



ATUALIZAÇÃO DE TEMA

Perspectivas Atuais e Futuras do Tratamento da Doença de Sjögren

Current and Future Perspectives on the Treatment of Sjogren's Disease

Viviane Machicado^{1*}, Gabriela Afonso Pereira¹

¹Serviço de Clínica Médica do Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brasil

A doença de Sjögren (DSJ), de acordo com a nova nomenclatura, é uma doença reumática autoimune sistêmica caracterizada principalmente pela presença de um intenso infiltrado linfocítico periepitelial nas glândulas salivares e lacrimais, levando à disfunção e, consequentemente, à *síndrome sicca*. O espectro das manifestações clínicas dessa doença é bastante amplo e, por vezes, complexo. O tratamento é bastante desafiador, pois, nas últimas décadas, poucas opções terapêuticas tornaram-se disponíveis. Entretanto, novos alvos terapêuticos têm sido estudados, com resultados promissores.

Palavras-chave: Doença de Sjögren; Manifestações Sistêmicas; Tratamento.

Correspondence addresses:

Dr. Viviane Machicado
vivianemachicado@hotmail.com

Received: September 28, 2024

Revised: November 24, 2024

Accepted: December 12, 2024

Published: December 31, 2024

Data Availability Statement:

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of authors' initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Copyright

© 2024 by Santa Casa
de Misericórdia da Bahia.
All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

Sjögren's disease (SJD), updated by new nomenclature, is a systemic autoimmune rheumatic disorder primarily characterized by a pronounced lymphocytic infiltration of the salivary and lacrimal glands. This infiltration results in glandular dysfunction, leading to *sicca syndrome*. The clinical manifestations of SJD are diverse and often complex, presenting a broad spectrum of symptoms. Treatment remains a significant challenge, as few therapeutic options have emerged over the past decades. However, recent research into new therapeutic targets has shown promising potential for advancing patient care.

Keywords: Sjögren's Disease; Systemic Manifestations; Treatment.

A síndrome de Sjögren ou doença de Sjogren (DSj), de acordo com a nova nomenclatura, representa uma doença sistêmica crônica caracterizada primordialmente pelo acometimento autoimune de glândulas exócrinas. Mulheres na faixa etária de 50 a 60 anos constituem o perfil epidemiológico predominante. A infiltração linfocítica das glândulas lacrimais e salivares desencadeia sinais e sintomas que compõem a *síndrome sicca*, conjunto de manifestações mais comumente encontrado entre os portadores da DSj.¹ Apesar de ser frequentemente considerada como uma patologia inócua, a DSj apresenta-se de diversas formas, podendo acometer todos os sistemas e acarretar graves repercussões clínicas.²

As terapias convencionalmente utilizadas no manejo da DSj têm como principal objetivo o manejo sintomático, principalmente de manifestações glandulares. Não há, até o momento, evidências que solidifiquem o manejo específico direcionado para as manifestações sistêmicas, ainda que estejam

presentes na maioria dos pacientes. Ademais, diversamente do que ocorre na abordagem de outras doenças reumatológicas, como no lúpus eritematoso sistêmico (LES) e na artrite reumatoide (AR), drogas modificadoras de doença não são uma realidade na DSj. Este artigo tem como objetivo revisar os principais avanços obtidos quanto às terapias para controle da DSj.

Manifestações Clínicas

A *síndrome sicca* afeta cerca de 95% dos pacientes portadores de DSj e caracteriza-se não somente pela presença de xerostomia e xeroftalmia, como classicamente relatado, como também por uma ampla gama de manifestações. Maior incidência de cáries e candidíase oral, disfagia, doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e hipogeusia podem ocorrer pelo comprometimento da função das glândulas salivares.¹ Quanto ao acometimento lacrimal, xeroftalmia é o principal sintoma, podendo associar-se a prurido, turvamento visual, ulcerações e perfurações córneas. Outras manifestações frequentes relacionadas à *síndrome sicca* incluem ressecamento vaginal e dispareunia, assim como xerose.⁴

