conseqüentemente a lesões cariosas ou erosivas, dependendo da origem ácida.

Pacientes com SS, com queixa de boca seca, apresentam grande variação nos patamares de fluxo salivar, desde extremamente baixo a baixo e normal (Yurtseven & Gökalp, 2007). Com uma amostra de 33 pacientes com SS secundária, Jorkjend e colaboradores (2003), analisaram o fluxo salivar da saliva total não-estimulada e estimulada, além da experiência de cárie do grupo, em comparação a um grupo de controles saudáveis de mesma idade e sexo. Uma vez que quase a metade dos pacientes diagnosticados com Síndrome de Sjögren secundária não apresentou valores patológicos de fluxo salivar total não-estimulado ($\leq 0,1$ ml/min), os autores decidiram dividir o grupo doente em dois subgrupos: um com pacientes com fluxo maior que 0,1ml/min e outro com pacientes com fluxo menor ou igual a 0,1 ml/min. Apesar de haver diferença estatística em relação ao fluxo total não-estimulado e estimulado, quando considerado todo o grupo de pacientes, comparado aos controles; quando analisado separadamente, apenas o grupo com pacientes com fluxo anormal apresentou valores estatisticamente menores que os controles. Ao se comparar a experiência de cárie, os autores não encontraram diferença significativa entre os grupos, fato explicado pelo uso restrito do número de dentes restaurados como critério de experiência de cárie. Isoladamente, nenhum dos dois subgrupos apresentou diferença em relação ao controle, quanto ao número de dentes perdidos; porém o estudo mostrou que os pacientes de SS secundária, quando analisados em conjunto, perderam mais dentes que os controles. Essa

justificativa parece ser válida para outros pesquisadores que responsabilizaram o número de dentes perdidos como primariamente a causa da elevação do CPOD nos pacientes com SS (Márton *et al.*, 2006).

Influenciada pela velocidade do fluxo salivar total, a capacidade de diluição do açúcar da boca, especialmente a sacarose, e o número de micro-organismos cariogênicos são dois outros fatores importantes relacionados à cárie dental. O tempo de diluição do açúcar pela saliva é definido pelo tempo transcorrido entre o consumo do carboidrato e sua redução a concentração de 5mmol/L. A redução do fluxo salivar não-estimulado modifica a ecologia da boca, favorecendo uma microflora dental mais ácida e cariogênica, rica em bactérias acidúricas e acidogênicas. Dessa maneira, em 2007, Yurtseven & Gökalp analisaram a capacidade de diluição do açúcar pela saliva, o fluxo salivar total estimulado e sua capacidade tampão, o número de lactobacilos e estreptococos mutans e finalmente o índice de cárie de raiz de 20 indivíduos com diagnóstico de SS secundária. O grupo de estudo apresentou fluxo salivar da saliva total estimulada pela mastigação significativamente menor que o grupo controle, e número de micro-organismos cariogênicos e de superfícies radiculares cariadas maiores que o grupo controle. Os autores também concluíram que o tempo de diluição do açúcar pela saliva foi significativamente prolongado nos pacientes, sendo mais rápido na região sublingual do que na região do vestíbulo mandibular, devido à localização das glândulas salivares. Isso significa dizer que o açúcar permanece na boca dos pacientes com SS por mais tempo que os indivíduos sem a doença. Apesar dos indivíduos doentes apresentarem baixo fluxo salivar, não houve diferença significativa no pH salivar e na capacidade tampão entre os grupos, provavelmente pelo aumento da concentração de bicarbonato na saliva estimulada.

Nos casos de fluxo salivar reduzido, a probabilidade de ocorrência de cárie radicular aumenta, principalmente em pessoas mais velhas, como é o caso daqueles com diagnóstico de SS. O aumento das glândulas salivares também pode ocorrer como outra manifestação oral da SS. Segundo Mathews e colaboradores (2008) entre 25 e 66% das pessoas com SS desenvolvem edema da glândula parótida ou submandibular. Nesses casos é importante a exclusão de malignidade, quando a situação é persistente e ocorre repetidamente.

As inúmeras manifestações bucais da doença já seriam suficientes para justificar os altos índices de ansiedade e depressão observados na população com diagnóstico de SS, porém esses indivíduos ainda expressam alterações extraglandulares, como secura e

lesões na pele, doenças pulmonares, cardiovasculares, diarreia acompanhada de dores abdominais agudas, linfomas, anormalidades oculares e auditivas (Fox *et al.*, 2000).

Impacto da Síndrome de Sjögren na qualidade de vida dos pacientes

Há muito tempo que o conceito de qualidade de vida deixou de ser tema exclusivo do trabalho de filósofos, sociólogos ou ainda psicólogos, para atualmente ser transformado, por meio de questionários específicos, em uma medida quantitativa, usada em ensaios clínicos e modelos econômicos. Existe um crescente interesse da comunidade científica, que os resultados obtidos pela administração desses instrumentos, possam ser comparados entre diferentes patologias de comunidades diversas (Ciconelli *et al.*, 1999).

Na SS, não bastassem todos os sinais e sintomas bucais percebidos pelos pacientes, suas atividades corriqueiras também são seriamente afetadas pela doença. O simples ato de conversar fica dificultado devido à alteração da pronúncia e aos distúrbios de voz que a condição de boca seca favorece, dessa maneira, os pacientes frequentemente experimentam situações desagradáveis e de constrangimento no seu convívio social diário (Enger *et al.*, 2011). Além disso, suas relações sociais ficam comprometidas, seja pela dificuldade que os doentes apresentam de mastigar e engolir inúmeros alimentos (Stewart *et al.*, 2008) ou pelo desenvolvimento de infecções fúngicas, ulcerações e deterioração dentária (Enger *et al.*, 2011).

O foco dos clínicos tem sido o de minimizar o efeito da doença na qualidade de vida dos pacientes. Entretanto, a mensuração da atividade da doença e do comprometimento físico dos pacientes parece ser insuficiente na determinação do dano que a doença causa na vida das pessoas, pela perspectiva do doente. Essa diferença na valorização das queixas, entre os clínicos e os doentes, dificulta a relação médico-paciente. A existência de instrumentos que permitam avaliar o grau de impacto ou morbidade causada por cada sintoma permite identificar e satisfazer necessidades terapêuticas específicas também individualmente, melhorando o estado geral de saúde e qualidade de vida (Barcelos *et al.*, 2009).

A literatura tem consistentemente divulgado baixos níveis de percepção de saúde e bem estar entre os pacientes com SS, assim como a necessidade aumentada de consultas odontológicas. O reconhecimento que doenças da boca podem resultar em

sérias consequências negativas à vida social e à saúde psicológica dos pacientes tem fomentado o desenvolvimento de instrumentos desenhados especialmente para medir o efeito de vários problemas bucais no dia a dia do paciente, corroborando e fortalecendo o conceito de que a saúde bucal é um componente indissociável da saúde geral dos indivíduos.

Stewart e colaboradores (2008) concluíram em seu estudo com 39 adultos com SS, dentre primária e secundária, que a saúde bucal influencia a qualidade de vida dos pacientes, independentemente de qualquer outro fator de ordem sistêmica. Para isso, além de aplicarem dois questionários para mensuração da qualidade de vida, o questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (SF-36) e a versão simplificada do Perfil de Impacto na Saúde Oral (OHIP-14), eles determinaram o comprometimento físico e o número de sintomas autoimunes dos doentes. O SF-36 é um instrumento genérico e multidimensional de avaliação de qualidade de vida, formado por 36 itens, divididos em oito escalas: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral da saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental. O escore final varia de 0 a 100, no qual zero corresponde a pior estado geral de saúde e 100 a melhor estado de saúde. Os índices encontrados com SF-36 foram significativamente reduzidos nos pacientes, enfatizando o efeito da doença em todos os aspectos da vida. Já pelo OHIP-14, os autores encontraram valores médios bem mais elevados nos doentes (23,7) do que na população em geral (5,7 a 8,5). Os baixos valores de saúde bucal foram associados significativamente com baixos fluxos salivares. Assim sendo, os resultados indicaram que pobre saúde bucal associada à xerostomia tem efeito significativo na percepção que o paciente tem sobre sua saúde como um todo e no seu bem estar geral, mais do que qualquer efeito atribuído a outro sintoma ou comprometimento físico associado à doença.

No mesmo ano, Lopez-Jornet & Camacho-Alonso, utilizando os mesmos questionários, investigaram a qualidade de vida de pacientes com SS e síndrome seca. Os resultados originados do questionário SF-36 mostraram diferenças entre os grupos de estudo. Os pacientes com SS primária obtiveram os menores valores, tanto quando comparados com o grupo controle, quanto quando comparados com o grupo de SS secundária. Em relação aos resultados do OHIP-14, os pacientes com Síndrome de Sjögren primária mais uma vez, foram os mais afetados, apresentando diferença estatística entre os grupos nas sub-escalas: limitação funcional, desconforto psicológico e limitação.

Em 2009, Meijer e colaboradores confirmaram sua hipótese de que as doenças reumatológicas representam grande impacto na vida dos pacientes, e de que suas atividades e participação na sociedade são restringidas pela baixa qualidade de vida e condição econômica prejudicada. Essa conclusão foi resultado de um estudo desenvolvido pelos autores com 196 pacientes com SS, sendo 79% deles classificados como primária e demais como secundária. Os dados coletados do grupo de estudo por meio do SF-36 foram significativamente menores quando comparados aos dados gerais da população holandesa. Eles observaram mais limitações funcionais de ordem física nos pacientes com Síndrome de Sjögren secundária do que nos pacientes com primária. Quanto à condição socioeconômica, acrescentaram que dentre os sujeitos do grupo de estudo encontravam-se menor número de empregados. Quando empregados, os pacientes trabalhavam menos horas e estes empregos eram menos frequentemente trabalhos por tempo integral.

Ainda em 2009, Barcelos e colaboradores desenvolveram uma pesquisa, primeiramente com o objetivo de avaliar o fluxo salivar não estimulado, comparando doentes com SS primária e indivíduos saudáveis sem queixas secas e posteriormente avaliaram, através da aplicação de escalas, o impacto da xerostomia e sua correlação com a sialometria, apenas nos doentes. Os questionários utilizados para avaliar as queixas dos doentes foram o Inventário de xerostomia (XI) e a versão simplificada do OHIP. O fluxo salivar nos doentes foi significativamente inferior ao dos controles. A pontuação do questionário OHIP não se correlacionou com o fluxo salivar, mas demonstrou uma forte associação com a escala XI. Por sua vez o questionário XI demonstrou uma correlação negativa com a sialometria.

Corroborando os resultados expressos acima, Enger e colaboradores (2011), ao comparar os dados coletados, por meio dos instrumentos SF-36 e OHIP-14, de uma amostra maior de mulheres adultas com SS primária aos dados da população Norueguesa, relataram que o desconforto e a disfunção bucal são prevalentes e significativamente maiores nos doentes. Assim como a qualidade de vida relacionada à saúde foi significativamente menor no grupo de estudo. Os achados desse estudo permitiram aos autores indicar que a secura bucal, típico sintoma da SS primária, é um grande peso na vida desses pacientes e que os problemas bucais advindos da doença possuem significativo impacto na saúde geral, afetando tanto componentes físicos como mentais ambos determinantes de qualidade de vida.

OBJETIVOS

Objetivo Geral:

- I. Avaliar as manifestações bucais e a qualidade de vida de pacientes com Síndrome de Sjögren comparando com controles saudáveis pareados por sexo, idade e condição socioeconômica.

Objetivos Específicos:

- I. Avaliar a higiene bucal e o hábito de dieta;
- II. Aferir o grau de xerostomia;
- III. Avaliar o impacto dos problemas bucais na qualidade de vida relacionada à saúde;
- IV. Aferir o aspecto da mucosa bucal e da saliva;
- V. Quantificar o fluxo salivar total não estimulado e estimulado;
- VI. Aferir a atividade da doença cárie na coroa e na raiz dentária;
- VII. Aferir o índice de sangramento gengival;
- VIII. Quantificar a IgA total na saliva total não-estimulada e estimulada.

Metodologia

Desenho do Estudo

Estudo clínico transversal observacional com grupo controle.

Sujeitos

Com o intuito de incluir no estudo todos os pacientes com Síndrome de Sjögren em atendimento no Hospital Universitário de Brasília (HUB) durante o curso da pesquisa, inicialmente foi realizada uma reunião com a equipe de reumatologistas do hospital. Durante a reunião, após esclarecimentos acerca dos objetivos do presente trabalho, foi firmada uma parceria entre o ambulatório de odontologia e o de reumatologia. Esta parceria consistiu em, por parte da equipe de reumatologia, encaminhamento de todos os pacientes atendidos pelo ambulatório de reumatologia, com suspeita ou diagnosticados, com SS ao ambulatório de odontologia. Por parte do ambulatório de odontologia, consistiu em realizar exames de fluxo salivar e biópsia de glândula salivar menor, a fim de auxiliar no diagnóstico do paciente suspeito, e em prestar tratamento odontológico de promoção de saúde bucal e tratamento cirúrgico-restaurador de acordo com as necessidades individuais a todos os pacientes encaminhados.

Ao longo do curso da pesquisa foram encaminhados ao todo 65 pacientes. Todos os pacientes foram tratados como suspeitos de apresentar a SS e incluídos no estudo somente após preencherem os Critérios de Classificação para SS propostos pelo Grupo Americano-Europeu, a fim de padronizar o diagnóstico e uniformizar o grupo de estudo (Vitali *et al.*, 2002) (Quadros 1, 2 e 3).

O grupo controle foi composto por 46 indivíduos saudáveis, sem relato de doença sistêmica, sem uso de medicação xerostômica, sem relato de experiência de olhos ou boca seca, sem histórico de doença de glândula salivar, não fumantes e pareados quanto ao sexo, idade e situação socioeconômica. Esses sujeitos foram selecionados, por meio de uma busca ativa de indivíduos que contemplavam os critérios

de inclusão mencionados, entre os funcionários, servidores e professores da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, da Faculdade de Odontologia da Universidade Paulista e do Centro de Estudos Supletivos da Asa Sul, escola de educação de jovens e adultos da Secretaria de Educação do Distrito Federal.

Quadro 1 - Critério Americano-Europeu de classificação para Síndrome de Sjögren

<p>I. Sintomas oculares: resposta positiva a pelo menos uma das perguntas abaixo:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Você tem sensação de olho seco, diária e persistente, por mais de 3 meses? 2. Você tem sensação recorrente de areia nos olhos? 3. Você usa colírio lubrificante mais de 3 ao dia? <p>II. Sintomas bucais: resposta positiva a pelo menos uma das perguntas abaixo:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Você tem sensação de boca seca, diária e persistente, por mais de 3 meses? 2. Você tem aumento recorrente de glândula salivar? 3. Você sente necessidade de ingestão de líquidos ao engolir comidas secas? <p>III. Sinais oculares: evidência objetiva de envolvimento ocular, definida por resultado positivo a pelo menos um dos testes abaixo:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Teste de Schimer I, realizado sem anestesia (≤ 5 mm em 5 minutos) 2. Rosa Bengala (≥ 4 de acordo com sistema de classificação de Van Bijsterveld) <p>IV. Histopatológico: Biópsia de glândula salivar menor (focus score ≥ 1; definido por mais de 50 linfócitos por 4mm^2 de tecido glandular)</p> <p>V. Evidência objetiva de envolvimento de glândula salivar: definida por resultado positivo a pelo menos um dos testes abaixo:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fluxo salivar total não-estimulado ($\leq 1,5\text{ml}$ em 15min) 2. Sialografia da parótida (presença difusa de estase salivar, sem evidência de obstrução dos ductos maiores) 3. Cintilografia (retardo na captação, excreção ou concentração reduzida do corante) <p>VI. Autoanticorpos: Anti-Ro ou Anti-La ou ambos positivo</p>
--

Quadro 2 - Regras revisadas para classificação da Síndrome de Sjögren

<p>Para Síndrome de Sjögren Primária</p> <p>Em pacientes sem nenhuma doença potencialmente associada:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Presença de 4 itens positivos dos 6 itens existentes, sendo positivo obrigatoriamente a biópsia ou autoanticorpo b. Presença de 3 itens positivos dentre os itens III, IV, V e VI <p>Para Síndrome de Sjögren Secundária</p> <p>Em pacientes com doença reumatológica conhecida:</p>
--

a. Presença positiva do item I ou II, mais 2 itens positivos dentre os itens III, IV e V

Quadro 3 - Critérios de Exclusão

História de tratamento radioterápico de cabeça e pescoço Hepatite C AIDS Linfoma pré-existente Sarcoidose Doença do enxerto <i>versus</i> hospedeiro Uso de drogas anticolinérgicas (durante tempo menor a 4 vezes a meia-vida da droga)
--

Quando necessário, as biópsias excisionais de glândula salivar menor labial foram feitas por profissionais habilitados da Clínica de Estomatologia do Curso de Odontologia da Universidade de Brasília e do Ambulatório de Cirurgia Buco-maxilo-facial do HUB. A elaboração e análise das lâminas ficaram a cargo do Laboratório de Histopatologia Bucal. Os exames oftalmológicos foram realizados no Ambulatório de Oftalmologia do Hospital Universitário de Brasília, sendo que alguns foram realizados pela própria pesquisadora, após treinamento com oftalmologista habilitado. Este último refere-se ao teste de Schirmer I, que consiste na introdução de uma pequena tira estéril de filtro de papel graduada (Whatman 41) na bolsa conjuntival inferior de ambos os olhos do paciente, sem anestesia. A impregnação do papel pela lágrima é analisada após cinco minutos. A secreção lacrimal é considerada normal acima de 20 mm, sendo que abaixo de 10 mm já é considerada hipossecreção, porém o teste só é considerado positivo para Síndrome de Sjögren frente à secreção patológica menor ou igual a cinco milímetros (Duquenne *et al.*, 2013).

Os exames de sangue foram realizados pelo Laboratório de Reumatologia do HUB. Já os exames de fluxo salivar não estimulado e estimulado foram feitos unicamente pela presente pesquisadora. Quanto ao exame de cintilografia, quando estritamente necessário, foram solicitados aos pacientes e realizados por laboratórios particulares.

Considerações Éticas

Este projeto foi realizado após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (CEP-FM/UnB), baseada na Resolução do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde nº 169/96 e

complementares (Anexo 1). Todos os pacientes e controles foram esclarecidos quanto aos objetivos do trabalho e informados sobre os procedimentos necessários, sendo incluídos no estudo somente aqueles que assinaram o consentimento livre e esclarecido (Anexo 2).

Entrevista

Anteriormente ao exame clínico, todos os pacientes e controles responderam a um questionário contendo informações concernentes a identificação do paciente; como idade, sexo e atual ocupação; caracterização socioeconômica da família; escolaridade; morbidade bucal referida; uso de serviços odontológicos; história médica e hábitos de higiene bucal (Anexo 3).

