

Imunoglobulina intravenosa e Síndrome de Sjögren

Intravenous immunoglobulin and Sjögren Syndrome

Marisa Neves^{*}, Henrique Martins^{**}, JF Lourenço^{***}, Mascarenhas Araújo[§]

Resumo

A síndrome de Sjögren (SS) é uma patologia auto-imune com incidência e prevalência importantes, manifestações clínicas variadas e critérios diagnósticos bem definidos. Áreas como os seus mecanismos fisiopatológicos e novas estratégias terapêuticas têm merecido atenção crescente. A imunoglobulina intravenosa (IgIV) está indicada para o tratamento de várias entidades nosológicas, sendo crescente a investigação acerca dos seus mecanismos de acção, nomeadamente sobre a actividade imunitária. O seu espectro de indicações terapêuticas continua altamente controverso mas tem vindo a expandir-se, sobretudo no âmbito da auto-imunidade. Existem apenas alguns casos descritos de utilização da IgIV no tratamento da SS, principalmente quando se apresenta com manifestações neurológicas.

Apresentamos uma revisão da indicação do uso da IgIV na SS, fazendo uma análise dos resultados de relatos de casos da sua utilização, entretanto publicados. A IgIV parece ser uma opção terapêutica a ter em conta na SS. Segundo o que se sabe, à data, será uma opção terapêutica, de segunda linha, para os casos com manifestações extraglandulares graves refractários à terapêutica convencional.

Palavras-chave: Síndrome de Sjögren, imunoglobulina intravenosa, neuropatia.

Abstract

Sjögren Syndrome (SS) is an auto-immune disorder with a high incidence and prevalence, variable clinical manifestations and well-defined diagnostic criteria. Increasing attention has been devoted to areas like its pathological mechanisms and the search for new therapeutic strategies. Intravenous immunoglobulin (IVIg) is indicated for many disorders, and investigation on its mechanisms of action has yielded some preliminary findings, especially on its effects on the immune activity. The spectrum for its therapeutic use, although very controversial, has been increasing, mainly in situations involving auto-immune processes. There are a few written cases on the use of IVIg in the SS's treatment, especially when neurological manifestations occur. In this paper we review the interest of using IVIg in SS, and analyze the published case reports of its use. We find that IVIg seems an important therapeutic option for many cases of SS. Accumulating data suggests a rational for its use as second line option in cases of extraglandular manifestations resistant to conventional treatment.

Key words: Sjögren Syndrome, Intravenous Immunoglobuline, neuropathy.

Introdução

A síndrome de Sjögren (SS) é uma doença crónica auto-imune caracterizada por disfunção das glândulas exócrinas, associada a xerostomia e xeroftalmia. Frequentemente, acompanha-se também de manifestações sistémicas extraglandulares. Pode ocorrer

de forma isolada (SS primária) ou associada a outras doenças auto-imunes (SS secundária).^{1,2} Os mecanismos fisiopatológicos estão ainda pouco esclarecidos sendo constante alvo de estudo, o que possibilita entender novas opções terapêuticas.³ Uma destas é a imunoglobulina intravenosa (IgIV) havendo, à data, apenas relatos da sua utilização em casos clínicos. Em 2007, Thanou-Stavrak A e James J, numa revisão sobre tratamento de SS primária, referem a sua utilização em algumas manifestações clínicas.³ Os custos associados a esta opção terapêutica são ainda muito elevados,⁴ o que torna mais pertinente uma apreciação criteriosa das suas indicações, num contexto de eventual incerteza em relação aos resultados alcançáveis.

Este artigo pretende, assim, rever o papel da IgIV como instrumento terapêutico na SS. Foram analisados relatos de casos publicados até à data e a literatura que discute as indicações do seu uso. Pretende-se,

*Aluna do Sexto Ano Profissionalizante da Faculdade de Medicina de Lisboa

**Interno do Internato Complementar de Medicina Interna

***Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna

§Director de Serviço

Serviço de Medicina I do Hospital Fernando Fonseca

Recebido para publicação a 24.07.08

Aceite para publicação a 30.06.09

ainda, dar a conhecer os mecanismos de acção, que começam a ser mais extensivamente estudados, a posologia recomendada e o perfil de segurança.