A documentação objetivado comprometimento glandular pode ser obtida através de diferentes testes diagnósticos. Para avaliação das glândulas salivares, os principais métodos utilizados são a sialometria e exames de imagem, principalmente a ultrassonografia, assim como a biópsia. O teste de Schirmer e o de rotura do filme lacrimal, por sua vez, são avaliações úteis na detecção da hipofunção lacrimal.^{1,4}

Laboratorialmente, a DSj caracteriza-se pela positividade dos anticorpos anti-Ro/SSA e/ou anti-La/SSB, presentes em 60-80% dos pacientes com DSj primária. Outros marcadores possivelmente associados incluem fator reumatoide (FR) e os anticorpos anti-CCP e anti-centrômero, em menor proporção.⁴

Apesar de negligenciadas, manifestações extra-glandulares apresentam valor prognóstico e

podem estar presentes em até 70% dos pacientes. Alguns fatores relacionam-se ao aumento de risco de desenvolvimento de manifestações sistêmicas, dentre eles: positividade do anti-Ro, idade mais jovem de início de doença; etnia negra; sexo masculino; e positividade do FR.⁴

Acometimento musculoesquelético expressa-se corriqueiramente através de queixas como fadiga e artralguas, podendo ocorrer, mais raramente, artrites e miosites, principalmente miosite por corpúsculo de inclusão. Da mesma forma, lesões cutâneas vasculíticas, fenômeno de Raynaud e ulcerações e nódulos subcutâneos também podem ocorrer como manifestações dermatológicas.²

Sinais e sintomas neurológicos não são incomuns em pacientes com DSj, podendo apresentar-se como manifestações iniciais da doença. O envolvimento do sistema nervoso periférico é mais comum, especialmente por meio de polineuropatias sensitivas ou sensitivo-motoras. O sistema nervoso central, por sua vez, pode desencadear quadros potencialmente graves quando afetado, como desordens esclerose múltipla-like e mielite transversa.²

Outras manifestações extra-glandulares incluem a nefrite tubulointersticial, acidose tubular renal, citopenias e a doença pulmonar intersticial, sobretudo com padrão de pneumonia intersticial não específica (PINE).² O linfoma pode ser citado como uma das complicações mais temidas, com incidência de cerca de 2,7 a 9,9% dos pacientes, majoritariamente do tecido linfóide associado à mucosa (MALT).^{1,2,4}

Com a finalidade de auxiliar na avaliação da atividade e grau de acometimento da DSj, a *European League Against Rheumatism* (EULAR) desenvolveu, em 2009, a ferramenta *EULAR Sjögren's syndrome disease activity index* (ESSDAI). Esta compreende 12 domínios e tem sido amplamente utilizada para avaliação de desfechos em ensaios clínicos randomizados.⁵ O *EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index* (ESSPRI), por sua vez, avalia sintomas da *síndrome sicca* e fadiga relatados pelo paciente.¹

Desta forma, a partir do entendimento da variedade de manifestações da DSj, é possível constatar que a sua abordagem deve, idealmente, incluir terapias que sejam não apenas eficazes, mas que também abordem de forma integral a complexidade intrínseca desta condição, reconhecendo-a enquanto uma síndrome multifacetada.

Terapias Convencionais

O manejo convencional da DSj visa, como principal objetivo, a redução da sintomatologia, sobretudo aquela associada à *síndrome sicca*. Para a disfunção leve, deve ser priorizada abordagem não farmacológica, com o uso de estimuladores gustativos ou mecânicos, como o xilitol e gomas de mascar sem açúcar, respectivamente. Agonistas muscarínicos (pilocarpina e cevimeлина) tornam-se opções terapêuticas na presença de xerostomia moderada a grave. Em caso de refratariedade, é possível a utilização de mucolíticos e eletroestimulação.^{1,4}