As informações referentes à dieta foram colhidas por meio de um Diário Recordatório de 24 horas (Anexo 4). No diário alimentar, foi registrado o tipo de alimento ou bebida consumido, a hora em que foram consumidos, e no caso das bebidas se foram adoçadas com açúcar ou adoçante, detalhando a quantidade de açúcar em colheres. A fim de registrar detalhadamente o consumo de açúcar entre as refeições também foram anotados o uso de remédios líquidos ou xaropes que continham sacarose. Cada paciente recebeu um código de 0 a 4 de acordo com o número de eventos de consumo de bebidas e alimentos sólidos contendo sacarose entre as refeições principais nas últimas 24 horas que antecederam a aplicação do questionário (Quadro 4) (Petti & Hausen, 2000).

Quadro 4 – Frequência diária de consumo de sacarose entre as refeições principais

0	Nenhum consumo
1	1 evento só líquido
2	≥ 2 eventos só líquidos
3	1 evento sólido
4	≥ 2 eventos sólidos

Adicionalmente, foram aplicados também a todos os pacientes e controles dois instrumentos: um para mensuração do grau de xerostomia e outro para avaliar o impacto da saúde bucal na qualidade de vida dos sujeitos.

O instrumento escolhido para mensurar o grau de xerostomia dos pacientes e controles foi a versão traduzida e adaptada para o português do Inventário de Xerostomia (XI), validada por Mata e colaboradores em 2012, originalmente desenvolvido por Thomson e colaboradores (1999).

O Inventário de Xerostomia (XI) é um questionário (anexo 5) composto por 11 itens que contemplam os aspectos sintomatológicos e comportamentais da xerostomia. Para cada um dos 11 itens, há cinco opções de resposta, que indicam a frequência com que cada um dos sintomas relatados ocorreu nas quatro últimas semanas. Cada resposta possui um valor: a resposta 'Nunca' vale 1, 'Quase nunca' vale 2, 'Ocasionalmente' vale 3, 'Com relativa frequência' vale 4, e 'Com frequência' vale 5. Ao final, os 11 valores são somados e geram um único valor entre 11 e 55. Consequentemente, quanto maior o valor, maior a severidade da secura bucal.

Para este estudo, o instrumento escolhido para avaliar o impacto da saúde bucal dos participantes na sua qualidade de vida foi a versão simplificada do Perfil de Impacto na Saúde Oral (OHIP-14), traduzida e adaptada para o português, validada por de Oliveira e Nadanovsky (2005). OHIP foi desenvolvido na Austrália, por Slade e Spencer (1994), sendo sua versão simplificada publicada poucos anos depois (Slade, 1997).

OHIP-14 é um questionário (anexo 6) composto por 14 itens agrupados em sete dimensões: limitação funcional (itens 1 e 2), dor (itens 3 e 4), desconforto psicológico (itens 5 e 6), incapacidade física (itens 7 e 8), incapacidade psicológica (itens 9 e 10), incapacidade social (itens 11 e 12) e limitação (itens 13 e 14) (Quadro 5). Para cada um dos 14 itens, há cinco opções de resposta, que indicam a frequência com que problemas na boca, dentes ou próteses, influenciaram suas vidas e saúde nos últimos doze meses. Cada resposta possui um valor: a resposta 'Nunca' vale 0, 'Raramente' vale 1, 'Às vezes' vale 2, 'Repetidamente' vale 3, e 'Sempre' vale 4. Ao final, os 14 valores são somados e geram um único valor entre zero e 56. Consequentemente, quanto maior o valor, menor a qualidade de vida relacionada à saúde bucal.

Quadro 5 - Agrupamento dos itens do OHIP-14 em suas dimensões

I. Limitação Funcional
1. Você teve problemas para falar alguma palavra?
2. Você sentiu que o sabor dos alimentos tem piorado?
II. Dor
3. Você sentiu dores em sua boca ou nos seus dentes?
4. Você se sentiu incomodada ao comer algum alimento?
III. Desconforto Psicológico
5. Você ficou preocupada?
6. Você se sentiu estressada?
IV. Incapacidade Física
7. Sua alimentação ficou prejudicada?
8. Você teve que parar suas refeições?
V. Incapacidade Psicológica
9. Você encontrou dificuldade para relaxar?
10. Você se sentiu envergonhada?
VI. Incapacidade Social
11. Você ficou irritada com outras pessoas?
12. Você teve dificuldade para realizar suas tarefas diárias?
VII. Limitação
13. Você sentiu que a vida, em geral, ficou pior?
14. Você ficou totalmente incapaz de fazer suas atividades diárias?

Coleta de Saliva

Para padronização da coleta, todos os pacientes foram informados acerca da obrigatoriedade de permanecerem por duas horas em jejum, inclusive de água, antes da coleta de saliva e que as medidas de higiene bucal só poderiam ser realizadas até duas horas antes do horário marcado para a coleta. A coleta de saliva foi realizada entre sete e dez horas da manhã, a fim de reduzir a influência do ritmo circadiano e na ausência de medicações com efeitos anticolinérgicos (Fox, 2005). Para cada paciente, as amostras de saliva foram coletadas em uma única sessão, sob as mesmas condições, e por um único e mesmo pesquisador.

Após enxaguarem a boca, a fim de remover quaisquer resíduos de elementos de origem não salivar, os pacientes foram instruídos a permanecerem relaxados, sentados e de olhos abertos para a coleta da saliva total não estimulada. Foi solicitado que evitassem quaisquer movimentos com a língua, mandíbula, bochechas ou lábios durante a coleta da saliva total não estimulada e desse modo, o paciente deixou que ela

escorresse gentilmente para o interior do becker. A saliva total não estimulada foi coletada por 15 minutos em beckers estéreis previamente pesados. A contagem do tempo iniciou com o ato de deglutir a saliva previamente contida na boca, passado o período de coleta, o paciente cuspiu toda a saliva residual no recipiente. Ao final da coleta, o recipiente com saliva foi novamente pesado. Após subtrair o peso inicial do recipiente vazio, o fluxo salivar foi calculado em g/min, sendo uma grama equivalente a um mililitro e dessa maneira o fluxo foi expresso em ml/min (Navazesh & Christensen, 1982).

Em seguida, foi coletada a saliva total estimulada por mastigação de um grama de goma inerte, durante cinco minutos. Os pacientes foram orientados a mascarem a goma em ambos os lados, de sua maneira habitual, e a cada 30 segundos deixaram a saliva escorrer para o interior do recipiente por alguns segundos, mantendo a goma na boca, e imediatamente depois continuaram a mastigação. A saliva total estimulada foi também coletada em beckers estéreis previamente pesados. Da mesma maneira, após o término do tempo estipulado, o recipiente foi novamente pesado e o fluxo expresso em ml/min. Com exceção da aplicação de um estímulo e tempo de coleta menor, todos os demais passos foram semelhantes aos descritos para a saliva total não estimulada (Navazesh & Christensen, 1982).

O material coletado foi transferido para tubos Eppendorf (Safe-lock micro test tubes 3810, Alemanha) codificados e envoltos em filme plástico para evitar contaminação. As amostras foram mantidas sob refrigeração, durante o período da coleta, em recipientes térmicos com gelo, com a finalidade de impedir a proteólise (Tenovuo, 1989a) e desta maneira transportadas para o laboratório.

Exame Clínico Bucal

O exame clínico intra-bucal foi realizado em consultório odontológico convencional e com iluminação artificial do refletor, por uma única e mesma pesquisadora, calibrada. A calibração intra-examinador foi conduzida com um intervalo de no mínimo sete dias, entre o primeiro e o segundo exame, de 10% da amostra. O índice Kappa gerado foi de 0,969 (Erro padrão 0,00692; 95% CI 0,956-0,983). O exame foi feito após coleta do material biológico, evitando-se, dessa maneira, estimulação prévia. Utilizou-se para isso, espelho bucal, sonda exploradora, sonda periodontal e gazes estéreis.

Primeiramente foi realizado exame clínico da mucosa bucal (Anexo 7), que juntamente com a análise do fluxo salivar, contribuiu para a mensuração do grau de hipossalivação (Jansma *et al.*, 1992). Durante esse exame, alguns parâmetros foram sistematicamente registrados: aparência da mucosa bucal (seca, fissurada), aparência da língua (seca, atrófica, fissurada), aspecto da saliva (viscosidade) e presença de sinais clínicos de candidíase (queilite angular, lesões eritematosas, placas brancas removíveis). A secura da mucosa foi investigada pelo teste do espelho, quando o espelho, retido pela mucosa seca, não deslizava prontamente.

Posteriormente foi determinado o Índice de Sangramento Gengival (ISG) de acordo com Ainamo & Bay (1975) (Anexo 8). Esse índice refere-se à presença ou ausência de sangramento, após 10 segundos de uma delicada sondagem do sulco gengival de todas as faces, de todos os dentes presentes, com sonda periodontal. Para começar a avaliação, o examinador secou com ar a umidade excessiva do hemiarco superior direito. A seguir, começando pelo dente mais anterior do quadrante (incisivo central), o examinador colocou a sonda periodontal dentro do sulco vestibular e cuidadosamente deslizou a sonda em direção à área interproximal distal do último dente do quadrante (segundo ou terceiro molar, quando presente). Em seguida, procedeu-se a sondagem dos sulcos gengivais das faces palatinas. Em sequência foram examinados os quadrantes superior esquerdo, inferior esquerdo e por último o inferior direito. Ao término de cada quadrante, o examinador registrou a presença ou ausência de sangramento nos locais sondados, e isto se expressou como uma porcentagem do número total de margens analisadas.

Em seguida, procedeu-se o exame dentário, após remoção profissional do biofilme com uso de fio dental, escova de dente e dentifrício fluoretado. Todas as faces dentárias, de coroa e raiz, foram examinadas (Anexo 8). Cada face recebeu um código de acordo com a tabela abaixo (Quadro 6). Foram obtidos os índices CPOD e CPOS, da coroa e da raiz (C=componente cariado representado por lesões cavitadas ativas e inativas, P=extraído, O=restaurado, D=dente, S=superfície), e o índice CPOS1 da coroa dos dentes (C=componente cariado representado por lesões cavitadas ativas e inativas e lesões ativas não-cavitadas, P=extraído, O=restaurado, S=superfície).

Quadro 6 – Codificação do exame dentário por face de coroa e raiz

0	Hígido
1	Lesão de mancha branca ativa não-cavitada
2	Lesão ativa cavitada em esmalte
3	Lesão ativa cavitada em dentina ou restaurado com cárie
4	Lesão de mancha branca inativa não-cavitada
5	Lesão inativa cavitada
6	Restaurado
7	Indicação de Extração (por dente)
8	Extraído (por dente)
9	Ausente (por dente)

Pré-tratamento e estocagem das amostras

Após a coleta de saliva, as amostras foram processadas no Laboratório de Farmacologia Molecular da Universidade de Brasília. As amostras foram centrifugadas (centrífuga modelo nº 5415C, Eppendorf) a 4°C, a 2600g, por 15 minutos. A centrifugação teve por objetivo remover células e turvação (Tenovuo, 1989a).

O sobrenadante (proteínas solúveis) foi dividido em alíquotas de igual volume, para subsequente análise imunológica. As respectivas alíquotas, adequadamente identificadas, permaneceram congeladas a -80°C até a análise.

Dosagem de IgA salivar

A dosagem de IgA salivar foi realizada no Laboratório do Hospital da Criança (Brasília-DF), utilizando o método de nefelometria, empregado pelo Sistema Nefelométrico BN II (Dade Behring Marbrugh GmbH, Germany).

A determinação quantitativa da IgA salivar foi feita utilizando o *kit* N Anti-soro contra IgA humana (cadeia α / Lote nº 153160D, Dade Behring Marburg GmbH, Germany), o calibrador N Proteína Standard SL (Lote nº 083627A, Dade Behring Marburg GmbH, Germany) e o controle de proteína SL/L (Lote nº 084607, Dade Behring Marburg GmbH, Germany). Os valores esperados para os calibradores do *kit*,

curva de calibração reprodutiva com a do fabricante, e desempenho correto de controle negativo e positivo validaram a análise laboratorial realizada. Os resultados de IgA foram expressos em mg/dL.

O método de nefelometria possibilita a quantificação de imunoglobulinas nos fluidos corporais devido às propriedades físicas dos complexos imunes formados entre antígeno e anticorpo. Por meio do uso de anticorpos específicos, as imunoglobulinas presentes na saliva formam imunocomplexos que possuem a capacidade de dispersar um raio de luz incidente. O grau de dispersão da luz é comparado com o obtido por padrões de concentração conhecida, tendo-se finalmente a concentração estimada (Van Lente, 1997; Check & Papadea, 1997).

Análise Estatística

Os dados relativos à identificação dos sujeitos, aos aspectos socioeconômicos, à morbidade bucal, ao histórico médico, aos hábitos de higiene bucal, ao diário recordatório de 24 horas de ingestão de açúcar, ao questionário do grau de xerostomia (XI), ao questionário de qualidade de vida (OHIP-14), ao exame da mucosa e ao fluxo salivar (estimulado e não estimulado) foram avaliados por meio de estatísticas descritivas de acordo com a natureza de cada variável.

As variáveis qualitativas foram avaliadas por meio de frequências absolutas e relativas percentuais, enquanto as variáveis quantitativas foram avaliadas por meio de média, desvio padrão e intervalo de confiança (95%). Essas variáveis foram comparadas entre os grupos Controle e com diagnóstico de SS.

As variáveis qualitativas foram comparadas por meio do teste de Qui Quadrado para Independência, e seguida do teste de acompanhamento de Resíduos ajustados, para verificação da significância entre cada uma das categorias de resposta. Nas variáveis relativas às proporções de respostas do questionário OHIP-14 e tipos de lesões nos dentes, a análise foi realizada por meio do teste de Qui Quadrado para k proporções.

As variáveis quantitativas foram inicialmente avaliadas quanto ao padrão de distribuição dos dados por meio do teste de normalidade de Lilliefors. A avaliação da homocedasticidade entre os grupos foi avaliada por meio do teste de Levene. Sendo os pressupostos de normalidade, e homogeneidade das variâncias conferidas, as respectivas variáveis quantitativas foram analisadas por meio do teste t para amostras independentes.

A concentração da IgA salivar total foi avaliada quanto ao padrão de distribuição dos dados por meio do teste de normalidade de Lilliefors. A avaliação da homocedasticidade entre os grupos foi avaliada por meio do teste de Levene. Como tais pressupostos não foram aceitos, as respectivas variáveis foram analisadas por meio do teste não paramétrico de Mann-Whitney-U.

A correlação de Spearman foi realizada entre as variáveis do estudo, para o grupo de pacientes com Sjögren e para o grupo controle. Primeiramente entre idade, fluxo não estimulado, concentração da IgA total não-estimulada, CPOD, CPOS e CPOS1 da coroa, XI, OHIP-14 e tempo de doença (somente para o grupo SS). E posteriormente entre índice de sangramento gengival, lesão de cárie de raiz, concentração da IgA total não-estimulada, fluxo não-estimulado e mancha branca ativa. Valores próximos a (-1) ou (1) indicam forte associação, sendo a relação inversa nos valores negativos e, direta nos valores positivos. Valores próximos a zero indicam ausência de associação.

Em todos os testes estatísticos foi aplicado um nível de significância equivalente a $p < 0,05$.

Resultados

Amostra final

Para confirmação do diagnóstico de cada paciente e definição da amostra final, foram inicialmente feitas análises de todos os prontuários médicos de todos os pacientes encaminhados, sendo que apenas cinco prontuários não foram localizados. Essa análise teve como objetivo a formação de um primeiro cadastro composto de todos os dados clínicos relevantes e relativos ao histórico médico dos pacientes. Durante a vista dos prontuários, a pesquisadora preocupou-se em anotar resultados de exames, como laudos de biópsias, exames laboratoriais e oftalmológicos, anotações médicas quanto à presença de outras doenças e medicações prescritas, queixas dos pacientes quanto à presença de secura da boca e olhos, dentre outros. Após a finalização desse levantamento documental, ficaram evidenciado quais informações deveriam ser obtidas e quais já estavam presentes.

Dos 65 pacientes encaminhados inicialmente, 13 pacientes foram excluídos do estudo por não preencherem os critérios de classificação para a Síndrome de Sjögren (Quadro 1 e 2), e um paciente foi excluído por apresentar hepatite C, já que esta infecção mimetiza as características clínicas, histológicas e imunológicas da Síndrome de Sjögren primária, inclusive os sintomas secos, e é um dos critérios de exclusão apresentados no quadro 3.

Houve uma perda de 10 pacientes pela mudança de endereço ou telefone, visto que o alto índice de migração observado na população atendida pelo HUB dificulta a atualização periódica dos dados pessoais dos pacientes e o seu acompanhamento.

Cinco pacientes foram perdidos pela impossibilidade de confirmação da síndrome, sendo um por perda do laudo histopatológico e impossibilidade de solicitação de segunda via, uma vez que o sistema de armazenamento de dados do hospital não era informatizado à época, um por não poder se submeter à biópsia excisional devido à contraindicação médica e três por recusarem-se a fazer a biópsia, visto o caráter invasivo do método.

Somou-se a isso a perda por falecimento de mais três pacientes. Esses pacientes, após o primeiro contato, foram hospitalizados devido à idade avançada e ao comprometimento sistêmico, não sendo possível a coleta de saliva e o exame intra-bucal, apesar de sabidamente portadores de Síndrome de Sjögren. E finalmente, oito pacientes recusaram-se a participar da pesquisa por motivos diversos. Ao final, a

amostra estudada compreendeu 25 pacientes com Síndrome de Sjögren, sendo 24 mulheres e um homem.

População

A amostra estudada compreendeu 25 pacientes com SS (24 mulheres e um homem), com média de idade de 53 ± 12 anos e 46 controles (44 mulheres e dois homens), com média de idade estatisticamente equivalente ao grupo de SS (49 ± 10 anos; teste t: $p>0,05$) (Tabela 1). Dos 25 pacientes com SS, 12 apresentavam Síndrome de Sjögren primária (48%) e 13 apresentavam Síndrome de Sjögren secundária (52%), sendo que destes, nove apresentavam artrite reumatoide (69%) e quatro Lúpus Eritematoso Sistêmico (31%). Apesar de todos os sujeitos estudados estarem em idade economicamente ativa, quanto à ocupação, a maioria dos controles saudáveis relatou estar empregado formalmente (93,5%), enquanto que os pacientes com SS eram em sua maioria aposentados (56%; $p<0,0001$). Dos demais, apenas 24% trabalhavam, 12% eram donas de casa e 8% trabalhavam esporadicamente (Tabela 1).

Aspectos socioeconômicos

Ao avaliar os aspectos socioeconômicos, foi possível verificar que as variáveis quantitativas, número de pessoas por residência, número de quartos por residência, número de bens e anos de estudo não apresentaram diferenças estatísticas significativas entre as médias dos grupos controle e Síndrome de Sjögren (teste t: $p>0,05$) (Tabela 1).