A síndrome de Sjögren

A SS é mais comum entre as mulheres.^{1,2} A SS primária tem dois picos de incidência: entre os 20 e os 30 anos de idade e na sexta década de vida.⁵ A incidência da SS primária na população geral varia entre 1:100 a 1:1000 e a sua prevalência está estimada entre os 0.1 e os 0.6%.³ A SS secundária está presente em 30% dos doentes com doenças auto-imunes.²

Os mecanismos fisiopatológicos da SS estão longe de estar completamente esclarecidos. Pensa-se que têm origem multifactorial, havendo factores ambientais que modulam indivíduos geneticamente predispostos. A SS caracteriza-se por infiltração linfocitária das glândulas exócrinas e hiper-reatividade dos linfócitos B generalizada.^{1,2} Um modelo explicativo sugere que um factor inicial (por exemplo uma infecção viral) poderá provocar morte celular e expressão da proteína SS-A na superfície das células glandulares, por interacção com o RNA das células apoptóticas. Seriam produzidas citocinas e haveria migração de linfócitos e células dendríticas para o tecido glandular, com produção de anticorpos anti-proteína SS-A. Imunocomplexos formados pela sua ligação a ribonucleoproteínas ligar-se-iam a receptores Fc das células dendríticas. A perpetuação do processo inflamatório local condicionaria destruição do tecido glandular com compromisso da secreção. Os indivíduos geneticamente predispostos parecem ser aqueles com HLA-DR3.⁵

A SS manifesta-se de forma pleiomórfica com progressão habitualmente lenta. Se, por um lado, pode existir apenas exocrinopatia auto-imune limitada, sendo mais comuns as manifestações de xerofthalmia e xerostomia, por outro pode surgir doença sistémica grave com manifestações multiorgânicas.⁶ A vasculite sistémica é considerada a principal causa de morte em doentes com SS primária, através do envolvimento do sistema nervoso central (SNC) ou condicionando perfuração gastrointestinal.⁶ Entre as diversas manifestações clínicas destacam-se as neurológicas e hematológicas. Quando o SNC é atingido, podem surgir quadros neurológicos e/ou psiquiátricos. Pensa-se que este compromisso possa estar relacionado com lesão por mecanismos imunológicos directos, processos de vasculite⁷ ou ambos. O envolvimento

do sistema nervoso periférico (SNP) ocorre em cerca de um quarto dos doentes, manifestando-se maioritariamente como neuropatia sensorial periférica. Mais raramente, podem ocorrer alterações do sistema nervoso autónomo (SNA).^{7,8}

As complicações hematológicas mais frequentes incluem: citopenias, hemólise, alterações medulares e linfoproliferação. Alterações como o aumento da velocidade sedimentação eritrocitária ou hipergamaglobulinemia têm também sido associadas à SS.^{6,9} O processo linfoproliferativo mais comum é o linfoma não Hodgkin de células B, com incidência de 1-10%⁶, localizando-se, na maioria dos casos, nas glândulas salivares e em outros tecidos linfóides associados à mucosa (MALT).¹⁰

Para além das já referidas, há um conjunto de outras manifestações extraglandulares.⁸ Estas podem ser divididas em periepiteliais e extraepiteliais. Os doentes com lesões predominantemente periepiteliais, como nefrite intersticial, doença hepática ou doença pulmonar, têm geralmente uma evolução menos grave. O envolvimento extraepitelial, como no caso de glomerulonefrite, polineuropatia, púrpura e vasculite, em conjunto com o linfoma, está associado a um pior prognóstico.⁶

Diagnóstico da Síndrome de Sjögren

Os critérios de classificação foram desenvolvidos e validados, entre 1989 e 1996, pelo *American-European Consensus Group on Classification Criteria for SS*, e amplamente aceites (*Quadro I*).¹¹ Dada a sua elevada sensibilidade e especificidade, são utilizados como critérios de diagnóstico, tanto da SS primária como da SS secundária. A SS primária ocorre em doentes sem doença potencialmente associada e pode ser definida de duas maneiras: pela presença de quaisquer 4 dos 6 items que constam no *Quadro I*, desde que o item IV ou VI sejam positivos, ou pela presença de quaisquer 3 dos 4 items de critérios objectivos (III, IV, V, VI). A SS secundária ocorre em doentes com uma doença potencialmente associada (por exemplo, outra doença do tecido conjuntivo), sendo diagnosticada pela presença do item I ou II em adição a quaisquer 2 entre os items III, IV e V.

Para o diagnóstico de SS há ainda que excluir as seguintes condições: história de radioterapia na cabeça e pescoço, hepatite C, síndrome da imunodeficiência humana adquirida (SIDA), linfoma pré-existente, sarcoidose, doença do enxerto versus hospedeiro e

QUADRO I

Critérios de Classificação (American-European Consensus Group¹¹)**I. Sintomas oculares: ≥ 1 dos seguintes:**

1. Secura dos olhos incômoda e persistente diária >3 meses.
2. Sensação recorrente de areia ou queimadura nos olhos.
3. Substitutos de lágrimas >3 vezes/dia.