A xeroftalmia frequentemente exige o uso de lágrimas artificiais e lubrificantes oculares. A aplicação tópica de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e corticoides por curtos períodos, assim como de ciclosporina A (CYA) é considerada em casos graves e refratários a estas medidas. Colírios derivados de soro autólogo ou alogênico, apesar de pouco disponíveis, constituem opção terapêutica se ausência de melhora com o tratamento inicial.¹ Apesar de utilizadas há décadas na DSj, grande parte das recomendações sobre a abordagem dos sintomas orais e oftalmológicos são extrapoladas de revisões sistemáticas que incluíram amostras heterogêneas de pacientes, não somente portadores desta patologia.^{1,6,7}

O tratamento imunossupressor sistêmico, por sua vez, é recomendado na presença de manifestações extraglandulares moderadas a graves. Jacques-Eric e colaboradores⁸ avaliaram, por meio do ensaio clínico randomizado JOQUER (2014), a utilização de hidroxiclороquina (HCQ)

para manejo da *síndrome sicca*, fadiga e dor em 120 pacientes diagnosticados com DSj. Não foi evidenciada diferença estatisticamente relevante no uso da droga após 24 semanas, quando comparada a placebo. Contudo, alguns autores consideram uma tendência ao benefício na redução da dor, uma vez que houve redução de 4,92 (2,94) para 5,08 (2,48) no controle e 5,09 (3,06) para 4,59 (2,90) no grupo HCQ (95% IC -0,71 (-1,46 a 0,04); $p = 0,06$). Apesar do baixo nível de evidência do uso de HCQ no controle da fadiga e manifestações musculoesqueléticas, seu uso é recomendado pelas principais sociedades, tendo em vista a baixa incidência de efeitos colaterais e a ausência de alternativas terapêuticas com este objetivo.^{1,4}

De modo geral, as evidências acerca de imunomoduladores sistêmicos convencionais, como a azatioprina (AZA), o micofenolato e o metotrexato, são controversas. Embora tenha sido associados à melhora de pneumopatia e mielopatias em relatos de caso, o uso da AZA (1 mg/kg/dia) na DSj foi avaliado em 25 pacientes em um ensaio clínico controlado e duplo-cego, sem evidência de melhora de desfechos clínicos ou laboratoriais.⁹ Em outro estudo, 11 pacientes foram acompanhados durante 6 meses de terapia com micofenolato de sódio, apresentando melhora substancial e estatisticamente significativa da avaliação subjetiva da *síndrome sicca*, bem como de parâmetros laboratoriais, como níveis de complemento e gamaglobulinas, apesar de não terem apresentado mesmo efeito em desfechos objetivos, como o teste de Schirmer.¹⁰ Apesar disso, a EULAR¹ e a CHEST¹¹ consideram ambas as drogas como opções terapêuticas em pacientes com doença intersticial pulmonar moderada a grave com o objetivo de poupar e evitar corticoterapia de longo prazo.

O metotrexato é considerado especialmente na presença de envolvimento articular significativo, tendo em vista evidências estendidas a partir de estudos realizados em outras doenças reumatológicas. Na DSj, seu uso foi avaliado em ensaio clínico aberto na dose de 0,2 mg/kg/

semana, com relato de melhora de edema de parótidas e tosse seca, sem relação semelhante com xerofthalmia ou xerostomia.¹²

De forma semelhante, são escassos estudos que avaliaram o uso da ciclofosfamida no DSj. O principal deles incluiu 14 pacientes com mielopatia grave que foram submetidos a infusões mensais de 700 mg/m² associadas à corticoterapia durante um ano, com aparente melhora da funcionalidade. As principais recomendações relacionadas à ciclofosfamida direcionam-se a casos refratários, nos quais a corticoterapia e outras drogas imunomoduladoras não obtiveram sucesso.¹

Em contrapartida, estudos recentes sugerem benefício da associação de leflunomida com HCQ em pacientes com DSj. RepurSS-I foi um ensaio clínico randomizado duplo-cego que avaliou esta combinação por 24 semanas e demonstrou uma redução do ESSDAI de -4,35 pontos (95% CI -7,45 a -1,25, p=0,0078) entre o grupo intervenção *versus* controle.¹³