Entre as variáveis qualitativas, tipo de residência e classes de renda familiar, também não houve diferenças estatísticas significativas entre os grupos (teste Qui Quadrado: $p>0,05$) (Tabela 1).

Tabela 1 – Características demográficas e socioeconômicas dos participantes dos grupos SS e Controle. HUB, Brasília, 2015.

Características	SS (n=25)	Controle (n=46)	p
Sexo			
Homens	1 (4,0)	2 (4,3)	0,945
Mulheres	24 (96,0)	44 (95,7)	
Ocupação			
Dona de casa	3 (12,0)	1 (2,2)	<0,0001
Trabalho formal	6 (24,0)	43 (93,5)*	
Aposentado	14 (56,0)*	2 (4,3)	
Trabalho esporádico	2 (8,0)	0 (0,0)	
Tipo de residência			
Própria	17 (68,0)	33 (71,7)	0,584
Própria em aquisição	1 (4,0)	0 (0,0)	
Alugada	5 (20,0)	10 (21,7)	
Cedida	2 (8,0)	3 (6,5)	
Renda familiar (R\$)			
251 a 4500	15 (60,0)	27 (58,7)	0,915
>4500	10 (40,0)	19 (41,3)	
Nº de pessoas/residência	2±1	3±2	0,155
Nº de quartos/residência	3±2	3±1	0,778
Nº de bens	8±3	8±2	0,570
Idade em anos	53±12	49±10	>0,05
Anos de estudo	10,8 ± 5,1	13,1 ± 5,5	0,097

Obs.: Os dados estão expressos em frequência absoluta e porcentagens em parênteses ou média ± desvio padrão.

Morbidade bucal

Em relação às questões relativas à morbidade bucal, foi possível verificar que as variáveis ‘Necessidade de tratamento odontológico’, ‘Última visita ao dentista’, ‘Motivo da visita’ e ‘Classificação da qualidade do serviço odontológico’ não apresentaram diferença estatística entre as frequências dos dois grupos ($p > 0,05$). Sendo assim, a descrição dos resultados destas variáveis será realizada em relação ao conjunto de participantes.

Sobre a necessidade de se realizar um tratamento odontológico, a maioria dos respondentes considerou a possibilidade (SS 84%; Controle 89%), mencionando que foram ao dentista há menos de um ano (SS 64%; Controle 50%), sendo que a grande parte fez a visita em função de um controle periódico (SS 12%; Controle 37%) ou tratamento (SS 72%; Controle 48%). Quanto à qualidade de atendimento, a maioria considerou entre bom e muito bom (SS 76%; Controle 94%) (Tabela 2).

Contudo, apesar destas equivalências entre os grupos, foi possível verificar que as variáveis ‘Dor de dente’ e ‘Local do serviço odontológico’ apresentaram

significâncias estatísticas entre os grupos (χ^2 ; $p < 0,05$). O grupo de SS apresentou significativamente maior frequência de participantes com dor de dente (32%) do que o grupo Controle (4%). Apesar da intensidade da dor entre aqueles que manifestaram dor de dente nos últimos seis meses, não apresentar diferença significativa entre os grupos (χ^2 ; $p > 0,05$), é possível notar uma tendência de maior gradiente entre os portadores de SS (Tabela 2).

Quanto ao local do atendimento odontológico, verificou-se que o grupo Controle geralmente se dirigiu ao serviço particular para realizar os tratamentos odontológicos (67%), enquanto o grupo de SS se dirigiu ao serviço público (44%) (Tabela 2).

Tabela 2 – Morbidade bucal relatada pelos participantes dos grupos SS e Controle. HUB, Brasília, 2015.

Variáveis	SS (n=25)	Controle (n=46)	p
Necessidade de tratamento odontológico			
Não	4 (16,0)	5 (10,9)	0,535
Sim	21 (84,0)	41 (89,1)	
Dor de dente nos últimos seis meses			
Não	15 (60,0)	39 (84,8)*	0,006
Sim	8 (32,0)*	2 (4,3)	
Não se aplica	2 (8,0)	5 (10,9)	
Intensidade da dor de dente			
Muito pouca	0 (0,0)	1 (2,2)	0,191
Pouca	2 (8,0)	0 (0,0)	
Mediana	3 (12,0)	0 (0,0)	
Muito	1 (4,0)	0 (0,0)	
Muitíssimo	1 (4,0)	1 (2,2)	
Última visita ao dentista			
Menos de um ano	16 (64,0)	23 (50,0)	0,492
Um a dois anos	5 (20,0)	11 (23,9)	
Três anos ou mais	4 (16,0)	12 (26,1)	
Local do serviço odontológico			
Serviço público	11 (44,0)*	5 (10,9)	0,009
Serviço particular	10 (40,0)	31 (67,4)*	
Plano de saúde	4 (16,0)	7 (15,2)	
Outros	0 (0,0)	3 (6,5)	
Motivo da última consulta			
Revisão	3 (12,0)	17 (37,0)	0,152
Dor	1 (4,0)	2 (4,3)	
Extração	3 (12,0)	5 (10,9)	
Tratamento	18 (72,0)	22 (47,8)	
Qualidade do serviço odontológico			
Muito bom	7 (28,0)	18 (39,1)	0,209
Bom	12 (48,0)	25 (54,3)	
Regular	3 (12,0)	1 (2,2)	
Ruim	1 (4,0)	2 (4,3)	
Muito ruim	1 (4,0)	0 (0,0)	
Não respondeu	1 (4,0)	0 (0,0)	

Obs.: Os dados estão expressos em frequência absoluta e porcentagens em parênteses.

Histórico médico dos pacientes com Síndrome de Sjögren

A análise do tempo decorrido entre o aparecimento dos primeiros sintomas até a confirmação do diagnóstico mostrou uma variação de zero a 15 anos entre os pacientes, sendo que em média os pacientes apresentavam a SS há $9,1 \pm 5,9$ anos.

Dos 25 pacientes com SS, apenas um era fumante e nenhum estava fazendo uso de saliva artificial. Vinte e um pacientes (84%) apresentavam ao menos uma comorbidade. As medicações mais utilizadas pelos pacientes eram colírios (68%) e antidepressivos (44%), seguido de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e hidroxicloroquina (28%; Tabela 3).

Trinta e seis por cento dos pacientes relataram que perderam dentes após o diagnóstico da SS, sendo que destes, 88% perderam de um a três dentes e 12% perderam mais de três dentes (Tabela 3).

Tabela 3 – Características clínicas dos 25 pacientes com Síndrome de Sjögren. HUB, Brasília, 2015.

Características	SS
Classificação	
Primária	12 (48,0)
Secundária	13 (52,0)
Segunda doença autoimune	
Artrite reumatoide	9 (70,0)
Lúpus eritematoso sistêmico	4 (30,0)
Outras comorbidades não relacionadas à SS	
Não	4 (16,0)
Sim	21 (84,0)
Medicação	
Saliva artificial	0 (0,0)
Corticoide	5 (20,0)
Hidroxicloroquina	7 (28,0)
Imunossuppressores	6 (24,0)
Pilocarpina/Cevimelina	1 (4,0)
Colírio	17 (68,0)
Antidepressivos	11 (44,0)
AINEs	7 (28,0)
Outras	22 (88,0)
Perda de dentes após diagnóstico	
Não	16 (64,0)
Sim	9 (36,0)
Número de dentes perdidos	
0	16 (64,0)
1-3	8 (32,0)
>3	1 (4,0)

Obs.: Os dados estão expressos em frequência absoluta e porcentagens em parênteses.

Higiene bucal e hábito de dieta

Ao realizar a avaliação da higiene bucal dos pacientes, foi possível verificar que as variáveis, número de escovações por dia, uso do fio dental, bochechos com enxaguatórios bucais, frequência dos bochechos, uso de chicletes e consumo de sacarose entre as refeições apresentaram frequências de suas categorias equivalentes entre os dois grupos em avaliação (χ^2 ; $p>0,05$) (Tabela 4).

Sendo assim, é possível afirmar que a maioria dos sujeitos de ambos os grupos escovavam os dentes mais de uma vez ao dia (SS 92%; Controle 87%), passavam fio dental diariamente (SS 60%; Controle 52%), não faziam bochechos com enxaguatórios bucais (SS 60%; Controle 57%), não mastigavam chicletes (SS 44%; Controle 67%) e consumiam pelo menos uma vez ao dia alimentos sólidos ricos em sacarose entre as refeições principais (SS 76%; Controle 52%).

Contudo, em relação aos sujeitos que mastigavam chicletes para maior conforto bucal, os pacientes com Síndrome de Sjögren tendem a mastigar com maior frequência e mais de uma vez ao dia do que os controles saudáveis (χ^2 ; $p<0,05$) (Tabela 4).

Tabela 4 – Higiene bucal e hábito de dieta dos participantes dos grupos SS e Controle. HUB, Brasília, 2015.

Variáveis	SS	Controle	p
Nº de escovações/dia			
1x	0 (0,0)	1 (2,2)	0,472
>1x	23 (92,0)	40 (87,0)	
Não se aplica	2 (8,0)	5 (10,9)	
Fio dental			
Não passo	2 (8,0)	9 (19,6)	0,557
Passo às vezes	6 (24,0)	8 (17,4)	
Passo diariamente	15 (60,0)	24 (52,2)	
Não se aplica	2 (8,0)	5 (10,9)	
Bochecho com Flúor			
Não	15 (60,0)	26 (56,5)	0,777
Sim	10 (40,0)	20 (43,5)	
Frequência do bochecho			
Às vezes	3 (12,0)	12 (26,1)	0,384
1x/dia	4 (16,0)	3 (6,5)	
> 1x/dia	3 (12,0)	5 (10,9)	
Masca chiclete			
Não	11 (44,0)	31 (67,4)	0,158
Sim, chiclete sem açúcar	9 (36,0)	10 (21,7)	
Sim, chiclete com açúcar	5 (20,0)	5 (10,9)	
Frequência do chiclete			
Às vezes	7 (28,0)	14 (30,4)	0,007
1x/dia	2 (8,0)	1 (2,2)	
> 1x/dia	5* (20,0)	0 (0,0)	
Consumo de sacarose entre as refeições			
Nenhum consumo	3 (12,0)	12 (26,1)	0,138
1 consumo de líquido	2 (8,0)	9 (19,6)	
> 1 consumo de líquido	1 (4,0)	0 (0,0)	
1 consumo de sólido	11 (44,0)	18 (39,1)	
> 1 consumo de sólido	8 (32,0)	6 (13,0)	

Obs.: Os dados estão expressos em frequência absoluta e porcentagens em parênteses.

Queixas Subjetivas

Inventário de xerostomia

Levando-se em consideração o escore total médio do questionário XI, observou-se que os pacientes com SS apresentaram escores significativamente mais elevados ($40,6 \pm 10,9$) que o grupo controle ($18,6 \pm 6,8$) ($p < 0,001$). Quando o grupo de SS foi dividido em SS primária e secundária, observou-se que ambas as modalidades foram similarmente afetadas (Figura 1).

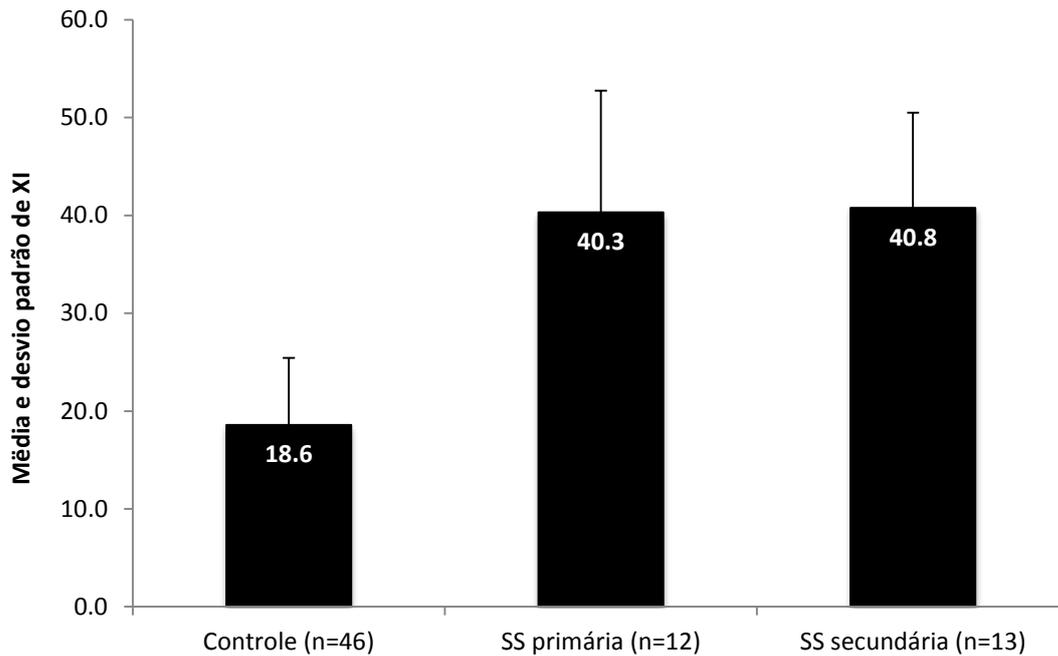


Figura 1 - Comparação da média do questionário XI entre os grupos controle, SS primária e SS secundária. Teste de Kruskal-Wallis ($X^2=38,6$; $p<0,001$). Diferença estatisticamente significativa (teste U de Mann Whitney) entre os grupos controle vs. SS primária ($p<0,001$) e grupos controle e SS secundária ($p<0,001$). Não foi observado diferença entre os grupos SS primária e secundária ($p=0,96$)

Em relação às questões analisadas no inventário de xerostomia, foi possível verificar que em todos os aspectos, as frequências de respostas ‘repetidamente’/‘sempre’ foram maiores entre os pacientes com Síndrome de Sjögren (x^2 ; $p<0,05$) (Tabela 5).

Tabela 5 – Frequência de resposta ‘repetidamente’/‘sempre’ a cada item do Inventário de Xerostomia (XI) aplicado aos participantes dos grupos Síndrome de Sjögren (SS) e Controle. HUB, Brasília, 2015.

Itens	SS (n = 25)	Controle (n = 46)	p
Necessita de líquido para deglutir	13 (52.0)	7 (15.2)	0,001
Sente a boca seca durante as refeições	14 (56.0)	4 (8.7)	< 0,0001
Acorda a noite para beber água	14 (56.0)	7 (15.2)	0,000
Sente a boca seca	18 (72.0)	7 (15.2)	< 0,0001
Sente dificuldade em comer alimentos secos	17 (68.0)	3 (6.5)	< 0,0001
Chupa pastilhas para aliviar secura da boca	8 (32.0)	0 (0.0)	< 0,0001
Sente dificuldade em engolir certos alimentos	13 (52.0)	0 (0.0)	< 0,0001
Sente a pele do rosto seca	12 (48.0)	9 (19.6)	0,012
Sente os olhos secos	21 (84.0)	6 (13.0)	< 0,0001
Sente os lábios secos	19 (76.0)	14 (30.4)	0,000
Sente o interior do nariz seco	13 (52.0)	3 (6.5)	< 0,0001

p-valor do teste de qui quadrado para *k* proporções.

Obs.: os dados estão expressos em frequência absoluta e porcentagens em parênteses.

OHIP-14

No que concerne à qualidade de vida, o grupo de SS apresentou escore total médio do questionário OHIP-14 significativamente mais alto ($20,6 \pm 10,6$) que os controles saudáveis ($5,2 \pm 6,9$) ($p < 0,001$), sendo que os pacientes com SS secundária foram mais negativamente afetados em sua qualidade de vida que os com SS primária (Tabela 6).

Tabela 6 - Média e erro padrão das subescalas do OHIP de acordo com o grupo (n=71)

Subescalas	Grupo Controle (n=46)		SS primária (n=12)		SS secundária (n=13)		Teste de Kruskal Wallis	
	Média	E.P	Média	E.P	Média	E.P	Z	p
Limitação Funcional	0,85	0,22	2,83*	0,81	2,69*	0,62	14,7	0,001
Dor	1,13	0,25	3,58	0,89	3,69*	0,58	17,5	<0,001
Desconforto Psicológico	1,26	0,30	4,67*	0,89	4,92*	0,59	24,4	<0,001
Incapacidade Física	0,70	0,20	2,17	0,72	3,62*	0,51	21,3	<0,001
Incapacidade Psicológica	1,04	0,27	2,42	0,69	3,54*	0,62	14,4	0,001
Incapacidade Social	0,17	0,09	1,50*	0,50	1,69*	0,52	18,0	<0,001
Limitação	0,09	0,09	1,75*	0,51	2,00*	0,52	32,2	<0,001

E.P. Erro padrão de estimativa; *Diferença em relação ao grupo controle ($p < 0,016$)

As frequências de respostas ‘repetidamente’/‘sempre’ ao questionário OHIP-14, em quase sua totalidade, foram maiores entre os pacientes com SS quando comparados aos controles (χ^2 ; $p < 0,05$).

Tabela 7 – Frequência de resposta ‘repetidamente’/‘sempre’ a cada item do questionário Perfil de Impacto na Saúde Oral 14 (OHIP-14) aplicado aos participantes dos grupos Síndrome de Sjögren (SS) e Controle. HUB, Brasília, 2015.

Dimensões	SS (n = 25)	Controle (n = 46)	P
Limitação funcional			
Dificuldade em pronunciar certas palavras	8 (32.0)	3 (6.5)	0,005
Sente que o sabor dos alimentos piorou	5 (20.0)	2 (4.3)	0,035
Dor física			
Sente dor na boca ou dentes	6 (24.0)	3 (6.5)	0,034
Sente desconforto ao comer	13 (52.0)	3 (6.5)	< 0,0001
Desconforto psicológico			
Sente preocupação	17 (68.0)	8 (17.4)	< 0,0001
Sente estressada	10 (40.0)	2 (4.3)	0,000
Incapacidade física			
Sente que a alimentação ficou prejudicada	11 (44.0)	3 (6.5)	0,000
Teve que interromper a refeição	0 (0.0)	0 (0.0)	x
Incapacidade psicológica			
Sente dificuldade em relaxar	7 (28.0)	2 (4.3)	0,004
Sente vergonha	9 (36.0)	5 (10.9)	0,011
Incapacidade social			
Sente irritada com outras pessoas	3 (12.0)	0 (0.0)	0,016
Tem dificuldade em realizar as tarefas diárias	4 (16.0)	1 (2.2)	0,030
Limitação			
Sente menor satisfação com a vida	4 (16.0)	1 (2.2)	0,030
Incapaz	2 (8.0)	0 (0.0)	0,052

p-valor do teste de qui quadrado para *k* proporções.