II. Sintomas orais: ≥ 1 dos seguintes:

1. Sensação diária de boca seca >3 meses.
3. Tumefacção das glândulas salivares (recorrente ou persistente) na idade adulta.
3. Ingestão frequente de líquidos para ajudar a deglutir alimentos secos

III. Sinais oculares: resultado positivo ≥ 2 testes seguintes:

1. Teste I de Schirmer, realizado sem anestesia (≤ 5mm em 5 minutos)
2. Score com rosa Bengala ou Score com outro corante ocular (≥ 4 segundo o score de van Bijsterveld)

IV. Histopatologia: sialoadenite linfocítica focal nas glândulas salivares menores (obtidas a partir de mucosa de aparência normal), avaliadas por um histopatologista experiente, com um score focal ≥ 1, definido como um número de focos linfocíticos (que estão adjacentes a ácinos mucosos de aparência normal e contêm mais de 50 linfócitos) por 4mm² de tecido glandular.**V. Envolvimento das glândulas salivares: evidência objectiva do seu envolvimento definido por um resultado positivo em ≥ 1 dos seguintes testes de diagnóstico:**

1. Fluxo salivar total não-estimulado (≤ 1.5ml em 15 minutos)
2. Sialografia das parótidas mostrando sialectasias difusas, sem evidência de obstrução dos ductos principais
3. Cintigrafia salivar mostrando captação atrasada, concentração reduzida e/ou excreção atrasada.

VI. Anticorpos: presença no soro de anticorpos contra antígeno Ro(SS-A) e/ou antígeno La(SS-B).

uso de drogas anticolinérgicas (durante pelo menos quatro vezes a semi-vida da droga).¹¹

Tratamento de Síndrome de Sjögren

O tratamento da SS primária varia desde medidas locais (por exemplo: atmosfera húmida, lágrima artificial) para deficiências exócrinas, drogas imunomoduladoras na doença grave com envolvimento multiorgânico, até terapêutica oncológica direccionada para linfoma⁶. O tratamento da SS secundária inclui, para além destas, as medidas necessárias ao controlo da patologia primária.¹²

Tratamento convencional das manifestações sistémicas

Os corticosteróides são a primeira escolha para o tratamento da maioria das manifestações sistémicas. São usados, por exemplo, no tratamento da artrite e das manifestações cutâneas e constitucionais graves, bem como de citopenias, isoladamente ou em associação a outros imunossupressores. Além dos seus efeitos

secundários mais habituais, provocam, adicionalmente, evolução acelerada da doença periodontal e candidíase oral⁶. Os corticosteróides são tratamento de primeira linha nas manifestações neurológicas. Em segunda linha existe a opção de uso de imunossupressores não-esteróides e há ainda opções terapêuticas adicionais, como a ciclofosfamida, a azatioprina, a hidroxiclороquina ou o metotrexato.^{5,6}

A hidroxiclороquina tem sido usada com sucesso no tratamento de sintomas constitucionais e musculoesqueléticos, bem como de lesões cutâneas não vasculíticas.^{2,5}

O metotrexato é também usado em casos de poliartrite.^{2,6}

A ciclofosfamida é uma opção terapêutica que pode ser útil na glomerulonefrite⁶.

Relativamente às manifestações sistémicas da SS, ainda não existe consenso acerca do momento ideal para iniciar terapia. Segundo Soliotis et al, entre os casos com manifestações neurológicas, aqueles que se apresentam com doença estável, auto-limitada, não

necessitam de qualquer intervenção, ao contrário dos casos de doença progressiva ou com sinais de actividade, em que se deve instituir tratamento agressivo.⁷

Terapêuticas não convencionais na SS

Há crescente interesse em novos agentes terapêuticos, podendo estes ser de uso bem conhecido, como a plasmáfereze, de uso menos divulgado, como rituximab, interferão- α e IgIV, ou estar em fase de estudo, como por exemplo a leflunomida que se encontra em estudo de fase 2.^{12,13}

A plasmáfereze é uma das opções usadas quando há agravamento dos sintomas neurológicos ou quando estes não respondem à terapêutica convencional obtendo-se um efeito mais precoce, antes do início do efeito dos imunossuppressores.⁶ É referida a plasmáfereze no tratamento de SS complicada por síndrome de hiperviscosidade, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica trombótica e glomerulonefrite que ocorre na gravidez.⁶

O rituximab tem sido utilizado em casos de linfoma não-Hodgkin associado à SS, havendo remissão ou estabilização do linfoma e melhoria dos sinais e sintomas da SS. Pode ser usado em monoterapia ou combinado a quimioterapia.^{6,14}

O interferão- α intramuscular tem demonstrado também benefício em casos de neuropatia sensoriomotora e sensorial atáxica. Tem também efeito sobre os sintomas de insuficiência exócrina, títulos de anticorpos e histologia das glândulas salivares.^{15,16,17}

A IgIV tem surgido como opção terapêutica promissora, parecendo importante fazer uma revisão acerca deste tema.

