



## ***Abordagem Terapêutica da Síndrome de Sjögren: uma revisão narrativa***

Raphaella Salgado Oliveira <sup>1</sup>, Adriel Leite Costa <sup>1</sup>, Danielly Aemi Ohfugi <sup>1</sup>, Francine Miyuki Nishi de Castro<sup>1</sup>, Gustavo Lucas Foltran<sup>1</sup>, Larissa Braz Gomes Vitoriano<sup>1</sup>, Márcio de Figueiredo Andrade Júnior<sup>1</sup>, Natália Guimarães dos Santos<sup>1</sup>, Nilton Mitsuo Kakinoki Nomoto<sup>1</sup>, Andrezza Vasconcelos do Vale Aguiar<sup>2</sup>.

### **REVISÃO NARRATIVA**

#### **RESUMO**

**Objetivo:** Informar sobre o estado atual das evidências sobre a eficácia e segurança dos principais tipos de terapias aplicadas à Síndrome de Sjögren (SS). **Revisão Bibliográfica:** Atualmente não existe nenhuma substância curativa para a SS, sendo o objetivo terapêutico a melhora sintomática, a prevenção de danos sistêmicos e a melhora na qualidade de vida. Existem as terapias tópicas orais e oftalmológicas cujo objetivo é melhorar os sintomas da xerostomia e xeroftalmia, conhecidos como síndrome sicca. Sobre as terapias farmacológicas orais na SS, o foco principal é suprimir a atividade imune anormal em pacientes críticos. Quando o dano visceral está presente e grave, a terapia com glicocorticoides é utilizada além dos agentes imunossupressores como a hidroxicloroquina, metotrexato, rituximabe e os inibidores do fator de necrose tumoral. **Conclusão:** Observou-se uma grande divergência no uso dessas drogas, por isso, existem poucas recomendações oficiais no uso da terapia farmacológica, fazendo com que muitas escolhas terapêuticas sejam baseadas na prática clínica. Assim, conclui-se que é necessário mais estudos para apoiar a decisão dos especialistas, bem como identificar aqueles pacientes que apresentarão mais benefícios com uma determinada terapia.

**Palavras-chave:** Síndrome Sicca, Síndrome de Sjögren, Tratamento.

# Therapeutic approach to Sjögren's syndrome: a narrative review

## ABSTRACT

**Objective:** Inform about the current state of evidence on the efficacy and safety of the main types of therapies applied to Sjögren's Syndrome (SS). **Bibliographic Review:** There is currently no curative substance for SS, with the therapeutic objective being symptomatic improvement, prevention of systemic damage and improvement in quality of life. There are topical oral and ophthalmological therapies whose aim is to improve the symptoms of xerostomia and xerophthalmia, known as sicca syndrome. Regarding oral pharmacological therapies in SS, the main focus is to suppress abnormal immune activity in critically ill patients. When visceral damage is present and severe, glucocorticoid therapy is used in addition to immunosuppressive agents such as hydroxychloroquine, methotrexate, rituximab, and tumor necrosis factor inhibitors. **Final Considerations:** There was a great divergence in the use of these drugs, which is why there are few official recommendations on the use of pharmacological therapy, meaning that many therapeutic choices are based on clinical practice. Therefore, it is concluded that more studies are needed to support the experts' decisions, as well as to identify those patients who will benefit most from a certain therapy.

**Keywords:** Sicca Syndrome, Sjögren Syndrome, Treatment.

**Instituição afiliada** – 1 Acadêmico(a) do curso de graduação em medicina do Centro Universitário Estácio, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil. 2 Graduada em medicina pela Universidade de Potiguar, Natal, Rio Grande do Norte, Brasil.

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 01 de Março e publicado em 21 de Abril de 2024.