* $p < 0,05$: diferença significativa em relação ao grupo Controle. Obs.: os dados estão expressos em frequência absoluta e porcentagens em parênteses.

Avaliação do exame clínico da mucosa bucal

O exame clínico da mucosa bucal revelou maior frequência de mucosa seca (χ^2 ; $p < 0,0001$), de língua seca e atrófica (χ^2 ; $p < 0,05$), e de saliva com aparência viscosa/pegajosa ou espumante em fundo de saco (χ^2 ; $p < 0,05$) entre os pacientes com Síndrome de Sjögren quando comparados ao grupo Controle. Em relação à presença clínica de sinais de candidíase, não houve diferença significativa entre os grupos (χ^2 ; $p > 0,05$) (Tabela 8).

Tabela 8 – Características clínicas da mucosa bucal dos participantes dos grupos Síndrome de Sjögren (SS) e Controle. HUB, Brasília, 2015.

Características	SS (n=25)	Controle (n=46)	p
Aparência clínica da mucosa			
Normal	9 (36,0)	46 (100,0)*	<0,0001
Seca	16 (64,0)*	0 (0,0)	
Aparência clínica da língua			
Normal	9 (36,0)	40 (87,0)	<0,0001
Seca	3 (12,0)*	0 (0,0)	
Atrófica	4 (16,0)*	0 (0,0)	
Atrófica com fissuras	3 (12,0)	1 (2,2)	
Saburrosa	6 (24,0)	5 (10,9)	
Aspecto da saliva			
Normal	4 (16,0)	44 (95,7)	<0,0001
Viscosa/Pegajosa	4 (16,0)*	1 (2,2)	
Espumante em fundo de saco	17 (68,0)*	1 (2,2)	
Presença clínica de sinais de candidíase			
Nenhum sinal	17 (68,0)	36 (78,3)	0,311
Queilite angular	1 (4,0)	0 (0,0)	
Lesões eritematosas	7 (28,0)	10 (21,7)	

Obs.: Os dados estão expressos em frequência absoluta e porcentagens em parênteses

Sialometria

Os pacientes com SS apresentaram fluxo da saliva total não estimulado e estimulado significativamente inferiores ao dos controles ($p < 0,001$) (Tabela 9, Figuras 2 e 3).

Tabela 9 – Fluxo da saliva total não estimulado e estimulado (ml/min) dos participantes dos grupos Síndrome de Sjögren (SS) e Controle. HUB, Brasília, 2015.

Sialometria	SS (n=25)	Controle (n=46)	p
	Média ± Desvio Padrão (Amplitude)	Média ± Desvio Padrão (Amplitude)	
Não Estimulado	0,08 ± 0,10 (0,0 – 0,4)	0,33 ± 0,20 (0,1 – 0,8)	<0,001
Estimulado	1,56 ± 0,71 (0,6 – 3,3)	2,43 ± 0,73 (0,8 – 4,3)	<0,001

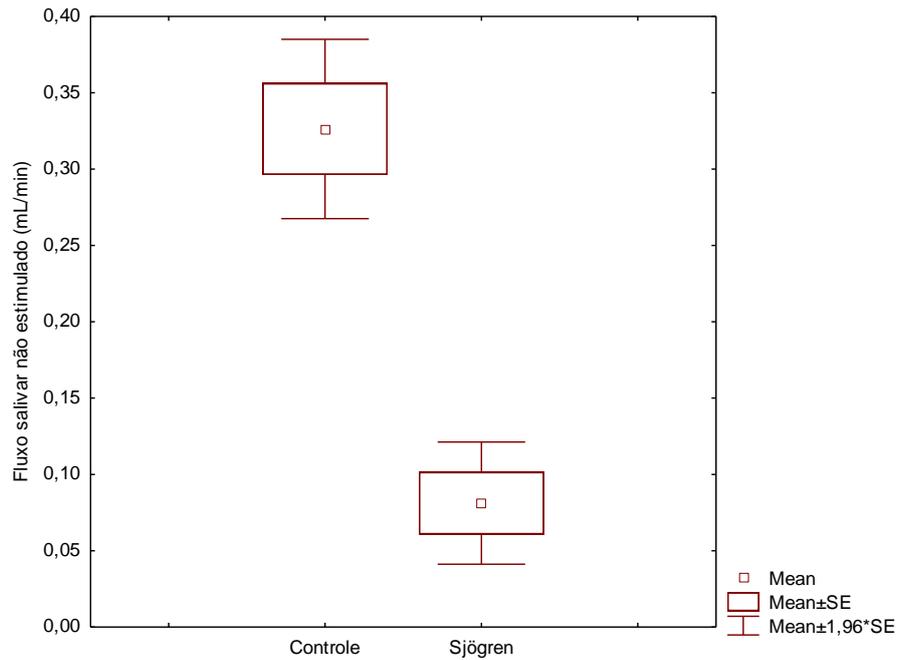


Figura 2 – Médias e intervalos de confiança do fluxo salivar total não-estimulado entre os sujeitos dos grupos Controle e Síndrome de Sjögren.

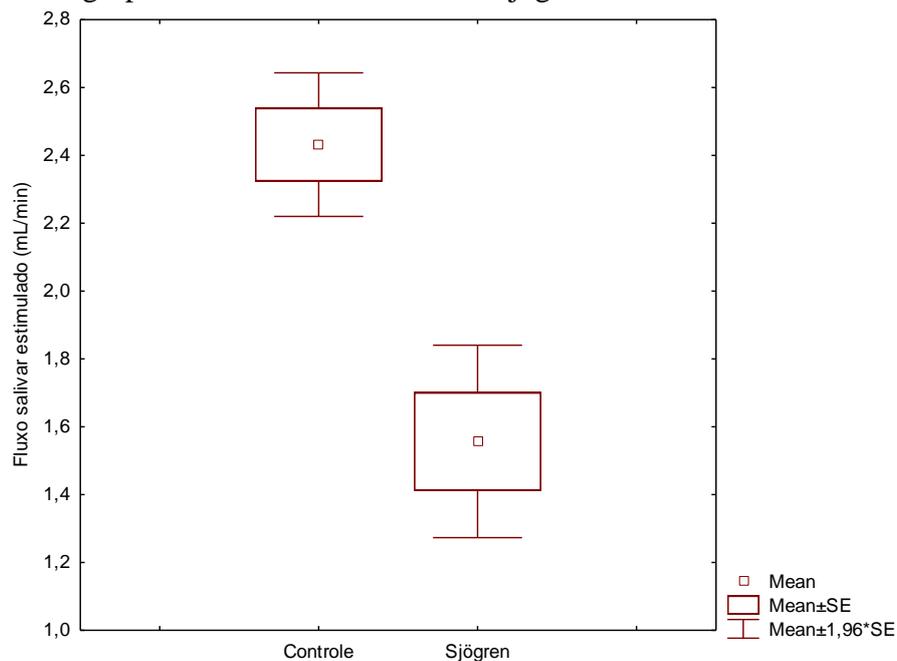


Figura 3 – Médias e intervalos de confiança do fluxo salivar total estimulado entre os sujeitos dos grupos Controle e Síndrome de Sjögren.

Exame clínico da coroa e da raiz

A frequência de edêntulos parciais e totais (χ^2 ; $p > 0,05$), e o número de dentes presentes foi estatisticamente equivalente em ambos os grupos (MW-U; $p > 0,05$) (Tabela 10).

Tabela 10 – Edentulismo e número de dentes presentes nos participantes dos grupos Síndrome de Sjögren (SS) e Controle. HUB, Brasília, 2015.

Variável	SS	Controle	p
Edêntulo Superior	5 (20,0)	5 (10,8)	0,291
Edêntulo Inferior	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000
Edêntulo Total	2 (8,0)	5 (10,8)	0,698
Nº de dentes	18±10	20±10	0,324

P-valor do teste de qui quadrado para k proporções e Mann-Whitney-U. Obs.: os dados de edêntulas estão expressos em frequência absoluta e porcentagens em parênteses. Os dados de nº de dentes estão expressos em média±desvio padrão.*

Os resultados não apontaram diferenças significativas ($p > 0,05$) nos índices CPOD e CPOS, da coroa e das raízes dos dentes, entre o grupo de Síndrome de Sjögren e os controles saudáveis, porém, quando decomposto, foi possível observar que os pacientes com SS apresentaram duas vezes mais dentes cariados do que os controles saudáveis ($p = 0,02$). Quanto às raízes, os pacientes com SS também mostraram mais superfícies cariadas e restauradas que os controles ($p < 0,001$) (Tabela 11). As figuras 4 e 5 ilustram uma tendência de elevação de ambos os índices no grupo SS.

Quanto ao índice CPOS1, foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos, com os pacientes com SS apresentando maiores médias de superfícies comprometidas pela doença Cárie ($p \leq 0,05$) (Tabela 11).

Tabela 11 - Índices CPOD e CPOS, da coroa e da raiz, seus componentes e índice CPOS1 da coroa dos dentes dos participantes dos grupos Síndrome de Sjögren (SS) e Controle. HUB, Brasília, 2015.

		Sjögren n=25		Controle n=46		Z*	P*
		Média	Erro Padrão	Média	Erro Padrão		
Superfície							
Raiz	Cariado	2,0	0,6	0,5	0,3	-4,23	<0,001
	Perdido	51,2	8,4	44,2	6,4	-1,12	0,26
	Obturado	0,6	0,3	0,0	0,0	-2,90	<0,001
	CPOS	53,8	8,4	44,7	6,4	-1,30	0,20
Coroa	Cariado	3,5	0,9	1,9	0,6	-2,16	0,03
	Perdido	64,3	9,4	52,9	7,4	-1,47	0,14
	Obturado	26,9	5,2	24,6	3,4	-0,40	0,69
	CPOS	94,8	8,2	79,5	5,8	-1,58	0,11
	CPOS1	99,4	7,1	81,1	5,7	-2,02	0,04
Dentes							
Raiz	Cariado	1,7	0,4	0,2	0,1	-4,42	<0,001
	Perdido	12,8	2,1	11,1	1,6	-1,08	0,28
	Obturado	0,6	0,2	0,0	0,0	-2,90	<0,001
	CPOD	15,0	2,1	11,3	1,6	-1,85	0,06
Coroa	Cariado	2,0	0,5	0,8	0,2	-2,30	0,02
	Perdido	13,5	2,0	11,1	1,6	-1,50	0,13
	Obturado	8,9	1,6	10,0	1,2	-0,47	0,64
	CPOD	24,4	1,6	21,9	1,1	-1,79	0,07

* Valor de Z e p para o teste U de Mann Whitney. Em negrito, valores estatisticamente significantes.

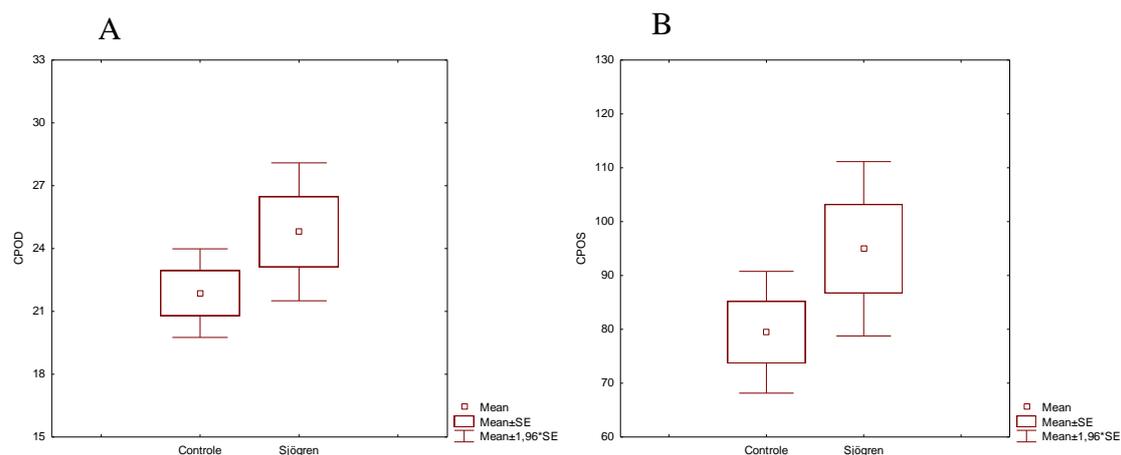


Figura 4 – Médias, erro padrão e intervalos de confiança do exame das coroas dentárias dos grupos Controle e Síndrome de Sjögren. A) CPOD; B) CPOS.

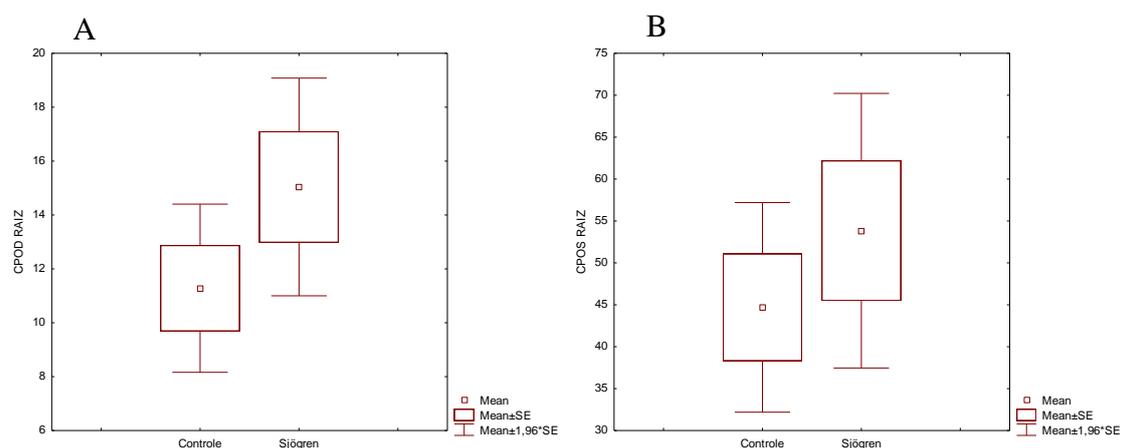


Figura 5 – Médias, erro padrão e intervalos de confiança do exame das raízes dos dentes dos grupos Controle e portadores de Sjögren. A) CPOD; B) CPOS.

Natureza das lesões das superfícies coronárias e radiculares

Em relação à distribuição dos tipos de lesões na coroa dos dentes, verificou-se que os pacientes com SS apresentaram menor frequência de dentes hígidos, assim como, maiores frequências de dentes com lesões de mancha branca ativa não-cavitada, com lesões ativas cavitadas, tanto em esmalte quanto dentina, dentes restaurados com recidiva de cárie, com lesões de mancha branca inativa não-cavitada, lesões inativas cavitadas, dentes restaurados e extraídos (χ^2 ; $p < 0,05$) (Tabela 12).

Tabela 12 – Frequência dos tipos de lesões das superfícies coronárias dos dentes dos participantes dos grupos Síndrome de Sjögren (SS) e Controle. HUB, Brasília, 2015.

Natureza da lesão	SS	Controle	p
Hígido	1174 (31,7)	2884 (42,4)	< 0,0001
Lesão de mancha branca ativa não-cavitada	117 (3,2)	77 (1,1)	< 0,0001
Lesão ativa cavitada em esmalte/dentina e restaurado com cárie	51 (1,4)	47 (0,73)	0,001
Lesão de mancha branca inativa não-cavitada	40 (1,1)	38 (0,6)	0,003
Lesão inativa cavitada	29 (0,8)	12 (0,2)	< 0,0001
Restaurado	672 (18,2)	1132 (16,6)	0,046
Indicação de extração (por dente)	2 (0,25)	5 (0,34)	0,713
Extraídos (por dente)	338 (42,2)	542 (36,8)	0,011

P-valor do teste de qui quadrado para *k* proporções. Obs.: os dados estão expressos em frequência absoluta e porcentagens em parênteses. O cálculo para as variáveis 'indicação de extração' e 'extraídos' foram feitos por dente.

Em relação à distribuição dos tipos de lesões nas raízes dos dentes, verificou-se que os pacientes com SS apresentaram menor frequência de raízes hígidas (χ^2 ; $p < 0,05$). Além disso, apresentaram frequências mais elevadas de raízes com lesão ativa cavitada

em dentina e restaurada com recidiva de cárie, raízes com lesão inativa cavitada, raízes restauradas e extraídas (χ^2 ; $p < 0,05$) (Tabela 13).

Tabela 13 – Frequência dos tipos de lesões radiculares dos dentes dos participantes dos grupos Síndrome de Sjögren (SS) e Controle. HUB, Brasília, 2015.

	SS	Controle	p
Hígido	1788 (55,9)	3700 (62,8)	< 0,0001
Lesão ativa cavitada em dentina e restaurado com cárie	24 (0,8)	1 (0,02)	< 0,0001
Lesão inativa cavitada	19 (0,6)	1 (0,02)	< 0,0001
Restaurado	15 (0,5)	2 (0,03)	< 0,0001

P-valor do teste de qui quadrado para k proporções. Obs.: os dados estão expressos em frequência absoluta e porcentagens em parênteses

Índice de sangramento gengival

Os pacientes com SS apresentaram significativamente maior frequência de sangramento gengival à sondagem das faces dentárias (6,7%), do que os participantes do grupo Controle (5,3%) (Tabela 14).

Tabela 14 – Frequência de sangramento gengival à sondagem das faces dentárias dos participantes dos grupos Síndrome de Sjögren (SS) e Controle. HUB, Brasília, 2015.

	SS	Controle	p
Sem sangramento	1645 (88,7)	3405 (91,7)	< 0,0001
Inflamado/Sangrante	209 (11,3)	307 (8,3)	< 0,0001

P-valor do teste de qui quadrado para k proporções. Obs.: os dados estão expressos em frequência absoluta e porcentagens em parênteses.

Concentração total de IgA salivar

Os pacientes com SS apresentaram concentração total de IgA, na saliva total não-estimulada e na estimulada, significativamente superior a dos controles ($p < 0,001$) (Tabela 15, Figuras 6 e 7).

Tabela 15 – Concentração total de Imunoglobulina A (IgA) na saliva total não-estimulada e estimulada (mg/dL) dos participantes dos grupos Síndrome de Sjögren (SS) e Controle. HUB, Brasília, 2015.