IgIV

A IgIV é um produto sanguíneo constituído por imunoglobulinas IgG, tendo sido usada pela primeira vez em doenças auto-imunes, no tratamento de crianças com púrpura trombocitopénica idiopática, em 1981¹⁸. Actualmente, é um imunomodulador utilizado em diversas doenças imunitárias e inflamatórias^{19,20}. Por exigir técnicas sofisticadas na sua obtenção, a sua utilização tem sido condicionada pelo elevado custo.

Mecanismo de acção

Os mecanismos de acção da IgIV ainda não são bem conhecidos. Parece existirem actualmente cinco mecanismos hipotéticos de acção. Um deles consiste na interacção com o receptor Fc e consequente inibição

da fagocitose macrofágica.²¹ Outro mecanismo de acção seria o aumento do metabolismo dos auto-anticorpos. A elevada quantidade de anticorpos administrados estimularia o sistema complemento do hospedeiro, levando a uma remoção aumentada dos primeiros.²²

A IgIV também pode regular a resposta imune, reagindo com receptores de membrana nas células T, células B e monócitos.²³

Por fim, ao nível do SNC, pensa-se que a IgIV pode ter também uma acção anti-inflamatória ao diminuir a capacidade das células T activadas capturarem a microglia, diminuindo os níveis de factor de necrose tumoral- α e de interleucina-10.²⁴ Ao nível do SNA, em indivíduos com doenças auto-imunes, a IgIV neutralizou a actividade anti-receptor muscarínico M3 *in vivo* e melhorou os sintomas vesicais e intestinais.²⁵

Nimmerjahn F e Ravetch JV demonstraram que a actividade anti-inflamatória da IgIV pode ser atribuída a uma glicofórmula minoritária de IgGs, o que explicaria a necessidade de altas doses de IgIV. Segundo esta hipótese, uma IgIV recombinante inteiramente composta por IgG hipersialada seria um potente agente anti-inflamatório para doenças auto-imunes.²⁶

Posologia

Independentemente do tipo de manifestações da SS a dose de 2g/Kg de peso corporal administrados em cinco dias consecutivos (400 mg por dia) é a mais consensual. A terapêutica poderá manter-se através da repetição deste ciclo a intervalos de 3 a 4 semanas, durante três a seis meses.¹⁹

Segurança

A maioria dos efeitos adversos é ligeira e transitória. Incluem, por ordem de frequência, cefaleia, febre, calafrios, fadiga, náuseas, diarreia, alterações da pressão arterial, taquicardia, reacções anafiláticas e alérgicas. Os efeitos adversos graves incluem insuficiência renal aguda, tromboembolismo e enfarte agudo do miocárdio.^{27,28} Katz U et al descrevem os factores de risco para a ocorrência destes efeitos e explicam a melhor forma de os tratar. Os factores de risco para o desenvolvimento de insuficiência renal aguda são a doença renal pré-existente, a pouca hidratação, idade superior a 65 anos, diabetes mellitus, hipertensão, hiperviscosidade e tratamento concomitante com outros fármacos nefrotóxicos. Os eventos tromboembólicos

QUADRO II

Casos clínicos

| Referência | Caso | Sexo/Idade (anos) | Manifestações extraglandulares |
|------------|------|--------------------------------------|---|
| 29 | 1 | M/67 | IRC; neuropatia sensorial periférica, disautonomia. |
| 30 | 2-6 | F/61 F/71 F/57 F/45 F/70 | Ataxia sensorial grave crónica com fraqueza muscular mínima. |
| 31 | 7 | F/35 | Ataxia sensorial grave com fraqueza muscular mínima. |
| 32 | 8-9 | F/62 M/69 | Polineuropatia sensorio-motora com ataxia marcada. |
| 33 | 10 | F/66 | Polineuropatia essencialmente sensorial, distal, crónica. |
| 34 | 11 | M/41 | Polineuropatia essencialmente sensorial, distal, crónica. |
| 35 | 12 | M/37 | Disautonomia. |
| 36 | 13 | F/70 | Polineuropatia periférica com ataxia proprioceptiva; disautonomia; epilepsia. |
| 37 | 14 | M/81 | Ataxia sensorial |
| 38 | 15 | M/39 | Artrite não erosiva (punhos, MCF, IFP, joelhos e tornozelos). |
| 39 | 16 | M/56 | Anemia e trombocitopenia por mielofibrose. |
| 9 | 17 | F/63 | Neutropenia; anemia hemolítica; trombocitopenia; poliartrite não-erosiva |

F: sexo feminino; M: sexo masculino; IRC: insuficiência renal crónica.