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n4p1920-1933>

**Autor correspondente:** *Raphaella Salgado Oliveira* [raphaellasalgado@hotmail.com](mailto:raphaellasalgado@hotmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## **INTRODUÇÃO**

A Síndrome de Sjögren (SS) é caracterizada como uma doença autoimune, sistêmica, inflamatória e crônica, sendo dividida em SS primária e SS secundária. A primeira ocorre de forma isolada e a segunda vem acompanhada de outras doenças autoimunes, como o Lúpus Eritematoso Sistêmico e a Artrite Reumatoide. Em relação a epidemiologia da SS, sabe-se que costuma acometer mais pacientes do sexo feminino e com picos de acometimento entre a segunda e quinta década de vida. Estima-se que a prevalência global dessa síndrome seja em torno de 0,4%. A origem dessa síndrome é desconhecida e sua característica autoimune principal é a destruição de glândulas lacrimais e salivares (STEFANSKI AL, et al., 2017).

Histologicamente essa síndrome constitui em uma infiltração linfocítica focal de glândulas exócrinas, porém ela pode se desenvolver em um processo sistêmico com várias manifestações extraglandulares ou pode ser apenas uma doença autoimune específica de órgão (RAMOS-CASALS M, TZIOUFAS AG, FONT J, 2005).

Em relação a sua etiologia, sugere-se que fatores virais, genéticos, ambientais, hormonais e neurofisiológicos podem desencadear o início e progressão da doença. Já a patogênese é marcadamente conhecida pelo aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias, supressão das citocinas anti-inflamatórias, ativação dos linfócitos B, presença de fator reumatoide, anticorpos contra o antígenos Ro/SS-A ou La/SS-B e hipergamaglobulinemia. Porém, tanto os mecanismos etiológicos quanto patogênicos são poucos elucidados (WANG SQ, et al., 2017).

Não existe uma clínica padrão para a SS, podendo o paciente ter diferentes graus de envolvimento sistêmico. Assim, existem três grupos sintomáticos da doença, sendo eles o grupo da síndrome seca, dos sintomas gerais e de manifestações sistêmicas. O primeiro grupo é representado pelos sintomas da síndrome da sicca, que é uma combinação de ressecamento da cavidade oral, laringe, faringe, olhos e até mesmo vaginal. Já o segundo grupo apresenta como sintomas a fadiga, dor crônica devido a fibromialgia ou poliartralgia, depressão e ansiedade. Já o terceiro grupo é compreendido pelos sintomas extraglandulares, como artropatia simétrica, doença pulmonar intersticial, insuficiência renal e acometimentos neurológicos (BOTH T, et al., 2017).

Os pacientes devem apresentar sintomas de secura em pelo menos 3 meses para ter suspeita de SS. A partir disso, podem ser feitos testes de funções adicionais como o teste de Schirmer, que avalia produção de lágrimas, a biópsia de glândulas salivares e o exame sorológico anti-Ro/SSA. Assim, existem os critérios de classificação e avaliação da SS, sendo o principal do *American College of Rheumatology* e *European League Against Rheumatism* (ACR-EULAR). Esse sistema avalia se o teste sorológico foi positivo ou não, bem como o teste de produção lacrimal (teste de Schirmer), sialadenite linfocítica focal na biópsia e etc. Apresenta pontuação máxima de nove, mas o diagnóstico é feito quando atinge quatro ou mais pontos (SHIBOSKI CH, et al., 2017; STEFANSKI AL, et al., 2017).

Em relação ao tratamento dessa síndrome, não existe atualmente nenhuma substância curativa, tendo como principais objetivos terapêuticos a melhora sintomática, a prevenção de danos sistêmicos e a melhora na qualidade de vida. Assim, a terapia pode ser feita de forma não farmacológica ou com intervenções medicamentosas. Devido ao quadro clínico complexo, a abordagem não farmacológica pode necessitar de uma equipe multidisciplinar. Dentre as modalidades, existe a terapia ocupacional para desenvolver equilíbrio nas funções diárias, uso de tampões lacrimais para olho seco ou o uso de acupuntura para melhorar o quadro sintomático da boca seca (HACKETT KL, et al., 2015).

Sobre as terapias farmacológicas na SS, o foco principal é suprimir a atividade imune anormal em pacientes críticos. Quando o dano visceral está presente e grave, a terapia com glicocorticóides é utilizada além dos agentes imunossupressores como a hidroxicloroquina, metotrexato, rituximabe e os inibidores do fator de necrose tumoral (WANG SQ, et al., 2017).