IgA	SS	Controle	p
	(n) Média ± Desvio Padrão (Amplitude)	(n) Média ± Desvio Padrão (Amplitude)	
Não estimulada	(13) 32,25 ± 20,73 (11,8 – 72,0)	(44) 12,37 ± 8,36 (2,3 – 48,3)	<0,001
Estimulada	(20) 17,70 ± 17,99 (3,3-80,2)	(43) 4,21 ± 2,39 (0,9 – 12,7)	<0,001

Valor de p para o teste U de Mann Whitney

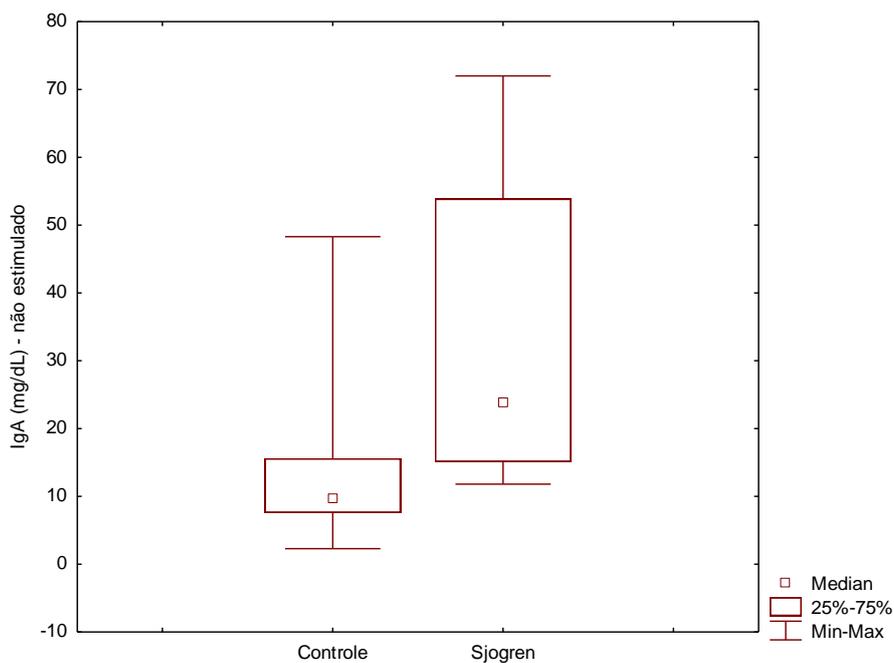


Figura 6 – Medianas, 1º e 3º quartis, mínimos e máximos da concentração total de IgA na saliva total não-estimulada entre os sujeitos dos grupos Controle e Sjögren.

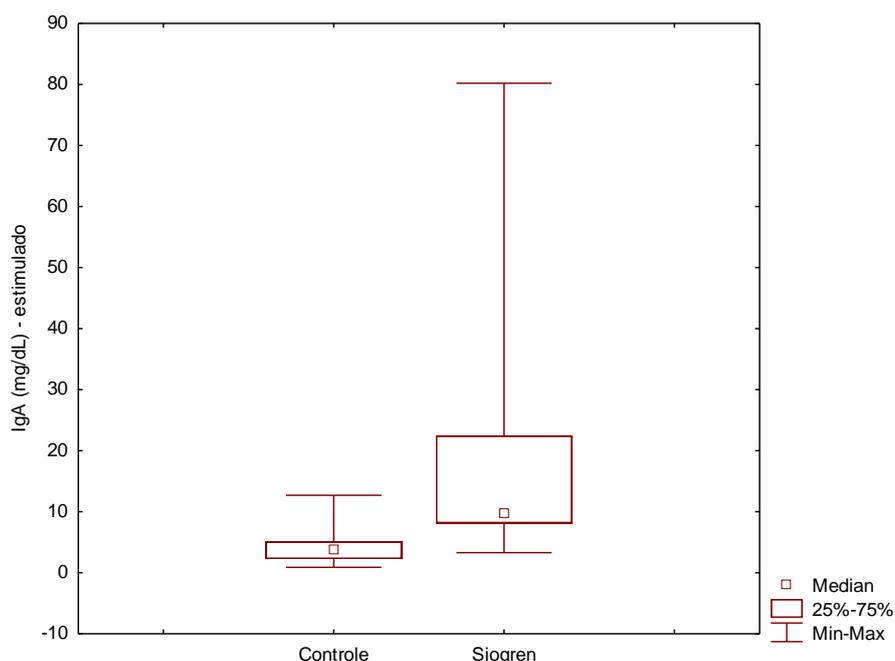


Figura 7 – Medianas, 1º e 3º quartis, mínimos e máximos da concentração total de IgA na saliva total estimulada entre os sujeitos dos grupos Controle e Sjögren.

As tabelas 16, 17, 18 e 19 apresentam a correlação de Spearman entre as variáveis do estudo.

Tabela 16 - Matriz de correlação entre as variáveis idade, fluxo não-estimulado, concentração de IgA total não-estimulada, índices CPOS, CPOD, CPOS1, inventário de xerostomia (XI), OHIP-14 e tempo de doença, dos participantes do grupo Síndrome de Sjögren. HUB, Brasília, 2015.

	Idade	Fluxo NE	IgA NE	CPOS	CPOD	CPOS1	XI	OHIP14
Idade	1							
Fluxo NE	-0,37	1						
IgA NE	0,215	-0,823**	1					
CPOS	0,643**	-0,205	0,127	1				
CPOD	0,426*	-0,099	0,149	0,861**	1			
CPOS1	0,569**	-0,122	-0,019	0,964**	0,819**	1		
XI	0,017	-0,555**	0,640*	-0,199	-0,282	-0,243	1	
OHIP14	-0,14	-0,319	0,692**	-0,157	-0,191	-0,183	0,785**	1
Tempo de doença	0,316	0,187	0,207	0,581**	0,555**	0,532**	-0,162	0,168

* Correlação significativa ($p < 0,05$); ** Correlação significativa ($p < 0,01$); NE = Não estimulado; E = estimulado. Os índices CPOS, CPOD e CPOS1 são relativos somente à coroa.

Tabela 17 – Matriz de correlação entre as variáveis índice de sangramento gengival (ISG), lesão de cárie de raiz (LCR), concentração de IgA total não-estimulada (IgANE), fluxo salivar não-estimulado (Fluxo NE) e presença de mancha branca ativa não-cavitada (MBA) dos participantes do grupo Síndrome de Sjögren. HUB, Brasília, 2015.

Variáveis	ISG	LCR	IgA NE	Fluxo NE	MBA
ISG	1				
LCR	-0,089	1			
IgA NE	-0,079	0,489	1		
Fluxo NE	0,012	-0,362	-0,823	1	
MBA	0,065	-0,038	0,257	-0,225	1

Valores em negrito são diferentes de zero com nível de significância $\alpha=0,05$

Tabela 18 - Matriz de correlação entre as variáveis idade, fluxo não-estimulado, concentração de IgA total não-estimulada, índices CPOS, CPOD, CPOS1, inventário de xerostomia (XI) e OHIP-14, dos participantes do grupo Controle. HUB, Brasília, 2015.

	Idade	Fluxo NE	IgA NE	CPOS	CPOD	CPOS1	XI	OHIP14
Idade	1							
Fluxo NE	-0,327	1						
IgA NE	0,095	-0,731**	1					
CPOS	0,225	-0,007	0,195	1				
CPOD	0,300*	0,049	0,07	0,879**	1			
CPOS1	0,172	-0,022	0,222	0,98**	0,856**	1		
XI	0,301*	-0,083	0,164	0,121	0,189	0,075	1	
OHIP14	-0,118	-0,101	0,205	0,462**	0,325*	0,477**	0,166	1

* Correlação significativa ($p<0,05$); ** Correlação significativa ($p<0,01$); NE = Não estimulado; E = estimulado. Os índices CPOS, CPOD e CPOS1 são relativos somente à coroa.

Tabela 19– Matriz de correlação entre as variáveis índice de sangramento gengival (ISG), lesão de cárie de raiz (LCR), concentração de IgA total não-estimulada (IgANE), fluxo salivar não-estimulado (Fluxo NE) e presença de mancha branca ativa não-cavitada (MBA) dos participantes do grupo Controle. HUB, Brasília, 2015.

Variáveis	ISG	LCR	IgA NE	Fluxo NE	MBA
ISG	1				
LCR	0,116	1			
IgA NE	0,281	0,517	1		
Fluxo NE	-0,226	-0,477	-0,731	1	
MBA	-0,064	-0,129	-0,133	0,223	1

Valores em negrito são diferentes de zero com nível de significância $\alpha=0,05$

Discussão

O exame dos pacientes com SS é um desafio àqueles profissionais envolvidos no processo diagnóstico e terapêutico, quer pela ausência de escalas universais de atividade e impacto da doença, quer pela frequente coexistência de outros problemas clínicos que podem confundir a interpretação dos sinais e sintomas apresentados pelos doentes (Gomes *et al.*, 2010).

Seu panorama complexo tem sido muito recentemente definido como o mosaico da autoimunidade, que Kivity e colaboradores (2014) claramente traduziram como “um indivíduo predisposto e com tendências genéticas, e em alguns casos com uma desregulação imune subclínica, irá, em vários momentos da sua vida, se deparar com estímulos imunes, como desequilíbrio hormonal, infecções, agentes químicos e físicos, além de estresse emocional, que eventualmente podem funcionar como deflagradores de autoimunidade”.

O sucesso do tratamento odontológico de pacientes com SS exige um planejamento especializado e baseado na sua condição sistêmica, ainda enormemente desconhecida por grande parte dos profissionais da Odontologia. O uso de uma série de medicamentos pelos pacientes modifica o curso e o tratamento das doenças bucais, tornando imperativo o conhecimento de estratégias terapêuticas atuais.

Por conseguinte, a relevância deste trabalho reside no fato de que o conhecimento acerca dos efeitos, causados pela SS, na saúde bucal das pessoas, amplia invariavelmente, o arsenal disponível para a prevenção da Doença cárie e das demais intercorrências na cavidade bucal. Adicionalmente, este estudo providencia documentação potencialmente importante sobre o impacto da SS sobre a saúde geral e a qualidade de vida das pessoas.

Há uma série de métodos disponíveis para coleta e mensuração da saliva total, entretanto as técnicas por sucção e absorção criam diferenças, não relacionadas ao fluxo salivar medido, em decorrência da introdução de artefatos na cavidade bucal. A coleta da saliva total, pelo seu escoamento por entre os lábios, foi o método escolhido por este estudo, devido a sua simplicidade e reprodutibilidade, sendo a determinação do fluxo dada por peso, já que medidas volumétricas são menos seguras. Quanto à presença de estímulo, apesar do fluxo não estimulado sofrer menor variação individual, a relação entre fluxo não estimulado e estimulado não pode ser ignorada, em decorrência da sua

importância clínica, principalmente entre indivíduos xerostômicos (Navazesh & Christensen, 1982).

Pedersen e colaboradores (1999), utilizando-se de igual método de coleta e de estímulo de mesma natureza, a fim de testar se a produção de saliva era constante durante o tempo de coleta, encontraram nas três medidas intraindividuais realizadas, resultados altamente correlatos.

Antes de considerar os resultados encontrados é apropriado que se faça o exame das limitações do estudo. O tamanho da amostra em função da raridade da Síndrome restringe a generalização dos resultados. Por outro lado, o rigor aplicado na seleção da amostra de estudo, com pacientes com tempo de doença em média de nove anos, fortalece as diferenças encontradas entre doentes e não doentes.

Crítérios de classificação frequentemente servem como critérios diagnósticos, particularmente quando a sensibilidade e a especificidade aproximam-se de 100%. Dessa maneira, no caso da SS, os critérios de classificação publicados por Vitali e colaboradores (2002) podem ser usados como critério diagnóstico. Entretanto, esses critérios de classificação não são perfeitos e certa proporção de pacientes pode ser classificada erroneamente, principalmente no estágio inicial da doença, quando os sinais e sintomas não estão totalmente presentes. Portanto o médico é o responsável pelo diagnóstico a nível individual. Nas pesquisas, a classificação padroniza o diagnóstico dos pacientes que vão compor o estudo, facilitando a análise dos resultados e a comparação entre pacientes de diferentes grupos populacionais. Finalmente, os critérios de classificação estabelecem a combinação das características da doença que são úteis para a definição do diagnóstico e promovem uma uniformidade na linguagem científica (Vitali *et al.*, 2002).

População e aspectos socioeconômicos

As variáveis 'sexo', 'idade' e 'aspectos socioeconômicos' mostraram-se estatisticamente equivalentes, demonstrando homogeneidade entre os grupos controle e SS, indicando o pareamento entre os sujeitos pertencentes a uma mesma população (Tabela 1).

Quanto à ocupação, os resultados deste estudo apresentaram menor número de indivíduos formalmente empregados entre o grupo de SS, quando comparado aos controles, com 56% dos indivíduos com SS aposentados contra 4,3% dos controles

saudáveis ($p < 0,0001$) (Tabela 1). Apesar de a idade avançada ser um dos principais requisitos para aposentadoria, provavelmente essa não foi a única justificativa para a diferença apontada, uma vez que os grupos foram pareados quanto à idade. Este resultado, em nosso entendimento, é justificado pelo caráter limitador da SS.

Fox e colaboradores (2008) documentaram, em uma coorte maior, o impacto da SS na redução do emprego, e no aumento dos custos com tratamento odontológico entre os pacientes. Meijer e colaboradores (2009) observaram baixa taxa de emprego e alta incapacidade entre 135 pacientes com SS, comparativamente a dados gerais da população holandesa. Esses autores indicaram o alto nível de educação da população como uma das explicações possíveis para a diferença observada, entretanto, nesta pesquisa, os anos de estudo não foram estatisticamente diferentes entre os grupos analisados. Enger e colaboradores (2011) também relataram grande percentual de aposentados (41%) entre os 163 pacientes com SS primária estudados, demonstrando o impacto negativo da SS na capacidade laboral do indivíduo.

Morbidade Bucal

No presente estudo, a maioria dos pacientes com SS, assim como a maioria dos controles saudáveis, realizou sua última consulta odontológica em período inferior a um ano, entretanto apesar da mesma frequência de visitas ao dentista observada, o grupo de doentes relatou maior frequência de dor de dente, nos últimos seis meses, do que o grupo controle ($p < 0,05$; Tabela 2). Apesar de rotineira visita aos dentistas, os pacientes com SS parecem não ter suas demandas odontológicas supridas integralmente.

Outra diferença observada foi a predileção pacientes com SS (44%) pela atenção em instituições públicas, diferentemente dos controles saudáveis, que em sua maioria (67%) procuraram o serviço odontológico particular (Tabela 2). Apesar das limitações, o serviço de saúde público é referência para pacientes com comprometimento sistêmico.

Exame clínico da mucosa bucal

O exame clínico da mucosa bucal revelou maior frequência de mucosa seca dentre os pacientes com SS do que entre os controles saudáveis, sendo a atrofia, a mais comum alteração da mucosa lingual encontrada entre os pacientes com SS (28%)

(Tabela 8). A falta de umidade da mucosa e o aumento da prevalência de língua atrófica, somados ao aspecto pegajoso e espumante da saliva, outro achado clínico singular entre os pacientes com SS, de acordo com os resultados deste presente estudo, são sinais característicos de hipossalivação, como sugerido também por Márton e colaboradores (2006). Apesar dos nossos resultados serem corroborados por outros autores (Pedersen *et al.*, 1999; Soto-Roja *et al.*, 1998; Ergun *et al.*, 2010), é importante salientar que possíveis vieses podem estar presentes em decorrência da avaliação clínica não cega do examinador quanto ao diagnóstico dos pacientes.

Quanto à presença de sinais clínicos de candidíase, o exame não revelou diferenças estatísticas entre os grupos, ambos apresentando em torno de 20 a 30% de lesões eritematosas (Tabela 8). Essas lesões são normalmente sinais de infecção fúngica, sendo o uso de dentaduras um importante fator causal. Provavelmente esse dado se deve ao fato de haver porcentagens similares de indivíduos com prótese total entre os dois grupos (Tabela 10).

Higiene bucal, hábito de mascar chicletes, hábitos de dieta e perda dentária

Com o intuito de restaurar a produção salivar a níveis normais, o uso de gomas de mascar sem açúcar tem sido estimulado entre as pessoas com SS, como parte do tratamento das manifestações bucais apresentadas (González *et al.*, 2014). Neste estudo, não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao uso do chiclete. Entretanto, entre os indivíduos que mascavam chicletes, os indivíduos com SS o faziam mais frequentemente, mais de uma vez ao dia (Tabela 4). Certamente isso se deve ao fato de o estímulo mastigatório aumentar o fluxo salivar e subsequentemente o conforto bucal, com redução da sensação de secura bucal.

Neste estudo, pacientes com SS e controles apresentaram higiene bucal e hábitos de dieta equivalentes (Tabela 4). Esta similaridade entre os grupos é interessante na medida em que elimina o viés dos autocuidados e garante igual consumo de sacarose entre as refeições.

Estudos prévios demonstraram que a perda precoce de dentes é um achado clínico comuns à pacientes com SS (Pedersen *et al.*, 2005; Jorkjend *et al.*, 2003; Çelenligil *et al.*, 1998). Similarmente a Ergun e colaboradores (2010), e Kuru e colaboradores (2002), nossos resultados não mostraram diferença significativa no

número de dentes presentes entre os grupos, apesar dos pacientes com SS terem menor número médio de dentes que os sujeitos saudáveis (Tabela 10).

A realidade brasileira não é igual a dos países europeus. Em nosso país, na região Centro-Oeste, apenas 26% da população entre 35 e 44 anos não necessita de algum tipo de prótese dentária e esse percentual cai para 5% entre os idosos, de 65 a 74 anos. Quanto ao uso de prótese total, 13% dos adultos entre 35 e 44 anos e 61% dos idosos (grupo etário de 65 a 74 anos) utilizam prótese total superior (SB Brasil, 2010). Soma-se a isso, o fato do edentulismo não configurar entre os critérios de exclusão da seleção da amostra desta pesquisa.

Entretanto, 36% dos pacientes com SS relataram a perda de dentes após o diagnóstico da Síndrome, sendo que oito pacientes perderam de um a três dentes e um paciente perdeu mais de três dentes (Tabela 3). Igualmente, Pedersen e colaboradores (1999) também não encontraram diferença no número de dentes presentes entre sujeitos saudáveis e com SS primária, tal diferença só pode ser sentida quando o grupo controle foi comparado com apenas os doentes que apresentavam, no resultado da biópsia labial, Focus Score maior ou igual a um, ou ainda presença de anticorpos anti-SSA ou anti-SSB. Já Antoniazzi e colaboradores (2009) relataram média de número de dentes perdidos maior entre pacientes com SS secundária do que controles saudáveis, porém essa diferença não se repetiu quando o grupo comparado aos controles foi o de pacientes com SS primária.

Experiência de Cárie

Mesmo não alcançando diferença estatística, nos índices CPOD e CPOS da coroa e da raiz, o presente estudo mostra uma tendência dos pacientes com Síndrome de Sjögren apresentarem experiência de cárie superior a controles saudáveis (Figuras 4 e 5), concordando com os resultados de estudos prévios (Pedersen *et al.*, 1999 e 2005; Márton *et al.*, 2006; Yurtseven & Gökalp, 2007). Esse resultado foi observado mesmo quando 64% dos pacientes com SS tiveram acesso a tratamento odontológico no último ano (Tabela 2). Entretanto, houve diferença estatística entre os grupos quando se analisou o índice CPOS 1, demonstrando que a inclusão do componente mancha branca ativa foi capaz de diferenciar os grupos quanto à atividade da doença cárie (Tabela 11).