têm como principais factores de risco a aterosclerose, idade avançada, tromboembolismo prévio, imobilização, diabetes mellitus, hipertensão, dislipidemia, ou administração de uma dose elevada de IgIV a uma velocidade de infusão rápida. Os mesmos autores, para verificar a frequência de efeitos adversos, estudaram uma amostra de 56 doentes tratados com IgIV devido a diferentes condições auto-imunes, sendo que 36% sofreram efeitos adversos.²⁷

Para minimizar o risco de efeitos adversos deve haver uma selecção cuidadosa dos doentes, evitando administrar IgIV aos que tiverem múltiplos factores de risco, e a IgIV deve ser administrada lentamente (400mg/Kg/dia, em pelo menos oito horas, durante cinco dias). O pré-tratamento com analgésicos, anti-inflamatórios não esteróides, anti-histamínicos ou corticosteróides intravenosos, pode ser benéfico.²⁷

Efeitos adversos mais raros incluem meningite aséptica, neutropenia, anemia hemolítica auto-imune, reacções cutâneas (dermatite com descamação da pele nas palmas das mãos e plantas dos pés) e, muito raramente, artrite e pseudo-hiponatremia.²⁷

Uso da IgIV no SS

Algumas manifestações da SS têm sido abordadas com recurso à IgIV. Foi feita pesquisa bibliográfica, em motores de busca de referência, com os termos: SS, fisiopatologia, manifestações clínicas, tratamento, imunoglobulina intravenosa, indicações, mecanismo de acção e neuropatia e seguindo referências dos principais artigos encontrados. Tivemos acesso a 12 artigos descrevendo um total de 17 casos de utilização de IgIV no tratamento de SS. Tratava-se de doentes com SS diagnosticada ou provável, 14 deles com neuropatia periférica,²⁹⁻³⁷ um com artrite não erosiva,³⁸ um com alterações hematológicas³⁹ e outro com artrite não erosiva e alterações hematológicas.⁹ Nos casos de neuropatia periférica esta era sensorial ou predominantemente sensorial, sendo que 9 (em 14) apresentavam ataxia sensorial grave com comprometimento da marcha.³⁰⁻³⁴ Três dos 14 casos de neuropatia demonstravam ainda disautonomia.^{29,35,36}

No *Quadro II* apresenta-se a lista de casos clínicos revistos. Há igual número de homens e mulheres. A idade média nestes casos foi de 58 anos, com mínima

QUADRO III

Tratamento

| Caso | Tratamento convencional (TC) | | | IgIV | | | |
|------|---|---|-------------------------------------|---|---------------------------|---------------------|---------------|
| | Terapêutica | Dose | Duração | Dose | Duração | Sobreposição com TC | Tempo após TC |
| 1 | PSL oral | 10-20 mg/d | NE | 0,4 g/Kg/d | 5 d (3 ciclos) | Sempre | NA |
| 2 | PSL | NE | NE | 0,4 g/kg/d/5d cada 2S | NE | Não | NE |
| 3 | Nenhum | NE | NE | 0,4 g/kg/d/5d cada 2S | NE | Não | NE |
| 4 | PP/PSL | NE | NE | 0,4 g/kg/d/5d cada 2S | NE | Não | NE |
| 5 | PP/PSL | NE | NE | 0,4 g/kg/d/5d cada 2S | NE | Não | NE |
| 6 | PSL | NE | NE | 0,4 g/kg/d/5d cada 2S | NE | Não | NE |
| 7 | PSL | 60 mg/d | 5 M | 2 g/kg seguido de 1mg/kg/mês | 12 M | Não | NE |
| 8 | Nenhum | NA | NA | 2 g/kg/5d seguido de 0,4g/kg cada 3 S | NE | Não | NA |
| 9 | Nenhum | NA | NA | 2 g/kg/5d seguido de 0,4g/kg 1xsemana | NE | Não | NA |
| 10 | Analgésicos Prednisona | 60 mg/d | 6 M | 30 g/d 34 g/d | 5 d 5 d | 2 S | NE |
| 11 | Corticóides Metotrexato | NE | NE | 5 ciclos | | Não | NE |
| 12 | Prednisona Hidroxicloroquina Fludrocortisona | 0,5 mg/kg/d | 2 M | 400 mg/kg/d IgIV a cada 4 S 200 mg/kg/d cada 4 S | 5 d (3 M) 5 d (2 M) | Não | 2 M |
| 13 | PSL Azatioprina Metilprednisolona Ciclofosfamida | 1 mg/kg (desmame até 10 mg/d) 100 mg/d 500 mg/d 1g/curso | 18 M 10 M 5 d 2 cursos | 400 mg/kg/d | 5 d (2 cursos) | NE | NA |
| 14 | Nenhum | NA | NA | 400 mg/Kg/d | 5 d | Não | NA |
| 15 | AINE PSL | >30 mg/d | NE | 30g/d | Dias 1-4, 21-24 | Não | NE |
| 16 | EPO Corticóides | NE | NE | 2mg/Kg/2dias seguida de 3 ciclos a intervalos de 3 S | NE | Não | 1 ano |
| 17 | Corticóide oral | 2mg/kg/d | NE | 0,5 g/d | 5 d | Não | 15 d |