Ainda, pode ser utilizado agentes para o manejo da síndrome da sicca, como a pilocarpina e ciclosporina A para a ceratoconjuntivite seca, óleo nasal para a rinite seca, cevimeлина para estomatite seca, bromexina e inalação com soro fisiológico para traqueobronquite seca e supositório vaginal com estrogênio para os quadros de dispareunia (STEFANSKI AL, et al., 2017).

Entre todas as doenças reumáticas autoimunes crônicas, a SS é uma das mais difíceis de tratar. Por isso, o objetivo desta revisão foi informar sobre o estado atual das



evidências sobre a eficácia e segurança dos principais tipos de terapias aplicadas à Síndrome de Sjögren, sejam elas as intervenções não farmacológicas, tópicas ou sistêmicas.

## **METODOLOGIA**

Para a elaboração desta revisão narrativa foram utilizadas as seguintes bases de dados: PUBMED/MEDLINE e Google Acadêmico. Como filtro, foi utilizado texto completo e gratuito. Optou-se por utilizar todos os trabalhos publicados sobre o tema, sem restrição de idioma e ano de publicação para melhor entender a literatura e abranger todas as terapias existentes para a Síndrome de Sjögren.

Os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) foram utilizados em associação com operadores booleanos: Síndrome de Sjögren, Tratamento, Corticosteroides, Anti-inflamatórios Não Esteroidais, Hidroxicloroquina e Terapias Biológicas. Adotamos como critério de inclusão todos os trabalhos que abordassem as principais terapias utilizadas nesta síndrome e como critério de exclusão trabalhos que não tinham qualquer relação com o tema.

## **REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

O tratamento da Síndrome de Sjögren deve envolver uma equipe multidisciplinar, contendo principalmente um reumatologista e um oftalmologista. Devido a falta de diretrizes que apoiam a prática clínica, há muitos estudos abordando terapias diversas na tentativa de melhorar a qualidade de vida desses pacientes. Atualmente, essas medicações podem ser divididas em terapia tópica e terapia sistêmica. Assim, para fins didáticos, essa narrativa buscou na literatura demonstrar e esclarecer sobre os principais fármacos utilizados nesta síndrome de maneira concisa e coesa. Sendo assim, para um melhor entendimento e clareza, o trabalho foi dividido em: terapias tópicas orais e oftalmológicas no manejo da síndrome da sicca, glicocorticoides orais, hidroxicloroquina, terapias biológicas e metformina.

## **TERAPIAS TÓPICAS ORAIS E OFTALMOLÓGICAS PARA O MANEJO DA SÍNDROME SICCA**

O principal objetivo desse tratamento é melhorar os sintomas da síndrome da sicca. As terapias tópicas podem ser divididas em terapias tópicas orais e terapias tópicas oculares. A primeira, apresenta como principal representante os substitutos da saliva, sendo a goma xantana polissacarídica mais fluoreto de sódio o mais utilizado, apresentando boa eficácia. Já o uso de pastilhas, gomas de mascar, sprays, enxaguantes bucais, óleos, geis ou cremes dentais não apresentam boas evidências que estimulem o uso. Já as terapias oftalmológicas podem ser divididas em lágrimas artificiais, gotas lacrimais à base de anti-inflamatórios, glicocorticoides, ciclosporinas ou tacrolimo, gotas de soro e tampões lacrimais. Todas com o objetivo de aliviar os sintomas da xeroftalmia (BRITO-ZERÓN, et al., 2019).

Ainda, também é muito utilizado os agonistas muscarínicos, como a pilocarpina e a cevimelina, pois estimulam os receptores M1 e M3 das glândulas exócrinas, aumentando sua função secretora. A pilocarpina é utilizada como terapia tópica, principalmente para os casos de xeroftalmia, ou oral, para sintomas de xerostomia, com boas avaliações pelo conforto bucal, capacidade de dormir e capacidade de falar, além de poucos efeitos colaterais, sendo o mais comum a sudorese. Já a cevimelina, com formulação oral, apresenta bons resultados para ambos os sintomas da síndrome da sicca (RAMOS-CASALS M, TZIOUFAS AG, FONT J, 2005; STEFANSKI AL, et al., 2017; WU CH, et al., 2006).