Quando os índices CPOD e CPOS foram decompostos, foi possível observar que as diferenças de experiência de cárie, entre pacientes com SS e controles saudáveis, concentraram-se no maior número de superfícies cariadas da coroa, e na maior quantidade de superfícies radiculares cariadas e restauradas (Tabela 11). O componente cariado elevado pode ser explicado pelo deslocamento precoce das restaurações, ou ainda pela recidiva frequente de lesão de cárie dentária. Sendo o comprometimento dentário entre os pacientes com SS maior, quanto maior fosse o tempo de doença (Tabela 16).

Apesar dos pacientes com SS apresentarem maior número médio de dentes perdidos, não houve diferença estatística entre os grupos (Tabela 11). Isto provavelmente se deve ao fato do componente extraído ser ainda majoritário na odontologia brasileira, aonde os controles também apresentaram grande número de dentes perdidos. Diferentemente, Christensen e colaboradores (2001) encontraram quatro vezes mais dentes perdidos entre os pacientes com SS do que nos controles.

A ausência de indicadores de severidade limita a discussão das diferenças de experiência à doença cárie encontradas entre os pacientes com SS e os controles saudáveis. Os índices CPOD e CPOS restringem-se a indicar a presença ou a ausência de lesão de cárie, e não são capazes de diferenciar as lesões de acordo com sua extensão e profundidade.

O exame de cada uma das superfícies coronárias e radiculares dos dentes, dos participantes deste estudo, permitiu uma análise mais aprofundada sobre a natureza dessas lesões. Clinicamente, nos pacientes com SS, as lesões se apresentaram muito agressivas e de progressão rápida, principalmente no colo dentário, tanto na face vestibular quanto na face lingual. A instabilidade do pH e a inabilidade de tamponamento salivar na SS, podem configurar entre as causas do padrão de lesão encontrado (Mathews *et al.*, 2008; Soto-Rojas & Kraus, 2002).

Quando a porcentagem de lesão de cárie de raiz (lesão ativa cavitada em dentina ou restaurado com cárie) foi analisada separadamente e correlacionada com o fluxo salivar não estimulado, foi possível observar uma correlação negativa e significativa entre eles, no grupo controle. Este resultado corrobora a afirmação que qualquer decréscimo no fluxo salivar é um fator de risco para o desenvolvimento de lesões de cárie de raiz, particularmente em idosos (Gati & Vieira, 2011). Este resultado não foi reproduzido no grupo de SS provavelmente pela diferença no número amostral entre os grupos.

Jorkjend e colaboradores (2003) não encontraram diferenças estatisticamente significativas na experiência à cárie entre pacientes com SS e controles saudáveis. A explicação desses autores para a falta de significância estatística pautou-se no fato de considerarem apenas presença de restaurações como critério de avaliação.

Os índices CPOD e CPOS expressam a história progressiva da doença cárie, desse modo, indivíduos mais velhos apresentam, normalmente, valores desses índices mais elevados. Neste estudo, a idade dos indivíduos saudáveis teve correlação positiva com o índice CPOD, ou seja, quanto mais velhos, maior o índice CPOD. No grupo de SS, a idade se correlacionou, além do CPOD, com o CPOS e o CPOS1. A correlação direta e significativa com o CPOS1, na doença, provavelmente indica a maior atividade da doença Cárie nos pacientes com SS (Tabelas 16 e 18).

Índice de sangramento gengival

Diferentemente de Kuru e colaboradores (2002), em nosso estudo, encontramos diferenças ($p < 0,05$) no Índice de sangramento gengival entre os pacientes com SS e os controles (Tabela 14). A maior frequência de faces sangrantes, nos dentes dos pacientes com SS, do que nos participantes do grupo controle, estão de acordo com prévias investigações (Çelenligil *et al.*, 1998; Ergun *et al.*, 2010; Antoniazzi *et al.*, 2009; Márton *et al.*, 2006).

O sangramento gengival à sondagem é um dos sinais de inflamação dos tecidos de suporte dentário, intimamente relacionado com a presença de placa bacteriana. Çelenligil e colaboradores (1998) relataram índices de sangramento gengival maiores, estatisticamente, nos pacientes com SS, do que nos sujeitos saudáveis, em função dos altos escores de placa notados nos doentes. Ergun e colaboradores (2010) também encontraram maior porcentagem de sítios sangrantes e com placa visível, nos pacientes com SS. Entretanto, por ambos os grupos, SS e controle, terem apresentado mesma eficiência durante a remoção de placa pela escovação, os autores atribuíram a maior prevalência de gengivite aos baixos fluxos de saliva.

Antoniazzi e colaboradores (2009) encontraram maior frequência de faces sangrantes à sondagem, em pacientes com SS secundária, em comparação a pacientes com SS primária e controles, mesmo após ajuste dos seus resultados em relação ao índice de placa, sugerindo que o componente inflamatório da SS pode afetar os tecidos

periodontais, mesmo quando a quantidade de placa bacteriana é similar entre os grupos. Em nosso estudo, não houve mensuração do índice de placa.

Adicionalmente, neste estudo não houve correlação significativa do Índice de sangramento gengival com lesão de cárie de raiz, ativa e cavitada, concentração de IgA total ou fluxo total não-estimulado (Tabela 17 e 19). Entretanto, a maior frequência de lesões cavitadas, ativas e inativas, recidiva de cárie e restaurações encontradas nas superfícies radiculares dos pacientes com SS, provavelmente favoreceu a inflamação gengival (Tabela 13).

O uso do cigarro é um fator de risco inquestionável à periodontite. Quanto ao sangramento da gengiva, o tabaco causa vasoconstrição, diminuindo os níveis de sangramento gengival (Albandar *et al.*, 2000; Lie *et al.*, 2002). Indivíduos fumantes foram excluídos do grupo controle e dentre o grupo de estudo havia apenas um paciente fumante, sendo 96% dos pacientes não fumantes.

Sialometria

Na presente pesquisa, tanto o fluxo estimulado, quanto o não estimulado, da saliva total, foram significativamente menores nos pacientes com Síndrome de Sjögren em comparação ao grupo controle (Tabela 9), sendo que 12% dos pacientes apresentaram fluxo salivar não estimulado menor que 0,01 ml/min. Resultados similares também foram publicados por Pedersen *et al.* (1999), Sistig *et al.* (2002), Pedersen *et al.* (2005), Yurtseven & Gökalp (2007) e Ohyama *et al.* (2014).

Qualidade de vida e Xerostomia

Os tratamentos disponíveis para a SS objetivam o alívio dos sintomas e a redução da progressão da doença. A melhora da qualidade de vida dos pacientes com SS só pode ser alcançada pelo entendimento dos fatores que a influenciam negativamente e nesse contexto, direcionam as estratégias utilizadas para minimizar as limitações impostas pela doença.

Apesar dos sintomas destacados na SS variarem enormemente em severidade, os estudos têm consistentemente demonstrado baixos níveis de auto percepção de saúde e bem estar entre os pacientes com SS (Mcmillan *et al.*, 2004; Barcelos *et al.*, 2009;

López-Jornet & Camacho-Alonso, 2008; Stewart *et al.*, 2008; Enger *et al.*, 2011; Meijer *et al.*, 2009; Cho HJ *et al.*, 2013).

Em nosso estudo, o grupo de pacientes com SS apresentou, quando comparado aos controles saudáveis, pior qualidade de vida. A todas as perguntas do OHIP-14, nos domínios de limitação funcional, dor física, desconforto psicológico, incapacidade psicológica e incapacidade social, as respostas repetidamente e sempre foram significativamente mais frequentes entre o grupo SS ($p < 0,05$) (Tabela 7).

Em estudos prévios sobre o impacto da SS na qualidade de vida, López-Jornet & Camacho-Alonso (2008) relataram valores aumentados nas dimensões: limitação funcional, desconforto psicológico e limitação, quando aplicado o OHIP-49, sendo mais afetados os pacientes com SS primária. Similarmente, Enger e colaboradores (2011) e Meijer e colaboradores (2009) reportaram significante redução na qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes com SS, comparando-os com dados gerais da população norueguesa e holandesa, respectivamente.

Stewart e colaboradores (2008) indicaram pobre saúde bucal entre pacientes com SS primária, utilizando o questionário OHIP-14, porém o estudo não utilizou grupo controle. Esses autores, ainda, reportaram índices significativamente reduzidos no questionário SF-36, em pacientes com SS. Os valores médios do SF-36 estavam abaixo dos valores normais em todos os oito componentes analisados, enfatizando a extensão dos efeitos da doença em todas as dimensões da vida dos pacientes.

A sensação de bem estar dos indivíduos é influenciada por inúmeros fatores e depende de uma complexa interação entre processos biológicos, psicológicos, sociais e comportamentais. A redução na qualidade de vida dos pacientes deste estudo parece estar mais relacionada à severidade da xerostomia. Em nosso estudo, a qualidade de vida correlacionou-se inversamente com a severidade da xerostomia (Tabela 16).

Neste estudo, os pacientes com SS apresentaram maior frequência, do que os controles saudáveis, de sintomas secos. Secura de olhos, lábios e boca, e dificuldade em comer alimentos secos, foram os sintomas mais frequentemente relatados pela maioria dos pacientes com SS (Tabela 5). A queixa de secura bucal é um sintoma bem documentado entre os pacientes com SS, mesmo utilizando-se de instrumentos diferentes de avaliação do grau de xerostomia (Soto-Rojas *et al.*, 1998; Pedersen *et al.*, 1999 e 2005; Ergun *et al.*, 2010; Márton *et al.*, 2006). Quanto aos recursos disponíveis para aliviar a sensação de secura bucal, 32% dos pacientes confirmaram o consumo de

balas, ou pastilhas para tosse, com essa finalidade, sendo que nenhum dos indivíduos controles relatou compartilhar desse hábito (Tabela 5).

Adicionalmente, foi observada uma correlação direta entre a idade e a sensação de boca seca nos pacientes do grupo controle (Tabela 18). Entretanto, nos pacientes com SS não foi observado o mesmo comportamento (Tabela 16). O que nos leva a constatar que na Síndrome de Sjögren, a xerostomia está presente desde a instalação da doença, independentemente da idade. No grupo de SS, a xerostomia mostrou correlação inversa com o fluxo salivar não estimulado. Dessa maneira, na doença, a hipossalivação, explica mais propriamente do que a idade, o maior grau de secura bucal dos pacientes com SS (Tabela 16).

Comparativamente, Da Mata e colaboradores (2012) e Barcelos e colaboradores (2009) demonstraram que os pacientes com SS, com os menores valores de fluxo salivar total não estimulado e estimulado, obtiveram os maiores escores médios no questionário XI. Enquanto Yacoub e colaboradores (2012) relacionaram a xerostomia, dentre outros fatores, com baixos níveis de qualidade de vida em pacientes com SS primária.

Neste estudo, a concentração de IgA total foi correlacionada positiva e significativamente com a intensidade da sensação de boca seca, somente no grupo de SS (Tabela 16). A influência da IgA na xerostomia pode ser limitada, uma vez que o fluxo tem papel importante, assim como a imaturidade e a qualidade da mucina salivar (Castro *et al.*, 2013).

Adicionalmente, 84% dos pacientes com SS desta pesquisa apresentavam outras comorbidades não relacionadas à SS (Tabela 3), assim como a maior frequência de relatos de dor de dente (Tabela 2). Somados, esses fatores podem ter algum grau de influência na piora da qualidade de vida dos pacientes com SS.

No grupo de SS, a concentração de IgA total mostrou correlação direta e positiva com a qualidade de vida. Tal correlação não foi observada nos controles. Os baixíssimos fluxos dos pacientes com SS explicam parcialmente essa correlação, uma vez que a IgA tem correlação negativa com o fluxo. Nesta pesquisa, foi realizada apenas a quantificação da IgA total salivar, restringindo inferências quanto ao processo inflamatório extraglandular presente na SS e sua influência na qualidade de vida dos pacientes (Tabela 16).

Ao dissociarmos o grupo de SS, podemos observar que os indivíduos com SS secundária foram mais afetados em sua qualidade de vida, do que os indivíduos com SS

primária (Tabela 6). Os pacientes com SS secundária apresentaram diferenças significativas, quando comparados aos controles, em todas as dimensões do OHIP-14. Já na SS primária, não houve diferença nas dimensões dor, incapacidade física e incapacidade psicológica. Estas diferenças provavelmente são devidas a influência da presença de outra doença autoimune nos pacientes diagnosticados com SS secundária (AR 70% ou LES 30%; tabela 3) e pelo comprometimento sistêmico observado na AR e no LES, contribuindo para a piora da qualidade de vida desses pacientes.

Ao analisarmos as associações encontradas, nos dois grupos, entre qualidade de vida, experiência de cárie e xerostomia, foi possível observar que neste estudo, nos pacientes com SS, a xerostomia foi a variável que apresentou maior associação com a qualidade de vida, mais do que propriamente a morbidade dentária, que provavelmente pela diferença no número amostral entre os grupos, só foi correlacionada com o grupo controle (Tabela 16).

A associação encontrada entre os controles e os índices de cárie, reflete a influência que os problemas bucais têm na qualidade de vida das pessoas. Mesmo sendo o histórico de boca seca um critério de exclusão para seleção dos controles, quando se aplica o Inventário de xerostomia, há relato de sensação de secura bucal por parte dos entrevistados. Entretanto, diferentemente dos pacientes com SS, os valores do XI não se correlacionaram com a qualidade de vida dos controles (Tabela 18).

Concentração total da IgA salivar

Nesta pesquisa, encontramos concentrações aumentadas da IgA total no grupo de SS, comparativamente ao grupo controle, tanto na saliva total não-estimulada, quanto na estimulada ($p < 0,0001$). As altas concentrações de IgA na saliva dos indivíduos com SS estão de acordo com estudos anteriores (Stuchell *et al.*, 1984; Cuida *et al.*, 1997; Carpenter *et al.*, 2000; Eliasson *et al.*, 2005).

Diferentemente dos nossos resultados, Sistig e colaboradores (2002) não encontraram diferenças significativas entre as concentrações de IgA na saliva, entre pacientes com SS e seus controles saudáveis, entretanto esses autores não determinaram a IgA total, mas sim suas subclasses (IgA1 e IgA2).

Apesar da mensuração das proteínas séricas oferecerem informação acerca dos processos inflamatórios glandulares e extra glandulares, os níveis proteicos salivares refletem mais diretamente a atividade inflamatória local, sendo a IgA um útil marcador

de inflamação da glândula salivar em pacientes com SS (Cuida *et al.*, 1997; Carpenter *et al.*, 2000).

Nesta pesquisa, foi observada uma correlação negativa entre a concentração de IgA total e o fluxo da saliva total não-estimulada, nos dois grupos. Esta associação é repetidamente reportada na população normal; a estimulação aumenta o fluxo, que conseqüentemente dilui a concentração de IgA (Eliasson *et al.*, 2005). Na Síndrome de Sjögren, os baixos fluxos não são suficientes para justificar as concentrações extremamente altas de IgA encontradas (Nahir *et al.*, 1987).

Apesar da inflamação local e do dano tecidual resultar em extravasamento de proteínas séricas para dentro do tecido glandular adjacente, os níveis elevados de imunoglobulinas detectados na saliva dos pacientes com SS são devido à síntese local, como claramente demonstrado por outros autores (Halse *et al.*, 2000). Hamza e colaboradores (2012) sugeriram que mesmo após terapia de depleção de células B, as células produtoras de imunoglobulinas persistem na glândula parótida de pacientes com SS primária.

Desse modo, o aumento da síntese intraglandular da imunoglobulina é também uma característica marcante da SS, largamente demonstrada pela detecção do aumento da expressão da cadeia leve κ da imunoglobulina, tanto na saliva estimulada da parótida, quanto na saliva total não estimulada (Ryu *et al.*, 2006; Giusti *et al.*, 2007; Hu *et al.*, 2007).

Outro fator a ser considerado, é a doença cárie. Fidalgo e colaboradores (2014), em sua revisão sistemática e meta-análise sobre o tema, encontraram, na maioria dos estudos analisados, concentrações elevadas de IgA secretora em indivíduos com cárie, comparativamente aos indivíduos livres de cárie.

A resposta imunológica, representada especialmente pela IgA secretora (IgA-S), é dependente da sensibilização pelos micro-organismos específicos, e dessa maneira pode regular a atividade da doença Cárie. Existem duas teorias que tentam explicar a correlação da IgA secretora com a doença Cárie. Uma se baseia na diminuição da concentração da IgA livre na saliva dos pacientes com atividade de cárie em função da ligação da imunoglobulina aos micro-organismos específicos. Enquanto que a outra teoria sugere que a ligação da imunoglobulina ao micro-organismo cariogênico estimula a produção glandular e conseqüentemente eleva a concentração da IgA-S livre na saliva dos indivíduos com a doença (Fidalgo *et al.*, 2014).

Em nosso estudo, indivíduos com lesão de cárie estavam presentes nos dois grupos. Nossos resultados não mostraram correlação da concentração de IgA total com nenhum dos índices de cárie de coroa (Tabelas 16 e 18) ou presença de mancha branca ativa, mas sim uma correlação direta e significativa com lesão de cárie ativa em raiz, tanto nos controles quanto nos pacientes com SS (Tabelas 17 e 19).

A doença cárie é reconhecidamente uma infecção multifatorial, causada por uma complexa interação entre micro-organismos bacterianos específicos, carboidratos fermentáveis e diversos fatores inerentes ao hospedeiro, como a saliva (Guo *et al.*, 2013). Da mesma maneira, a SS, como toda síndrome, é caracterizada por uma concorrência de sintomas e condições, não totalmente abrangidas neste estudo. Por conseguinte, a definição do peso de cada variável nas diferenças encontradas entre os grupos, não foi integralmente possível de se definir com as associações analisadas.

Conclusões e Considerações finais

Dentro das condições experimentais impostas, os resultados do presente estudo permitem as seguintes conclusões:

As manifestações bucais dos pacientes com SS foram diferentes das apresentadas pelos controles saudáveis, quando foram analisadas as variáveis: fluxo salivar, xerostomia, aspecto clínico da mucosa bucal, o Índice de sangramento gengival e atividade da doença cárie. Sendo o fluxo salivar total não estimulado e o estimulado significativamente menores nos pacientes com SS, e a intensidade da xerostomia, a frequência de mucosa seca, de língua seca e atrófica e de saliva com aparência espumante em fundo de saco, a frequência de sangramento gengival à sondagem e o índice CPOS1 significativamente maiores nos pacientes com SS. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto aos índices CPOD e CPOS, da coroa e da raiz, e à presença de sinais de candidíase.