NA: não aplicável; NE: não especificado; PSL: prednisolona; PP: plasmáfereze; MCF: metacarpofalângicas; IFP: interfalângicas proximais; AINE: anti-inflamatórios não estróides; EPO: eritropoítina

de 35 e máxima de 81 anos. Para além das manifestações glandulares comuns a todos, o quadro II apresenta as manifestações extraglandulares. Em pesquisa

realizada no Índice das Revistas Médicas Portuguesas não foi encontrado qualquer caso descrito de utilização da IgIV na SS.

Esquema terapêutico

O tratamento convencional nos 17 casos (*Quadro III*) foi muito heterogêneo, desde 4 doentes que não fizeram tratamento convencional,^{30,32,37} a diferentes esquemas de corticoterapia quer isolada (3 casos)^{29,30} ou em combinação com outras e diversas opções (4 casos)^{34,35,36,39}. Na maioria dos casos a IgIV foi administrada em ciclos de 400mg/Kg/dia durante cinco dias consecutivos.^{29-32,35,36,37} No caso 17 foi administrada uma dose de 0,5 g/dia, também em cinco dias consecutivos.⁹ Os doentes dos casos 10 e 15 receberam doses mais elevadas (30 a 34 g/dia, em ciclos de cinco dias consecutivos).^{33,38}

Evolução clínica

De forma a facilitar a compreensão dos efeitos do tratamento com IgIV, podemos classificar os mesmos em boa resposta com efeito rápido (em até duas semanas) e/ou prolongado (durante, pelo menos, seis meses), em resposta intermédia (quando houve resposta favorável, não se verificando as condições anteriores) e em ausência de resposta (*Quadro IV*). Dos 17 casos, houve boa resposta em 15, salientando-se respostas rápidas e/ou duradouras. Dos casos em que havia registo do início de efeito, os casos 10 e 14 foram os que tiveram resposta mais rápida (em dois dias).^{33,37} Naqueles em que consta a duração do efeito, o caso 7 foi o que obteve melhoria clínica mais prolongada (durante cinco anos).³¹

Foi reportado apenas um caso com efeito secundário (caso 6), em que ocorreu neutropenia.³⁰ O caso 13³⁶ não teve sucesso, talvez por se tratar de um quadro bem mais complexo, com manifestações muito variadas. A IgIV teve melhor efeito quando usada em monoterapia, enquanto os resultados quando utilizada concomitantemente com

outras terapêuticas foram menos satisfatórios, nomeadamente no caso 1 (administração concomitante com prednisona e segundo ciclo de IgIV ineficaz)²⁹ e no caso 13 (administração concomitante com me-

QUADRO IV

Efeitos do tratamento com IgIV

| Caso | Efeitos sobre a doença (segundo os autores) | Comentário sobre a Resposta* |
|------|--|------------------------------|
| 1 | 1º ciclo: melhoria franca (excepto termografia) 2º ciclo sem efeito. 3º ciclo: melhoria clínica comparável ao 1º. | Boa |
| 2 | Evolução clínica favorável | Boa |
| 3 | Evolução clínica favorável | Boa |
| 4 | Evolução clínica favorável | Boa |
| 5 | Evolução clínica favorável | Boa |
| 6 | Melhoria subjectiva da estabilidade em pé, sem alterações objectivas, à excepção da forma de andar. | Boa |
| 7 | Deambulação independente. | Boa |
| 8 | Melhoria inequívoca dos sintomas neurológicos e melhoria franca da marcha e status funcional. | Boa |
| 9 | Melhoria dos sintomas neurológicos e de segura. | |
| 10 | Desaparecimento dos sintomas. | Boa |
| 11 | Melhoria dos sintomas e normalização dos estudos neurofisiológicos. | Intermédia |
| 12 | 1º ciclo: aumento da PA ortostática, que se manteve durante 3 semanas. Recorreram episódios de síncope e hipotensão ortostática após 5 A. 2º ciclo: melhoria clínica | Boa |
| 13* | Sem melhoria | Ausente |
| 14 | Melhoria clínica. | Boa |
| 15 | 1º ciclo: melhoria marcada da artrite e dos sintomas glandulares. Após 3 meses houve recorrência de artralguas moderadas. Ao 6º mês ocorreu artrite grave. 2º ciclo: alívio franco dos sintomas. | Boa |
| 16 | Elevação dos níveis de Hb e de plaquetas. | Boa |
| 17 | Subida da contagem de neutrófilos. | Boa |

Hb: hemoglobina; PA: pressão arterial; *segundo classificação apresentada em texto

tilprednisolona e ciclofosfamida).³⁶ Nos casos em que não foi usada terapia convencional previamente ao tratamento com IgIV (casos 8, 9 e 14)^{32,37} houve melhoria clínica acentuada, semelhante a outros que receberam aquela terapia.