Imunobiológicos e Terapias-Alvo

Nos últimos anos, diversos estudos têm sido desenvolvidos para avaliação de drogas imunobiológicas no tratamento da DSj. De forma didática, estas podem ser classificadas consoante seus mecanismos de ação em:

A. Modulação da Imunidade Inata

Os inibidores do TNF-alfa (fator de necrose tumoral alfa) são imunobiológicos capazes de reduzir os níveis dessa citocina responsável pela ativação da cascata de sinalização e perpetuação da apoptose e inflamação. A terapia com infliximabe na DSj, em ensaio clínico com 16 pacientes, sugeriu benefício do uso da droga na aprimoração do quadro global, *síndrome sicca* e fadiga. Contudo, posteriormente, foi divulgada nota de retratação que apontou erros metodológicos significativos que comprometeram os resultados obtidos neste estudo.¹⁴ Em

2004, o TRIPPSS trial,¹⁵ com amostra de 103 pacientes, demonstrou não haver diferença estatisticamente relevante na comparação entre o grupo infliximabe e placebo para desfechos de *síndrome sicca* e manifestações articulares. De forma análoga, estudos envolvendo o etanercepte não apresentaram resultados promissores.¹⁶

As interleucinas, assim como o TNF-alfa, desempenham papel crucial na cascata inflamatória, o que poderia, do ponto de vista teórico/biológico, estar relacionado à fisiopatogenia da síndrome em questão. Neste âmbito, o tocilizumabe, um anticorpo monoclonal contra o receptor de IL6, foi avaliado em estudo com 110 pacientes diagnosticados com DSj, sem demonstração de eficácia na redução forma sistêmica da doença.¹⁷ O anti-IL1 anakinra igualmente não apresentou benefício na avaliação dos desfechos primários propostos por Norheim e colaboradores. A despeito, em análise pos-hoc foi aventada hipótese de impacto favorável no grupo intervenção, que atingiu redução de pelo menos 50% na escala visual de fadiga em metade dos pacientes *versus* 7,7% do grupo controle (p = 0,03).¹⁸

Os inibidores da JAK (janus quinase), por sua vez, caracterizam-se por regular as vias de sinalização do interferon (IFN) e outras citocinas que participam do processo de autoimunidade. Em 2022, foi produzido um estudo piloto não randomizado e não controlado incluindo 11 pacientes com DSj em uso de baricitinibe, um inibidor da JAK1 e JAK2, que foi associado à redução significativa (≥ 3 pontos) do ESSDAI e do ESSPRI.¹⁹ Atualmente, está em desenvolvimento o primeiro ensaio clínico randomizado que analisa o fármaco na DSj.²⁰

No que tange à utilização do filgotinibe, um inibidor seletivo oral da JAK1, Price e colaboradores²¹ não identificaram superioridade, quando comparado a placebo, para o desfecho primário composto por redução dos níveis de proteína C reativa (PCR) e escalas visuais análogas para doença global, dor, xerostomia, xerofthalmia e fadiga. Também não houve

diferença na avaliação dos desfechos secundários, embora a análise do subgrupo de pacientes com alta carga de doença, com ESSDAI ≥ 14 pontos, tenha sugerido tendência à redução do escore. Da mesma forma, resultados negativos foram evidenciados na análise dos braços para lanraplenibe e tirabrutinib, inibidores da spleen tyrosine kinase (SYK) e da Bruton's tyrosine kinase (BTK), respectivamente, enzimas relevantes no processo de sinalização dos linfócitos B.