### **GLICOCORTICOIDES ORAIS**

O uso dos glicocorticoides no tratamento da SS ainda é controverso. Algumas literaturas observaram que o uso desses fármacos apontaram melhora clínica, histológica e imunológica no que tange às glândulas salivares, além de uma diminuição significativa nos níveis séricos de anticorpos anti-Ro/SSA, antiLa/SSB e fator reumatoide (MIYAWAKI S, et al., 1999; RAMOS-CASALS M, TZIOUFAS AG, FONT J, 2005; ZANDBELT MM, et al., 2001).

Porém, outros observaram que os glicocorticoides não influenciaram a diminuição progressiva das taxas de fluxo salivar quando comparado aos anti-inflamatórios não esteroidais e placebo, mas que apresentam bons resultados na SS com sintomas sistêmicos mas com uma alta taxa de eventos adversos, como o ganho de peso, diabetes mellitus e síndrome de cushing (BRITO-ZERÓN, et al., 2019). Assim, é observado

que na prática clínica esses fármacos são comumente utilizados em pacientes com manifestações pulmonares, hematológicas, renais e neurológicas em combinação com drogas anti-reumáticas modificadoras da doença, como a hidroxicloroquina (DOOLAN G, et al., 2022).

### **HIDROXICLOROQUINA**

A hidroxicloroquina é uma das pioneiras como fármaco antirreumático, desempenhando um ótimo papel no controle da febre, artrite e erupção cutânea através do seu mecanismos de imunossupressão, anti-inflamação e imunomodulação. Também, é usualmente utilizada no tratamento da fadiga e mialgia. No que tange a SS, a hidroxicloroquina é usada como terapia de primeira linha para dor musculoesquelética e como tratamento seletivo para sintomas de fadiga. De acordo com a literatura atual, este fármaco apesar de melhorar os sintomas mencionados, não foi superior ou inferior ao placebo para manejo dos sintomas da síndrome sicca e o principal efeito adverso do seu uso foi o aparecimento de sintomas gastrointestinais (BRITO-ZERÓN, et al., 2019; WANG SQ, et al., 2017).

Por outro lado, também existem estudos que não apoiam o uso da hidroxicloroquina, apontando pouca ou nenhuma evidência científica na prática clínica, como é o caso do ensaio clínico randomizado de KRUIZE AA, et al. (1993). Nesse estudo dezenove pacientes foram divididos em dois grupos, sendo o primeiro os pacientes que receberam uma dose diária de 400mg de Hidroxicloroquina no primeiro ano e depois placebo no segundo ano, e o segundo em ordem reversa, foi observado que, apesar de melhorar marcadores inflamatórios e a hiperglobulinemia, esse fármaco não apresenta nenhum efeito clínico benéfico.

### **TERAPIAS BIOLÓGICAS**

Atualmente as terapias medicamentosas da SS são apenas paliativas, não apresentando nenhum fármaco capaz de curar a doença, devido principalmente a heterogeneidade da doença. Mais recentemente surgiram as terapias biológicas, as quais muitas ainda estão em fase de ensaio clínico. Dentre todas as disponíveis, a terapia direcionada aos linfócitos B apresentou melhores resultados, uma vez que essas células estão diretamente relacionadas à produção de autoanticorpos e citocinas, além de desencadear a apoptose das células epiteliais da glândula salivar. Várias terapias

direcionadas a células B são relatadas, sendo os principais representantes da classe o Rituximab e o Belimumab. O primeiro melhora a atividade dessas células, a morfologia das glândulas e a síndrome sicca. Já o segundo diminui a ativação dos linfócitos B (SRIVASTAVA, MAKARENKOVA, 2020).