Discussão

No conjunto de casos analisado, a distribuição dos géneros feminino e masculino não correspondeu à referida na literatura para a SS.^{1,2} O mesmo não se verificou com a distribuição de idades, uma vez que a média dos 17 casos vai ao encontro do segundo pico de incidência de SS.⁶ Ambos podem dever-se ao facto de se tratar de uma amostra de conveniência e não aleatória.

A IgIV parece apresentar bons resultados em doentes com SS associada a polineuropatia sensorial crónica debilitante, artrite não-erosiva incapacitante e anomalias hematológicas, tendo sido utilizada em altas doses. Nos poucos casos em que foram usadas doses superiores à recomendada não pareceu haver diferenças evidentes na evolução do quadro clínico, o que leva a pensar que doses mais elevadas do que a recomendada /comumente utilizada não parece trazerem vantagem adicional. A melhor resposta ao tratamento com IgIV em monoterapia e a ausência de vantagem com o uso prévio de tratamento convencional poderiam levar a pensar que esta poderá ser uma opção de primeira linha. No entanto, até à data, não existem indícios que permitam prever quais os doentes que irão ou não responder ao tratamento convencional. Deste modo, a IgIV parece ser uma opção terapêutica válida, principalmente nos casos de SS com manifestações extraglandulares refractárias à corticoterapia ou outras terapias convencionais. Embora se considere bem tolerada, há que considerar também os potenciais efeitos secundários, seleccionando os doentes que podem beneficiar do seu uso.

A boa resposta da maioria dos casos descritos, com melhoria da qualidade de vida dentro de pouco tempo e durante muito tempo após a sua administração, pode justificar o seu uso apesar do elevado custo económico. É de notar, contudo, que numa revisão recente sobre a utilização de IgIV, não é ainda mencionado o seu uso em doentes com SS¹⁹. Contudo, para avaliar os seus efeitos terapêuticos e segurança, emerge a necessidade de estudos prospectivos controlados com uma boa amostragem.

Conclusão

A SS é uma patologia auto-imune frequente, com manifestações variadas, das quais a polineuropatia, e as manifestações extraglandulares articulares e hematológicas têm vindo a ser tratadas com a imunoglobulina humana endovenosa com resultados promissores.

Há necessidade de estudos de coorte com critérios definidos e homogêneos para todos os doentes, de forma a ser possível tirar conclusões definitivas sobre o interesse da IgIV no tratamento da SS face ao seu elevado custo. Os baixos riscos associados confirmam-se na literatura fazendo com que pareça para já haver justificação no seu uso como terapêutica de segunda linha em situações de SS com manifestações extraglandulares refractárias à corticoterapia ou outras terapias convencionais. ■

Bibliografia

1. Goldman L, Ausiello D. Cecil Medicine. 23rd edition. Philadelphia: Saunders Elsevier 2008:2041-2045.
2. Fauci AS et al. Harrison's principals of internal medicine, 17th ed. New York McGraw-Hill 2008:2107-2109.
3. Thanou-Stavraki A, James JA. Primary Sjögren Syndrome: Current and Prospective Therapies. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 37(5):273-292.
4. Wiles CM et al. Intravenous immunoglobulin in neurological disease: a specialist review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:440-448.
5. Fox R. Sjögren's syndrome. *The Lancet* 2005;366(9482):321-331.
6. Casals MR, Carrasco AG, Salazar JR, Alén JC, Franco JF. *Enfermedades Autoinmunes sistémicas y reumatológicas*. Masson Paris 2005:84-101.
7. Soliotis FC, Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Central nervous system involvement in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:616-620.
8. Barendregt PJ et al. Involvement of the peripheral nervous system in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2001;60:876-881.
9. Coppo P et al. Primary Sjögren's syndrome associated agranulocytosis: a benign disorder? *Ann Rheum Dis* 2003; 62:476-478.
10. Royer B et al. Lymphomas in Patients With Sjögren's Syndrome Are Marginal Zone B-Cell Neoplasms, Arise in Diverse Extranodal and Nodal Sites, and Are Not Associated With Viruses. *Blood* 1997; 90(2):766-775.
11. Vitali C et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 554-558.
12. Srinivasan S, Slomovic AR. Sjögren syndrome. *Compr Ophthalmol Update* 2007; 8(4):205-212.
13. Woerkom JM et al. Safety and efficacy of leflunomide in primary Sjögren's syndrome: a phase two pilot study. *BMJ* 2007;66:1026-1032.
14. Furst D E et al. Updated consensus statement on biological agents for the statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007. *Ann Rheum Dis* 2007;66:2-22.
15. Yamada S, Mori K, Matsuo K, Inukai A, Kawagashira Y, Sobue G. Interferon alfa treatment for Sjögren's syndrome associated neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:576-578.
16. Cummins MJ, Papas A, Kammer GM, Fox PC. Treatment of primary Sjögren's syndrome with low dose-human interferon alfa administered by the oromucosal route: Combined phase III results. *Arthritis Care and Research* 2003 ;49(4):585-593.
17. Ramos-Casals M; Tzioufas AG; Font J. Primary Sjögren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:347-354.