A concentração total da IgA estimulada e não-estimulada foi significativamente maior nos pacientes com SS.

A qualidade de vida relacionada à saúde foi significativamente mais afetada entre os pacientes com SS do que os controles, sendo que os pacientes com SS secundária foram mais negativamente afetados em sua qualidade de vida que os com SS primária. A xerostomia comportou-se como o fator de maior peso no prejuízo da qualidade de vida dos pacientes com SS.

Com o objetivo de minimizar o dano, e melhorar a qualidade de vida dos pacientes com SS é necessário a atuação de uma equipe multidisciplinar para o diagnóstico, e tratamento dos pacientes com SS.

Mais estudos se fazem necessários para melhor compreender e minimizar os danos que ocorrem na cavidade bucal dos pacientes com SS.

Referências Bibliográficas

AFRAMIAN DJ; KONTTINEN YT; CARROZZO M; TZIOUFAS AG. Urban legends series: Sjögren's syndrome. *Oral Diseases* 2013; 19: 46-58.

AINAMO J; BAY I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J* 1975; 25(4):229-35.

ALBANDAR JM; STRECKFUS CF; ADESANYA MR; WINN DM. Cigar, pipe, and cigarette smoking as risk factors for periodontal disease and tooth loss. *J Periodontol* 2000; 71:1874-1881.

AMERONGEN AVN; BOLSCER JGM; VEERMAN ECI. Salivary proteins: Protective and diagnostic value in cariology? *Caries Res* 2004; 38: 247-253.

ANTONIAZZI RP; MIRANDA LA; ZANATTA FB; ISLABÃO AG; GUSTAFSSON A; CHIAPINOTTO GA; OPPERMANN RV. Periodontal conditions of individuals with Sjögren's Syndrome. *J Periodontol* 2009; 80: 429-435.

BALDINI C; GIUSTI L; CIREGIA F; DA VALLE Y; GIACOMELLI C; DONADIO E; SERNISSI F; BAZZICHI L; GIANNACCINI G; BOMBARDIERI S; LUCACCHINI A. Proteomic analysis of saliva: a unique tool to distinguish primary Sjögren's syndrome and other sicca syndromes. *Arthritis Research & Therapy* 2011; 13:R194.

BALDINI C; GIUSTI L; BAZZICHI L; LUCACCHINI A; BOMBARDIERI S. Proteomic analysis of the saliva: A clue for understanding primary from secondary Sjögren's syndrome? *Autoimmunity Reviews* 2008; 7:185-191.

BARCELLOS KSA; ANDRADE LEC. Histopatologia e imunopatologia de glândulas salivares menores de pacientes com Síndrome de Sjögren (SSj). *Rev Bras Reumatol* 2005; 45 (4): 215-23.

BARCELOS F; PATTO JV; PARENTE M; MEDEIROS D; SOUSA M; FIGUEIREDO R; MIGUEL C; TEIXEIRA A. Aplicabilidade da sialometria e instrumentos de avaliação de queixas secas numa consulta de síndrome de Sjogren. *Acta Reumatol Port.* 2009; 34:212-218.

BARDOW A; LAGERLÖF F; NAUNTOFTE B; TENOVUO J. The role of saliva. In: FEJERSKOV O and KIDD E, editor. *Dental caries – The disease and its clinical management.* 2 ed. 2008;189-207.

BEN-ARYEH H; SZARGEL R; GUTMAN D. Salivary IgA in Sjögren patients. *Int. J. Oral Surg.* 1983; 12: 120-123.

BEN-ARYEH H; NAHIR M; SCHARF Y; GUTMAN D; LAUFER D; SZARGEL R. Sialochemistry of patients with rheumatoid arthritis. *Electrolytes, protein, and salivary IgA.* *Oral Surg.* 1978; 45(1): 63-70.

BENNICK A. Salivary proline-rich proteins. *Molecular and Cellular Biochemistry* 1982;45:83-99.

BONGI SM; CAMPANA G; D'AGATA A; PALERMO C; BIANUCCI G. The diagnosis value of β 2-microglobulin and immunoglobulins in primary sjögren's syndrome. *Clinical rheumatology* 1995; 14(2):151-156.

BRANDTZAEG P. The oral secretory immune system with special emphasis on its relation to dental caries. *Proc Dinn Dent Soc* 1983;79:71-84.

BRANDTZAEG P. Role of J chain and secretory component in receptor-mediated glandular and hepatic transport of immunoglobulins in man. *Scand J Immunol* 1985;22:111-146.

BRANDTZAEG P. Molecular and cellular aspects of the secretory immunoglobulin system. *APMIS* 1995;103:1-19.

CARPENTER GH. The secretion, components and properties of saliva. *Annu. Rev. Food Sci. Technol.* 2013;4:267-276.

CARPENTER GH; PROCTOR GB; PANKHURST CL; O'DONOHUE J; SCOTT D; HUNNABLE MP. Sialochemical markers of salivary gland involvement with Sjögren's syndrome secondary to rheumatoid arthritis and primary biliary cirrhosis. *J Oral Pathol Med* 2000; 29:452-9.

CASTLE JD; ARVAN P; CAMERON R. Protein production and secretion in exocrine cells. *J Dent Res* 1987; 66(Spec Iss): 633-637.

CASTRO I; SEPÚLVEDA D; CORTÉS J; QUEST AFG; BARRERA MJ; BAHAMONDES V; AGUILERA S; URZÚA U; ALLIENDE C; MOLINA C; GONZÁLEZ S; HERMOSO MA; LEYTON C; GONZÁLEZ MJ. Oral dryness in Sjögren's syndrome patients. Not just a question of water. *Autoimmunity Reviews* 2013; 12:567-574.

CASTRO J; JIMÉNEZ-ALONSO J; SABIO JM; RIVERA-CÍVICO F; MARTÍN-ARMADA M; RODRÍGUEZ MA; JÁIMEZ L; CASTILLO MJ; SÁNCHEZ ROMÁN J. Salivary and serum β 2-microglobulin and gamma-glutamyl-transferase in patients with primary Sjögren syndrome and Sjögren syndrome secondary to systemic lupus erythematosus. *Clinica Chimica Acta* 2003; 334:225-231.

ÇELENLIGİL H; ERATALAY K; KANSU E; EBERSOLE JL. Periodontal status and serum antibody responses to oral microorganisms in Sjögren's syndrome. *J Periodontol* 1998; 69: 571-577.

CHO HJ; YOO JJ; YUN CY; KANG EH; LEE HJ; HYON JY; SONG YW; LEE YJ. The EULAR Sjögren's syndrome patient reported index as an independent determinant of health-related quality of life in primary Sjögren's syndrome patients: in comparison with non-Sjögren's sicca patients. *Rheumatology* 2013; 52: 2208-2217.

CHRISTENSEN LB; PETERSEN PE; THORN JJ; SCHIØDT M. Dental caries and dental health behavior of patients with primary Sjögren syndrome. *Acta Odontol Scand* 2001; 59:116-120.

CICONELLI RM; FERRAZ MB; SANTOS W; MEINÃO I; QUARESMA MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol* 1999; 39(3):143-150.

COLOMBO AS; MAGANHA DP; DELÁZARI O. Saliva and its role in the oral cavity. *Rev Odont Metodista* 1985;6(1):57-71.

CUIDA M; HALSE A-K; JOHANNESSEN AC; TYNNING T; JONSSON R. Indicators of salivary gland inflammation in primary Sjögren's syndrome. *Eur J Oral Sci* 1997; 105: 228-233.

DAWES C. How much saliva is enough for avoidance of xerostomia? *Caries Research* 2004; 38: 236-240.

DELALEU N; JONSSON MV; APPEL S; JONSSON R. New concepts in the pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin N Am* 2008; 34:833-845.

DODDS MWJ; JOHNSON DA; YEH C. Health benefits of saliva: a review. *Journal of Dentistry* 2005; 33:223-233.

DUQUENNE C; CORNEC D; PERS JO; JOUSSE-JOULIN S; GUELLEC D; DEVAUCHELLE-PENSEC V; SARAUX A. Current diagnostic tools for Sjögren's syndrome. *International Journal of Clinical Rheumatology* 2013; 8(2):281.

EDGAR WM. Saliva: its secretion, composition and functions. *Br Dent J* 1992; 172: 305-312.

EL OSTA N; TUBERT-JEANNIN S; HENNEQUIN M; NAAMAN NBA; EL OSTA L; GEACHAN N. Comparison of the OHIP-14 and GOHAI as measures of

oral health among elderly in Lebanon. *Health and Quality of Life Outcomes* 2012; 10:131.

ELIASSON L; ALMSTÅHL A; LINGSTRÖM P; WIKSTRÖM M; CARLÉN A. Minor gland saliva flow rate and proteins in subjects with hyposalivation due to Sjögren's syndrome and radiation therapy. *Archives of Oral Biology* 2005; 50:293-299.

EMMELIN N. Nerve interactions in salivary glands. *J Dent Res* 1987;66(2):509-517.

ENGER TB; PALM Ø; GAREN T; SANDVIK L; JENSEN J. Oral distress in primary Sjögren's syndrome: implications for health-related quality of life. *Eur J Oral Sci* 2011; 119: 474-480.

ERGUN S; ÇEKIEI A; TOPEUOGLU N; MIGLIARI D-A; KÜLEKÇI G; TANYERI H; ISIK G. Oral status and *Candida* colonization in patients with Sjögren's Syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010 Mar 1; 15(2): e310-5.

FERRAZ EG; SILVEIRA BBB; SARMENTO VA; SANTOS JN. Receptores Toll-Like: ativação e regulação da resposta imune. *Rev Gaúcha Odontol* 2011; 59(3):483-490.

FIDALGO TKS; FREITAS-FERNANDES LB; AMMARI M; MATTOS CT; SOUZA IPR; MAIA LC. The relationship between unspecific s-IgA and dental caries: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Dentistry* 2014; 42:1372-1381.

FLEISSIG Y; DEUTSCH O; REICHENBERG E; REDLICH M; ZAKS B; PALMON A; AFRAMIAN DJ. Different proteomic protein patterns in saliva of Sjögren's syndrome patients. *Oral Diseases* 2009; 15:61-68.

FOX PC; BOWMAN SJ; SEGAL B; VIVINO FB; MURUKUTLA N; CHOUEIRI K; OGALE S; McLEAN L. Oral involvement in primary Sjögren syndrome. *JADA* 2008; 139 (12): 1592-1601.

FOX RI. Sjogren's syndrome. *Lancet* 2005; 366: 321-31.

FOX RI; FOX CM. Sjögren's syndrome: perspectives on pathogenesis and therapy. *Indian Journal of Rheumatology* 2009; 4(2):69-75.

GARRETT JR. The proper role of nerves in salivary secretion: a review. *J Dent Res* 1987;66(2):387-397.

GATI D & VIEIRA AR. Eldery at greater risk for root caries: a look at the multifactorial risks with emphasis on genetics susceptibility. *International Journal of Dentistry* 2011; doi:10.1155/2011/647168.

GIUSTI L; BALDINI C; BAZZICHI L; CIREGIA F; TONAZZINI I; MASCIA G; GIANNACCINI G; BOMBARDIERI S; LUCACCHINI A. Proteome analysis of whole saliva: A new tool for rheumatic diseases – the example of Sjögren's syndrome. *Proteomics* 2007; 7:1634-1643.

GOMES RS; BRANDALISE R; ALBA GP; FLATO UA; JÚNIOR JEM. Síndrome de Sjögren primária. *Rev Bras Clin Med* 2010; 8(3):254-65.

GONZÁLEZ S; SUNG H; SEPÚLVEDA D; GONZÁLEZ MJ; MOLINA C. Oral manifestations and their treatment in Sjögren's syndrome. *Oral Diseases* 2014; 20:153-161.

GUO L & SHI W. Salivary biomarkers for caries risk assessment. *J Calif Dent Assoc.* 2013; 41(2):107-118.

HALSE A-K; MARTHINUSSEN MC; WAHREN-HERLENIUS M; JONSSON R. Isotype distribution of anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B antibodies in plasma and saliva of patients with Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 2000; 29:13-9.

HAMZA N; BOOTSMA H; YUVARAJ S; SPIJKERVET FKL; HAACKE EA; POLLARD RPE; VISSER A; VISSINK A; KALLENBERG CGM; KROESE

FGM; BOS NA. Persistence of immunoglobulin-producing cells in parotid salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome after B cell depletion therapy. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1881-1887.

HELENIUS LM; MEURMAN JH; HELENIUS I; KARI K; HIETANEN J; SUURONEN R; HAELIKAINEN D; KAUTIAINEN H; LEIRISALO-REPO M; LINDQVIST C. Oral and salivary parameters in patients with rheumatic diseases. *Acta Odontol Scand* 2005; 63 (5):284-293.

HERNÁNDEZ-MOLINA G; LEAL-ALEGRE G; MICHEL-PEREGRINA M. The meaning of anti-Ro and anti-La antibodies in primary Sjögren's syndrome. *Autoimmunity Reviews* 2011; 10:123-125.

HU S; WANG J; MEIJER J; IEONG S; XIE Y; YU T; ZHOU H; HENRY S; VISSINK A; PIJPEJ; KALLENBERG C; ELASHOFF D; LOO JA; WONG DT. Salivary proteomic and genomic biomarkers for primary Sjögren's syndrome. *Arthritis & Rheumatism* 2007a; 56(11):3588-3600.

HU S; LOO JA; WONG DT. Human saliva proteome analysis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2007b; 1098:323-329.

HU S; GAO K; POLLARD R; ARELLANO M; ZHOU H; ZHANG L; ELASHOFF D; KALLENBERG CGM; VISSINK A; WONG DT. Preclinical validation of salivary biomarkers for primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Care & Research* 2010; 62(11):1633-1638.

HU S; VISSINK A; ARELLANO M; ROOZENDAAL C; ZHOU H; KALLENBERG CGM; WONG DT. Identification of autoantibody biomarkers for primary Sjögren's syndrome using protein microarrays. *Proteomics* 2011; 11(8): 1499-1507.

JANSMA J; SPIKERVET FKL; PANDERS AK; SZABÓ BG. Protocol for the prevention and treatment of oral sequelae resulting from head and neck radiation therapy. *Cancer* 1992; 70(8):2171-2180.

JOHNSON DA. Efeitos da dieta e da nutrição sobre a composição da saliva. In: BOWEN WH, TABAK LA, editors. *Cariologia para a década de 90*. São Paulo: Santos, 1995:367-381.

JORKJEND L; JOHANSSON A; JOHANSSON AK; BERGENHOLTZ A. Periodontitis, caries and salivary factors in Sjögren's syndrome patients compared to sex- and age- matched controls. *Journal of Oral Rehabilitation* 2003; 30:369-378.

KAMEL UF; MADDISON P; WHITAKER R. Impact of primary Sjögren's syndrome on smell and taste: effect on quality of life. *Rheumatology* 2009; 48: 1512-1514.

KIVITY S; ARANGO MT; EHRENFELD M; TEHORI O; SHOENFELD Y; ANAYA J-M; AGMON-LEVIN N. Infection and autoimmunity in Sjögren's syndrome: a clinical study and comprehensive review. *Journal of Autoimmunity* 2014; 51:17-22.

KOTZER RD; LAWRENCE HP; CLOVIS JB; MATTHEWS DC. Oral health-related quality of life in an aging Canadian population. *Health and Quality of Life Outcomes* 2012; 10:50.

KURU B; MCCULLOUGH MJ; YILMAZ S; PORTER SR. Clinical and microbiological studies of periodontal disease in Sjögren's syndrome patients. *J Clin Periodontal* 2002; 29:92-102.

LASH AA. Sjögren's syndrome: Pathogenesis, diagnosis and treatment. *The Nurse Practitioner* 2001; 26(8):50-58.

LEVINE RS. Saliva: 1.The nature of saliva. *Dental Update* 1989:102-106.

LIE MA; MYINT MM; SCHENCK K; TIMMERMAN MF; VAN DER VELDEN U; VAN DER WEIJDEN GA; LOOS BG. Parotid salivary S-IgA antibodies during experimental gingivitis in smokers and non-smokers. *J Periodont Res* 2002; 37:86-92.

LOOSTRÖM H; ÅKERMAN S; ERICSON D; TOBIN G; GÖTRICK B. Tramadol-induced oral dryness and pilocarpine treatment: Effects on total protein and IgA. Archives of oral biology 2011; 56:395-400.

LÓPEZ-JORNET P; CAMACHO-ALONSO F. Quality of life in patients with Sjögren's syndrome and sicca complex. Journal of Oral Rehabilitation 2008; 35: 875-881.

MALAMUD D. Saliva as a diagnostic fluid. Dent Clin N Am 2011; 55: 159-178.

MANDEL ID. The functions of saliva. J Dent Res 1987;66(Spec Iss):623-627.

MANDEL ID. The role of saliva in maintaining oral homeostasis. JADA 1989;119:298-304.

MANDEL ID; BAURMASH H. Sialochemistry in Sjögren's syndrome. Oral Surg. 1976; 41(2): 182-187.

MARGAIX-MUÑOZ M; BAGÁN JV; POVEDA R; JIMÉNEZ Y; SARRIÓN G. Sjögren's syndrome of the oral cavity. Review and update. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2009 Jul; 14(7):E325-30.

MÁRTON K; BOROS I; VARGA G; ZELLES T; FEJÉRDY P; ZEHER M; NAGY G. Evaluation of palatal saliva flow rate and oral manifestations in patients with Sjögren's syndrome. Oral Diseases 2006; 12:480-486.

MATA ADSP; DA SILVA MARQUES DN; FREITAS FMF; DE ALMEIDA RATO AMARAL JP; TRINDADE RTVMR, BARCELOS FAD; VAZ PATTO JM. Translation, validation, and construct reliability of a portuguese version of the xerostomia inventory. Oral Diseases 2012; 18:293-298.

MATHEWS SA; KURIEN BT; SCOFIELD RH. Oral manifestations of Sjögren's syndrome. Journal of Dental Research 2008; 87(4):308-318.

MCMILLAN AS; LEUNG KCM; LEUNG WK; WONG MCM; LAU CS; MOK TMY. Impact of Sjögren's syndrome on oral health-related quality of life in southern Chinese. *Journal of Oral Rehabilitation* 2004; 31:653-659.

MEIJER JM; MEINERS PM; SLATER JJRH; SPIJKERVET FKL; KALLENBERG CGM; VISSINK A; BOOTSMA H. Health-related quality of life, employment and disability in patients with Sjögren's syndrome. *Rheumatology* 2009; 48: 1077-1082.

MESE H; MATSUO R. Salivary secretion, taste and hyposalivation. *Journal of Oral Rehabilitation* 2007;34:711-723.

MOUTSOPOULOS HM. Sjögren's syndrome: a forty-year scientific journey. *Journal of Autoimmunity* 2014; 51: 1-9.