O Belimumab é um anticorpo monoclonal que possui efeito de inibição das células B, agindo contra sua maturação, proliferação e sobrevivência. Ele é aprovado para o tratamento de lúpus eritematoso sistêmico e nefrite lúpica ativa. Já para a SS, ele foi associado à melhora dos sintomas, ocasionando redução na atividade da doença. Dessa forma, a EULAR recomenda que essa terapia seja utilizada como resgate em casos de doença sistêmica grave e refratária. Já o Rituximab é um anticorpo monoclonal anti-CD20, se ligando e esgotando as células B que possuem esse receptor. O tratamento com esse fármaco apresenta resultados variáveis na literatura, por isso ele não é aprovado na SS, exceto nos casos graves e refratários (MARIETTE, *et al*, 2022).

Entretanto, um ensaio clínico randomizado, duplo cego e prospectivo avaliou o uso de Rituximab, durante quinze dias, em vinte pacientes com SS em comparação com placebo em um grupo controle de dez indivíduos com SS. Esse estudo observou uma melhora dos parâmetros objetivos e subjetivos da atividade da doença por pelo menos seis a nove meses. Os pacientes tratados com esse fármaco apresentaram uma melhora da função da glândula salivar, fadiga e no número de manifestações extraglandulares. Porém, um dos motivos pelos quais o Rituximab ainda não é aprovado para tratamento da SS é que ele leva ao aumento dos níveis séricos do estimulador de linfócitos B, favorecendo o ressurgimento dessas células e levando a recaída da doença ao longo do tempo (MARIETTE, *et al*, 2022; MEIJER, *et al.*, 2010).

Por fim, outro ensaio clínico randomizado de fase II avaliou a associação desses dois anticorpos monoclonais devido aos efeitos mecânicos complementares direcionados aos linfócitos B desses dois fármacos. Foi observado que a dupla terapia com Belimumab e Rituximab apresentou uma depleção maior e mais sustentada de células B CD19+ em comparação com a terapia isolada. A segurança e tolerabilidade dessa dupla terapia foi consistente com os das monoterapias, não apresentando novos sinais de segurança. Esta abordagem também pode ser útil em outras doenças



autoimunes em que o rituximabe em monoterapia tem eficácia transitória ou limitada (MARIETTE, et al, 2022).

### **METFORMINA**

A metformina, representante da classe das biguanidas, é um agente hipoglicemiante utilizado mundialmente para diabetes mellitus tipo 2. Porém esse fármaco também possui capacidades anti- inflamatórias e imunomoduladoras, sendo a proteína quinase ativada por adenosina monofosfato 5 (AMPK) um dos principais reguladores chave. A ativação da AMPK inibe o foco do mecanismo da rapamicina e as vias de sinalização do transdutor de sinal e ativador da transcrição 3, resultando nos efeitos mencionados da metformina (KIM, et al., 2019; KIM J, KIM YS, PARK SH, 2021).

Ainda, esse fármaco mostrou-se eficaz no tratamento da espondilite anquilosante, em que os fibroblastos desempenham um importante papel na patogênese e o inibidor do fator de necrose tumoral (TNF) é a principal forma de tratar. Dessa forma, a metformina bloqueia o TNF através da via da AMPK. Assim, seus efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores mostra-se eficaz em doenças autoimunes como o lúpus, a artrite reumatoide, a SS e a osteoartrite (KIM J, KIM YS, PARK SH, 2021).

Um estudo experimental realizado em camundongos com SS e tratados com metformina mostrou resultados promissores com seu uso. Ela reduziu a inflamação das glândulas salivares e restaurou a taxa de fluxo salivar sem alterar o nível sérico de glicose. Ainda, a metformina proporcionou um equilíbrio entre as células T reguladoras e efectoras, controlando também a diferenciação de células B. Esse estudo demonstrou também que a ativação da AMPK foi percebida a longo prazo com a terapia, além de descobrir que a dose em humanos para conseguir esse efeito é relativamente baixa (4mg/kg/dia), anulando a maioria dos seus efeitos adversos (KIM, et al., 2019).