18. Imbach P et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1981;1(8232):1228-1231.
19. Orange J et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: A review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2006;5525-553.
20. Jolles S, Sewell WAC, Misbah SA. Clinical uses of intravenous immunoglobulin. *Clinical and Experimental Immunology* 2005;142:1-11.
21. Gern JE. Antiinflammatory Activity of IVIG Mediated through the Inhibitory FC Receptor. *Official Journal of the American Academy of Pediatrics* 2002; 110(2) 467-468.
22. Bleeker WK, Teeling JL, Hack CE. Accelerated autoantibody clearance by intravenous immunoglobulin therapy: studies in experimental models to determine the magnitude and time course of the effect. *Blood* 2001; 98(10): 3136-3142.
23. Bayry J, Thirion M, Misra N, Thorenor N, Delignat S, Lacroix-Desmazes S, Bellon B, Kaveri S, Kazatchkine MD. Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin in autoimmune and inflammatory diseases. *Neurol Sci*. 2003; 24: S217-S221.
24. Janke AD, Yong VW. Impact of IVIG on the interaction between activated T cells and microglia. *Neurological Research* 2006; 28(3): 270-274.
25. Smith AJ et al. Neutralization of Muscarinic Receptor Autoantibodies by Intravenous Immunoglobulin in Sjögren Syndrome. *Human Immunology* 2005; 66(4): 411-416.
26. Nimmerjahn F e Ravetch JV. The antiinflammatory activity of IgG: the intravenous IgG paradox. *JEM* 2007; 204(1) 11-15.
27. Katz U, Achiron A, Sherer Y, Shoenfeld Y. Safety of intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy. *Autoimmunity reviews*. 2007 Mar; 6(4): 257-259
28. Elkayam O et al. Acute myocardial infarction associated with high dose intravenous immunoglobulin infusion for autoimmune disorders. A study of four cases. *Ann Rheum Dis* 2000;59:77.
29. Kizawa M, Mori K, Iijima M, Koike H, Hattori N, Sobue G. Intravenous immunoglobulin treatment in painful sensory neuropathy without sensory ataxia associated with Sjögren's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 967-969.
30. Takahashi Y, Takata T, Hoshino M, Sakurai M, Kanazawa I. Benefit of IVIG for long-standing ataxic sensory neuropathy with Sjögren's syndrome. *Neurology* 2003; 60:503-505.
31. Wolfe GI, Nations SP, Burns DK, Herbelin LL, Barohn RJ. Benefit of IVIG for long-standing ataxic sensory neuropathy with Sjogren's syndrome. *Neurology* 2003;61:873.
32. Burns T, Quijano-Roy S, Jones HR. benefit of IVIG for long-standing ataxic sensory neuropathy with Sjögren's syndrome. *Neurology* 2003;61:873.
33. Pascual J, Cid C, Berciano J. High-dose i.v. immunoglobulin for peripheral neuropathy associated with Sjogren's syndrome. *Neurology*. 1998;51:650-651.
34. Levy Y, Uziel Y, Zandman GG, et al. Intravenous immunoglobulins in peripheral neuropathy associated with vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1221-1223.
35. Dupond JL, Gil H, De Waziere B. Five-year efficacy of intravenous gammaglobulin to treat dysautonomia in Sjogren's syndrome. *Am J Med* 106(1999):125.
36. Attout H, MArre A, Guez S, Series C. Syndrome de Sjögren avec épilepsie et dysautonomie. *La Revue de Médecine Interne* 2005;26(2):141-144.
37. Taguchi Y et al. High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of sensory ataxic neuropathy with Sjögren's syndrome: a case report. *No To Shinkei* 2004;56(5):421-424.
38. Zeuner RA, Schroeder JO, Schröder, Euler HH. Successful application of high dose intravenous immunoglobulins in Sjögren's syndrome associated arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 936.
39. Amital H et al. Fibrosis regression induced by intravenous gammaglobulin treatment. *Ann Rheum Dis* 2003;62:175-177.