B. Modulação da Imunidade Adaptativa

A via de ativação das células B tem sido estudada como um dos principais alvos na DSj, visto que estas células desempenham papel fundamental na sua fisiopatogenia. O rituximabe é um anticorpo monoclonal contra o antígeno CD20, presente na membrana dos linfócitos B, provocando a redução da hiperatividade destas células, considerada essencial na fisiopatogenia da síndrome.²² Meijer e colaboradores, ao avaliarem a eficácia do rituximabe em 30 pacientes com DSj, demonstraram redução significativa do fluxo salivar (desfecho primário), bem como de manifestações vasculíticas (desfecho secundário) após 36 semanas.²³

Embora haja plausibilidade biológica e resultados promissores em estudos menores prévios, os ensaios clínicos randomizados e duplo-cegos TEARS²⁴ e TRACTTISS trial²⁵ não evidenciaram eficácia na redução da ESSDAI, dor ou sintomas secos com o uso da droga. Análise post-hoc do TRACTTISS trial, todavia, ao utilizar o desfecho *Composite of Relevant Endpoints for Sjögren's Syndrome* (CRESS), apontou resposta em 49% dos pacientes no grupo rituximabe versus 30% no grupo placebo ($p = 0,026$). Este desfecho é constituído por: redução do ESSDAI ≥ 5 pontos; redução do ESSPRI de ≥ 1 ponto ou 15% do valor basal; melhora dos parâmetros do teste de Schirmer e de rotura do filme lacrimal; incremento do fluxo salivar de $\geq 25\%$; parâmetros sorológicos avaliados através

de queda de $\geq 25\%$ do FR e $\geq 10\%$ dos níveis de IgG. Resposta foi definida pela presença de ao menos três dos cinco itens.²⁶

O fator de ativação de linfócitos B (BAFF) compõe uma das citocinas produzidas pela resposta imune inata e desempenha papel no início da resposta adaptativa. Este fator consiste no alvo da terapia com o belimumabe. Seu uso foi inicialmente avaliado através do ensaio clínico BELISS, que incluiu 30 pacientes diagnosticados com DSj, durante 24 semanas, demonstrando redução significativa do ESSDAI, do ESSPRI e dos sintomas secos.²⁷ Uma revisão sistemática desenvolvida a partir de análises em momentos distintos deste mesmo ensaio sugere resultados semelhantes, com evidência de benefício de sintomas articulares, linfadenopatias e edema de parótidas com o belimumabe.²⁸ A última diretriz da EULAR propõe seu uso em manifestações sistêmicas refratárias.¹

Da forma semelhante, o sinergismo da combinação de rituximabe ao belimumabe tem sido estudado, tendo em vista que o primeiro é capaz de suprimir a carga de células B, e o segundo de mantê-las depletadas por inibir o efeito rebote de elevação do BAFF. A administração sequencial belimumabe-rituximabe foi avaliada por ensaio randomizado fase II e associada à redução importante do ESSDAI quando comparada ao placebo.²⁹

Novas drogas que sintetizam ações complementares estão sendo desenvolvidas, dentre elas o ianalumabe, anticorpo monoclonal capaz de inibir o receptor BAFF e eliminar linfócitos B. Um estudo fase IIb, ao randomizar 190 pacientes com DSj, demonstrou redução estatisticamente significativa do ESSDAI nos grupos que utilizaram diferentes doses do ianalumabe.³⁰ Mais recentemente, o telitacepte, um inibidor duplo da BAFF e do ligante indutor de proliferação (APRIL), também avaliado por meio de ensaio clínico randomizado, evidenciou resultados semelhantes.³¹

Na via dos linfócitos T, por sua vez, o abatacepte consiste em uma proteína composta

por uma imunoglobulina humana IgG combinada à CTLA4 e age ao inibir a ativação destas células. Isto ocorre pela ligação competitiva da droga aos receptores CD80/86, presentes nas células apresentadoras de antígenos, em detrimento da CD28 presente nos linfócitos. Baer e colaboradores,³² ao avaliarem o abatacepte em ensaio randomizado, não identificaram superioridade na comparação com placebo para desfechos clínicos na DSj, representados pelo ESSDAI e ESSPRI.