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Atualmente não existe nenhum arsenal terapêutico capaz de curar a Síndrome de Sjogren, limitando a atuação dos fármacos apenas para melhora sintomática, prevenção de danos sistêmicos e melhora da qualidade de vida. Observou-se ainda a grande divergência no uso dessas drogas, onde há estudos com resultados conflitantes.

Por isso, existem poucas recomendações oficiais no uso da terapia farmacológica, fazendo com que muitas escolhas terapêuticas sejam baseadas na prática clínica. Dentre as terapias mais utilizadas têm os agentes tópicos que visam melhorar os sintomas da síndrome sicca, a hidroxicloroquina como droga anti reumática modificadora na doença e as terapias biológicas, em especial o belimumab e o rituximab. Drogas como os glicocorticoides e a metformina ainda necessitam de mais estudos para avaliar seu risco-benefício em pacientes com a doença.

Assim, conclui-se que é necessário mais estudos para apoiar a decisão dos especialistas, bem como identificar aqueles pacientes que apresentarão mais benefícios com uma determinada terapia.

## REFERÊNCIAS

1. BOTH T, et al. Reviewing primary Sjögren's syndrome: beyond the dryness - From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Int J Med Sci.*, 2017;14(3):191-200. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5370281/>
2. BRITO-ZERÓN P, et al. Efficacy and safety of topical and systemic medications: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome. *RMD Open.*, 2019;5(2):e001064. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6827762/>
3. DOOLAN G, et al. Treatment strategies for Sjögren's syndrome with childhood onset: a systematic review of the literature. *Rheumatology (Oxford).*, 2022;61(3):892-912. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34289032/>
4. HACKETT KL, et al. A systematic review of non-pharmacological interventions for primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).*, 2015;54(11):2025-2032. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4603277/>
5. KIM J, KIM YS, PARK SH. Metformin as a Treatment Strategy for Sjögren's Syndrome. *Int J Mol Sci.*, 2021;22(13):7231. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8269365/>
6. KIM JW, et al. Metformin improves salivary gland inflammation and hypofunction in murine Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther.*, 2019;21(1):136. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6549273/>
7. KRUIZE AA, et al. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjögren's syndrome: a two year double blind crossover trial. *Ann Rheum Dis.*, 1993;52(5):360-364. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1005050/>

8. MARIETTE X, et al. A randomized, phase II study of sequential belimumab and rituximab in primary Sjögren's syndrome. *JCI Insight.*, 2022;7(23):e163030. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9746921/>
9. MEIJER JM, et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.*, 2010;62(4):960-968. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.27314>
10. MIYAWAKI S, et al. Efficacy of low-dose prednisolone maintenance for saliva production and serological abnormalities in patients with primary Sjögren's syndrome. *Intern Med.*, 1999;38:938-43. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10628930/>
11. RAMOS-CASALS M; TZIOUFAS AG; FONT J. Primary Sjögren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Ann Rheum Dis.*, 2005;64(3):347-354. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1755414/>
12. SHIBOSKI CH, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis Rheumatol.*, 2017;69(1):35-45. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5650478/>
13. SRIVASTAVA A, MAKARENKOVA HP. Innate Immunity and Biological Therapies for the Treatment of Sjögren's Syndrome. *Int J Mol Sci.*, 2020;21(23):9172. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7730146/>
14. STEFANSKI AL, et al. The Diagnosis and Treatment of Sjögren's Syndrome. *Dtsch Arztebl Int.*, 2017;114(20):354-361. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5471601/>
15. WANG SQ, et al. Is hydroxychloroquine effective in treating primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.*, 2017;18(1):186. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5427554/>
16. WU CH, et al. Pilocarpine hydrochloride for the treatment of xerostomia in patients with Sjögren's syndrome in Taiwan--a double-blind, placebo-controlled trial. *J Formos Med Assoc.*, 2006;105(10):796-803. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7134824/>
17. ZANDBELT MM, et al. Reversibility of histological and immunohistological abnormalities in sublabial salivary gland biopsy specimens following treatment with corticosteroids in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*, 2001;60:511-13. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1753654/>