NAHIR AM; SZARGEL R; SCHARF J; BEN-ARYEH H; LAUFER D; SCHARF Y. Chemical analysis of whole saliva in Sjögren's syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1987; 46:654-657.

NAVAZESH M; CHRISTENSEN CM. A comparison of whole mouth resting and stimulated salivary measurement procedures. *J Dent Res* 1982; 61(10):1158-1162.

NIKOLOV NP; ILLEI GG. Pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21:465-470.

OHYAMA K; MORIYAMA M; HAYASHIDA J-N; TANAKA A; MAEHARA T; IEDA S; FURUKAWA S; OHTA M; IMABAYASHI Y; NAKAMURA S. Saliva as a potential tool for diagnosis of dry mouth including Sjögren's syndrome. *Oral Diseases* 2014; doi:10.1111/odi.12252.

OLIVEIRA BH; NADANOVSKY P. Psychometric properties of the Brazilian version of the oral health impact profile-short form. *Community Dent Oral Epidemiol* 2005; 33:307-314.

PEDERSEN AML; BARDOW A; NAUNTOFTE B. Salivary changes and dental caries as potential oral markers of autoimmune salivary gland dysfunction in primary Sjögren's syndrome. *BMC Clinical Pathology* 2005; 5:4.

PEDERSEN AM; REIBEL J; NORDGARDEN H; BERGEM HO; JENSEN JL; NAUNTOFTE B. Primary Sjogren's syndrome: salivary gland function and clinical oral findings. *Oral Diseases* 1999; 5:128-138

PETTI S; HAUSEN HW. Caries prediction by multiple salivary Mutans Streptococcal counts in caries-free children with different levels of fluoride exposure, oral hygiene and sucrose intake. *Caries Res* 2000; 34:380-387.

PELUSO G; SANTIS MD; INZITARI R; FANALI C; CABRAS T; MESSANA I; CASTAGNOLA M; FERRACCIOLI GF. Proteomic study of salivary peptides and proteins in patients with Sjögren's syndrome before and after pilocarpine treatment. *Arthritis & Rheumatism* 2007; 56(7):2216-2222.

PINKSTAFF CA. The cytology of salivary glands. *International review of cytology* 1980; 63:141-261.

RHODUS N; DAHMER L; LINDEMANN K; RUDNEY J; MATHUR A; BEREUTER J. s-IgA and cytokine levels in whole saliva of Sjögren's syndrome patients before and after oral pilocarpine hydrochloride administration: a pilot study. *Clin Oral Invest* 1998; 2: 191-196.

RYU OH; ATKINSON JC; HOEHN GT; ILLEI GG; HART TC. Identification of parotid salivary biomarkers in Sjögren's syndrome by surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry and two-dimensional difference gel electrophoresis. *Rheumatology* 2006; 45:1077-1086.

SB BRASIL 2010. Pesquisa Nacional de Saúde Bucal: resultados principais. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2012. 116p.

SELMI C; MERONI PL; GERSHWIN ME. Primary biliary cirrhosis and Sjögren's syndrome: Autoimmune epithelitis. *Journal of Autoimmunity* 2012; 39: 34-42.

SHIBOSKI SC; SHIBOSKI CH; CRISWELL LA; BAER AN; CHALLACOMBE S; LANFRANCHI H; SCHIØDT M; UMEHARA H; VIVINO F; ZHAO Y; DONG Y; GREENSPAN D; HEIDENREICH AM; HELIN P; KIRKHAM B; KITAGAWA K; LARKIN G; LI M; LIETMAN T; LINDEGAARD J; MCNAMARA N; SACK K; SHIRLAW P; SUGAI S; VOLLENWEIDER C; WHITCHER J; WU A; ZHANG W; ZHANG S; GREENSPAN JS; DANIELS TE. American College of Rheumatology Classification Criteria for Sjögren's Syndrome: A data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 475-487.

SHIP JA; FOX PC; BAUM BJ. How much saliva is enough? 'Normal' function defined. *JADA* 1991;122:63-6.

SISTIG S; BORAS VV; LUKAČ J; KUSIĆ Z. Salivary IgA and IgG subclasses in oral mucosal diseases. *Oral Diseases* 2002; 8:282-286.

SOTO-ROJAS AE; KRAUS A. The oral side of sjögren syndrome: diagnosis and treatment. *Archives of Medical Research* 2002;33:95-106.

SOTO-ROJAS AE; VILLA AR; SIFUENTES-OSORNIO J; ALÁRCON-SEGOVIA D; KRAUS A. Oral manifestations in patients with Sjögren's syndrome. *The journal of Rheumatology* 1998; 25(5):906-910.

STEWART CM; BERG KM; CHA S; REEVES WH. Salivary dysfunction and quality of life in Sjögren syndrome. A critical oral-systemic connection. *JADA* 2008; 139(3):291-299.

STUCHELL RN; MANDEL ID; BAURMASH H. Clinical utilization of sialochemistry in Sjögren's syndrome. *Journal of Oral Pathology* 1984; 13:303-309.

TALAL N; ASOFSKY R; LIGHTBODY P. Immunoglobulin synthesis by salivary gland lymphoid cells in Sjögren's syndrome. *The journal of clinical investigation* 1970; 49: 49-54.

TENOVUO JO. *Human saliva: Clinical chemistry and microbiology*. V.1 Boca Raton, CRC Press, 1989a.

TENOVUO JO. *Human saliva: Clinical chemistry and microbiology*. V.2 Boca Raton, CRC Press, 1989b.

TENOVUO JO. Salivary parameters of relevance for assessing caries activity in individuals and populations. *Community Dent Oral Epidemiol* 1997; 25:82-86.

THOMSOM WM; BAAT C; ENOKI K; LING GY. Shortening the xerostomia inventory. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011; 112:322-327.

TINCANI A; ANDREOLI L; CAVAZZANA I; DORIA A; FAVERO M; FENINI MG; FRANCESCHINI F; LOJACONO A; NASCIMBENI G; SANTORO A; SEMERARO F; TONIATI P; SHOENFELD Y. Novel aspects of Sjögren's syndrome in 2012. *BMC Medicine* 2013; 11:93.

TISHLER M; YARON I; SHIRAZI I; YARON M. Saliva: An additional diagnostic tool in Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 27(3): 173-179.

TUCKER AS. Salivary gland development. *Seminars in cell & Developmental Biology* 2007; 18:237-244.

VITALI C; BOMBARDIERI S; JONSSON R; MOUTSOPOULOS HM; ALEXANDER EL; CARSONS SE; DANIELS TE; FOX PC; FOX RI; KASSAN SS; PILLEMER SR; TALAL N; WEISMAN MH; EUROPEAN STUDY GROUP ON CLASSIFICATION CRITERIA FOR SJOGREN'S SYNDROME. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:554-558.

YACOUB YI; ROSTOM S; LAATIRIS A; HAJJAJ-HASSOUNI N. Primary Sjögren's syndrome in Moroccan patients: characteristics, fatigue and quality of life. *Rheumatol Int* 2012; 32:2637-2643.

YURTSEVEN N; GÖKALP S. Oral sugar clearance and other caries-related factors of stimulated whole saliva in patients with secondary Sjögren syndrome. *Quintessence Int* 2007; 38(3):172e151-157.

Anexo 1 – Aprovação do projeto de pesquisa pelo CEP

Anexo 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

VOCÊ ESTÁ SENDO CONVIDADO A PARTICIPAR da pesquisa intitulada Avaliação de Biomarcadores salivares em pacientes com Síndrome de Sjögren Secundária. A Síndrome de Sjögren é uma doença caracterizada, principalmente, pela destruição das glândulas salivares e das glândulas lacrimais. O paciente com diminuição da saliva e da lágrima sente sua boca seca e seus olhos secos. Essa diminuição da saliva pode causar rachaduras e ressecamento nos lábios e feridas nas bochechas e na língua. A saliva é de especial importância para o controle da doença cárie e quando há deficiência na produção de saliva ocorre um aumento das lesões de cárie.

Por esse motivo, decidiu-se fazer uma pesquisa para avaliar a quantidade e a qualidade da saliva de pacientes com Síndrome de Sjögren e dessa maneira identificar proteínas salivares que facilitem o diagnóstico e o tratamento da Síndrome de Sjögren.

A análise das proteínas da saliva é um procedimento simples e não apresenta qualquer risco para os pacientes. Primeiramente, o paciente será agendado para uma consulta no ambulatório de Odontologia do Hospital Universitário de Brasília. Durante essa consulta o paciente será submetido a um exame odontológico de rotina, responderá a um questionário sobre a sensação de secura da boca e por fim, será coletada uma amostra de saliva. O paciente poderá recusar-se a responder questões que considere constrangedoras durante a aplicação do questionário. Para a coleta de saliva o paciente deverá mascar uma goma de chiclete sem gosto e sem cheiro por cinco minutos e deverá cuspir toda a saliva produzida em um recipiente próprio. A saliva coletada será transportada para o laboratório, analisada e descartada. Essa coleta é rápida e não causa nenhum desconforto aos pacientes.

A análise das proteínas da saliva pode ser prejudicada se os pacientes se alimentarem ou beberem, mesmo água, no período anterior à coleta. Por isso, pede-se ao paciente que faça jejum por 1 hora e suspenda qualquer medida de higiene da boca no dia da consulta.

Poderão também ser utilizados resultados de exames, dados clínicos e informações concernentes à Síndrome de Sjögren contidos nos prontuários médicos dos pacientes.

Aos pacientes não incidirão quaisquer custos ou gastos. Todos os pacientes abrirão prontuário odontológico e receberão tratamento dentário, dentro dos limites do serviço.

A qualquer tempo, durante o curso da pesquisa, você poderá pedir quaisquer outras informações ou ainda retirar o consentimento em qualquer fase, e saiba que mesmo recusando-se a continuar na pesquisa, não será penalizado, nem perderá os benefícios oferecidos.

Todas as fotografias, imagens e resultados de exames ou quaisquer outras informações concorrentes à pesquisa, assegurado o sigilo do paciente, constituem propriedade da pesquisadora, que terá pleno direito de retenção, uso para fins de ensino e de divulgação em jornais e revistas científicas do país ou estrangeiro, respeitando os respectivos códigos de ética.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido encontra-se redigido em duas vias, sendo uma do paciente e outra da pesquisadora. Qualquer dúvida, favor contatar a pesquisadora responsável Flávia Marques Borba Modesto no telefone (61)3435-3791 ou ainda o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília no telefone (61)3107-1947.

Brasília, ____/____/____.

Sujeito da Pesquisa

Flávia Marques Borba Modesto
Pesquisadora Responsável

Anexo 3 – Questionário aplicado a todos os sujeitos do estudo.

IDENTIFICAÇÃO:

1. Nome:
2. Código saliva:
3. Prontuário odontológico:
4. Registro geral:
5. Idade:
6. Sexo: 0(M) 1(F)
7. Endereço:
8. Cidade/Estado:
9. Telefones:
10. Atual ocupação: (1)Trabalhando (2)Licença médica (3)Aposentado
(4)Outros: _____

CARACTERIZAÇÃO SOCIOECONÔMICA DA FAMÍLIA:

11. Quantas pessoas moram com você na sua casa? ()
(marcar 99 para "não sabe/não respondeu")
12. Na sua casa, quantos cômodos permanentes têm para dormir? ()
(marcar 99 para "não sabe/não respondeu")
13. Sua casa é: (1)Própria (2)Própria em aquisição (3)Alugada (4)Cedida (5)Outros
14. Quantos bens têm em sua residência? ()
(considerar como bens: televisão, geladeira, aparelho de som, micro-ondas, telefone fixo, telefone celular, máquina de lavar roupa, máquina de lavar louça, computador, e número de carros. Varia de 0 a 11 bens. Marcar 99 para "não sabe/não respondeu")
15. No mês passado, quanto receberam, em reais, juntas, todas as pessoas que moram na sua casa incluindo salários, bolsa família, pensão, aluguel, aposentadoria ou outros rendimentos? (1)Até 250 (2)De 251 a 500 (3)De 501 a 1.500 (4)De 1.501 a 2.500 (5)De 2.501 a 4.500 (6)De 4.501 a 9.500 (7)Mais de 9.500 (9)Não sabe/não respondeu

ESCOLARIDADE, MORBIDADE BUCAL REFERIDA E USO DE SERVIÇOS:

16. Até que série você estudou? _____
(Fazer a conversão e anotar o total de anos estudados sem reprovação. Marcar 99 para "não sabe/não respondeu")
17. Você acha que necessita de tratamento dentário atualmente? (0)Não (1)Sim
(9)Não sabe/Não respondeu
18. Nos últimos 6 meses você teve dor de dente? (0)Não (1)Sim (8)Não se aplica
(9)Não sabe/Não respondeu
19. Aponte na escala o quanto foi esta dor 1(um) significa muito pouca dor e 5 (cinco) uma dor muito forte (mostrar a escala no anexo do manual)

20. Alguma vez na vida você já foi ao consultório do dentista? (0)Não (1)Sim
(9)Não sabe/Não respondeu
21. Quando você consultou o dentista pela última vez?(1)Menos de um ano (2)Um a dois anos (3)Três anos ou mais (8)Não se aplica (9)Não sabe/não respondeu
22. Onde foi sua última consulta?(1)Serviço público (2)Serviço particular (3)Plano de saúde ou convênios (4)Outros (8)Não se aplica (9)Não sabe/não respondeu
23. Qual o motivo da sua última consulta? (1)Revisão, prevenção ou check-up (2)Dor (3)Extração (4)Tratamento (5)Outros (8)Não se aplica (9)Não sabe/não respondeu
24. O que você achou do tratamento na última consulta?(1)Muito bom (2)Bom (3)Regular (4)Ruim (5)Muito Ruim (8)Não se aplica (9)Não sabe/Não respondeu

HISTÓRIA MÉDICA:

25. Você fuma? (0)Não (1)Sim, ocasionalmente (1)Sim, diariamente
26. Há quanto tempo você sabe que tem Sjögren? ()
(registrar duração da doença em anos)
27. Quanto tempo se passou desde o primeiro sintoma até o diagnóstico definitivo? ()
(registrar tempo em anos)
28. Medicamentos em uso:
- (1)Corticóides: _____
- (2)Hidroxicloroquina: _____
- (3)Imunossupressor: _____
- (4)Pilocarpina/Cevimelina: _____
- (5)Colírio: _____
- (6)Antidepressivos: _____
- (7)Outros, quais: _____
- _____
- _____
- _____
- _____
- _____
- _____
- _____
29. Perdeu algum dente depois do diagnóstico? (0)Não (1)Sim
30. Se sim, quantos? ()
31. Apresenta outras doenças? (0)Não (1)Sim
32. Se sim, quais?
- _____
- _____
- _____
- _____
33. Classificação de Sjögren: (0) Controle (1)Primária (2)Secundária

HÁBITOS DE HIGIENE BUCAL:

34. Quantas vezes por dia você escova os dentes? (0)1x ao dia (1)2x ou mais (9)Não sabe/Não respondeu
35. Quantas vezes você passa fio dental por dia? (0)Não passo (1)Passo às vezes (2)Passo diariamente (9)Não sabe/Não respondeu
36. Faz uso de soluções para bochecho? (0)Não (1)Sim (9)Não sabe/Não respondeu
37. Se sim, qual? _____
38. Com que frequência? (1)Às vezes (2)1x ao dia (3)2x ou mais ao dia
39. Faz uso de chicletes para maior conforto? (0)Não (1)Sim, chicletes sem açúcar (2)Sim, chicletes com açúcar
40. Se sim, com que frequência? (1)Às vezes (2)1x ao dia (3)2x ou mais ao dia

Anexo 5 – Questionário para mensuração do grau de xerostomia

Nome: _____ Sexo: (1) Feminino (2) Masculino

Indique a resposta que melhor descreve a frequência dos seus sintomas nas quatro últimas semanas:	Nunca	Quase nunca	Ocasionalmente	Com relativa frequência	Com frequência
1. Bebo um pouco de líquido para me ajudar a engolir os alimentos	()	()	()	()	()
2. Sinto a boca seca durante as refeições	()	()	()	()	()
3. Levanto-me de noite para beber	()	()	()	()	()
4. Sinto a boca seca	()	()	()	()	()
5. Tenho dificuldade em comer alimentos secos	()	()	()	()	()
6. Chupo balas ou pastilhas para tosse para aliviar a secura da boca	()	()	()	()	()
7. Tenho dificuldade em engolir certos alimentos	()	()	()	()	()
8. Sinto a pele do rosto seca	()	()	()	()	()
9. Sinto os olhos secos	()	()	()	()	()
10. Sinto os lábios secos	()	()	()	()	()
11. Sinto o interior do nariz seco	()	()	()	()	()

Anexo 6 – Questionário sobre o impacto da saúde bucal na qualidade de vida (OHIP-14)

Nome: _____

Nos últimos 12 meses, por causa de problemas com sua boca, seus dentes ou dentadura:	Nunca	Raramente	Às vezes	Repetidamente	Sempre
1. Você teve problemas para falar alguma palavra?	()	()	()	()	()
2. Você sentiu que o sabor dos alimentos tem piorado?	()	()	()	()	()
3. Você sentiu dores em sua boca ou nos seus dentes?	()	()	()	()	()
4. Você se sentiu incomodada ao comer algum alimento?	()	()	()	()	()
5. Você ficou preocupada?	()	()	()	()	()
6. Você se sentiu estressada?	()	()	()	()	()
7. Sua alimentação ficou prejudicada?	()	()	()	()	()
8. Você teve que parar suas refeições?	()	()	()	()	()
9. Você encontrou dificuldade para relaxar?	()	()	()	()	()
10. Você se sentiu envergonhada?	()	()	()	()	()
11. Você ficou irritada com outras pessoas?	()	()	()	()	()
12. Você teve dificuldade para realizar suas tarefas diárias?	()	()	()	()	()
13. Você sentiu que a vida, em geral, ficou pior?	()	()	()	()	()
14. Você ficou totalmente incapaz de fazer suas atividades diárias?	()	()	()	()	()

Anexo 7 – FICHA DE EXAME CLÍNICO DA MUCOSA BUCAL: GRAU DE HIPOSSALIVAÇÃO

NOME: _____ SEXO: ____ IDADE: ____ EXAME: ____/____/____

1. Aparência da mucosa bucal: 0-Normal; 1-Seca; 2-Seca e fissurada.
2. Aparência da língua: 0- Normal; 1- Seca; 2-Seca e careca (atrófica); 3- Seca e careca (atrófica) com fissuras; 4- Saburrosa; 5-pilosa com fissuras.
3. Aspecto da saliva: 0-Normal (Aquosa/Fina); 1- Viscosa/Pegajosa (Grossa); 2- Espumante em fundo de saco.
4. Presença clínica de sinais de candidíase: 0-Nenhum sinal; 1-Queilite angular; 2-Lesões eritematosas; 3-Placas brancas removíveis (pseudo-membranosa).