Similarmente, a terapia anti-CD40 atua inibindo ambos os linfócitos, uma vez que prejudica a interação entre células B e T, e, por conseguinte, suas ativações. Em estudo multicêntrico e cego, a infusão venosa de iscalimabe, biológico desta classe, resultou em redução média de 5,11 no ESSDAI (95% CI 0,96–9,46; $p=0,0090$).³³ Em 2024, foi publicado novo ensaio clínico fase 2b com esta droga, também com resultados promissores ao demonstrar redução estaticamente relevante do ESSDAI proporcional à dose administrada.³⁴

O nipocalimabe representa outra terapia avaliada em estudos muito recentes com potencial para redefinir a abordagem na DSj. Seu mecanismo de ação ocorre através da inibição de produção de anticorpos pela célula B por meio da interação com o receptor de membrana FcRn. A avaliação da sua eficácia no estudo de fase 2 DAHLIAS tem gerado considerável atenção, uma vez que os resultados demonstraram uma redução estatisticamente significativa no ESSDAI após 24 semanas, assim com do CRESS como desfecho secundário.³⁵

As terapias com CAR (Receptor de Antígeno Quimérico) T cells constituem, atualmente, uma das mais inovadoras e promissoras abordagens no campo da medicina, sendo amplamente reconhecidas como uma verdadeira revolução no tratamento de diversas condições onco-hematológicas. Seu racional consiste no uso de células T geneticamente modificadas direcionadas contra antígenos celulares específicos, auxiliando, portanto, na depleção de células que

contribuem para processos fisiopatogênicos. Mais recentemente, sua aplicabilidade está sendo estudada para doenças autoimunes, como o LES, através do uso de CART cells anti-CD19 e anti-BCMA. Encontram-se em curso ao menos oito ensaios clínicos que avaliam essas terapias em pacientes com DSj refratária.³⁶

Conclusão

Diante do exposto, observa-se o progresso, ainda que parcial, alcançado nos últimos anos nas terapias para controle das manifestações da DSj. Embora as drogas convencionais e imunobiológicas de gerações anteriores não tenham evidenciado, na maioria dos estudos, benefícios clínicos substanciais, novas alternativas terapêuticas estão sendo ativamente investigadas. Estas representam uma perspectiva promissora para aprimorar o manejo dessa condição clínica complexa e frequentemente subestimada.

Referências

1. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis*. Jan de 2020;79(1):3-18. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216114. Epub 2019 Oct 31.
2. Mihai A, Caruntu C, Jurcut C, Blajut FC et al. The Spectrum of Extraglandular Manifestations in Primary Sjögren's Syndrome. *J Pers Med*. 2023 Jun 7;13(6):961. doi: 10.3390/jpm13060961.
3. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH et al. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. *JAMA* 2010;304:452–60.
4. Price EJ, Benjamin S, Bombardieri M et al. British Society for Rheumatology guideline on management of adult and juvenile onset Sjögren disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2024 Apr 16;keae152. doi: 10.1093/rheumatology/keae152.
5. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide *RMD Open* 2015;1:e000022. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000022.
6. Pucker AD, Ng SM, Nichols JJ. Over the counter (OTC) artificial tear drops for dry eye syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:Cd009729.

7. Holland EJ, Darvish M, Nichols KK, Jones L, Karpecki PM. Efficacy of topical ophthalmic drugs in the treatment of dry eye disease: a systematic literature review. *Ocul Surf* 2019;17:412–23.
8. Gottenberg J-E, Ravaud P, Puéchal X, et al. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjögren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:249–58.
9. Price EJ, Rigby SP, Clancy U, Venables PJ. A double blind placebo controlled trial of azathioprine in the treatment of primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 1998 May;25(5):896-9.
10. Willeke P, Schlüter B, Becker H et al. Mycophenolate sodium treatment in patients with primary Sjögren syndrome: A pilot trial. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(6):R115. doi: 10.1186/ar2322.
11. Lee AS, Scofield RH, Hammitt KM et al; Consensus Expert Panel (CEP) Members. Consensus Guidelines for Evaluation and Management of Pulmonary Disease in Sjögren's. *Chest*. 2021 Feb;159(2):683-698. doi: 10.1016/j.chest.2020.10.011.
12. Skopouli FN, Jagiello P, Tsifetaki N, Moutsopoulos HM. Methotrexate in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 1996 Sep-Oct;14(5):555-8.
13. van der Heijden EHM, Blokland SLM, Hillen MR et al. Leflunomide-hydroxychloroquine combination therapy in patients with primary Sjögren's syndrome (RepurpSS-I): a placebo-controlled, double-blinded, randomised clinical trial. *Lancet Rheumatol*. 2020 May;2(5):e260-e269. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30057-6.
14. Steinfeld SD, Demols P, Salmon I et al. Infliximab in patients with primary Sjögren's syndrome: a pilot study. *Arthritis Rheum*. 2001 Oct;44(10):2371-5. doi: 10.1002/1529-0131(200110)44:10<2371:aid-art401>3.0.co;2-w. Retraction in: *Arthritis Rheum*. 2013 Mar;65(3):814.
15. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjögren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjögren's Syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum*. 2004 Apr;50(4):1270-6. doi: 10.1002/art.20146.
16. Moutsopoulos NM, Katsifis GE, Angelov N et al. Lack of efficacy of etanercept in Sjögren syndrome correlates with failed suppression of tumour necrosis factor alpha and systemic immune activation. *Ann Rheum Dis*. 2008 Oct;67(10):1437-43. doi: 10.1136/ard.2007.077891.
17. Felten R, Devauchelle-Pensec V, Seror R et al. Interleukin 6 receptor inhibition in primary Sjögren syndrome: a multicentre double-blind randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2021 Mar;80(3):329-338. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218467.
18. Norheim KB, Harboe E, Gøransson LG et al. Interleukin-1 inhibition and fatigue in primary Sjögren's syndrome - a double blind, randomised clinical trial. *PLoS One* 2012;7(1):e30123. doi: 10.1371/journal.pone.0030123.
19. Bai W, Liu H, Dou L, Yang Y et al. Pilot study of baricitinib for active Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2022 Jul;81(7):1050-1052. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-222053.
20. Bai W, Yang F, Xu H, Wei W et al. A multi-center, open-label, randomized study to explore efficacy and safety of baricitinib in active primary Sjogren's syndrome patients. *Trials*. 2023 Feb 15;24(1):112. doi: 10.1186/s13063-023-07087-5. Erratum in: *Trials*. 2023 Jul 31;24(1):487. doi: 10.1186/s13063-023-07546-z.
21. Price E, Bombardieri M, Kivitz A et al. Safety and efficacy of filgotinib, lanraplenib and tirabrutinib in Sjögren's syndrome: a randomized, phase 2, double-blind, placebo-controlled study. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Nov 28;61(12):4797-4808. doi: 10.1093/rheumatology/keac167.
22. Zhou X, Xu D, Li M, Zeng X. New investigational drugs to treat Sjogren's syndrome: lessons learnt from immunology. *Expert Opin Investig Drugs* 2024;Feb 16;33(2):105-114. doi:10.1080/13543784.2024.23122.
23. Meijer JM, Meiners PM, Vissink A et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2010 Apr;62(4):960-8. doi: 10.1002/art.27314.
24. Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S et al. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014 Feb 18;160(4):233-42. doi: 10.7326/M13-1085.
25. Bowman SJ, Everett CC, O'Dwyer JL et al. Randomized controlled trial of rituximab and cost-effectiveness analysis in treating fatigue and oral dryness in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Jul;69(7):1440-1450. doi: 10.1002/art.40093.
26. Arends S, de Wolff L, van Nimwegen JF et al. Composite of Relevant Endpoints for Sjögren's Syndrome (CRESS): development and validation of a novel outcome measure. *Lancet Rheumatol*. 2021 Aug;3(8):e553-e562. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00122-3.
27. Mariette X, Seror R, Quartuccio L et al. Efficacy and safety of belimumab in primary Sjögren's syndrome: results of the BELISS open-label phase II study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Mar;74(3):526-31. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203991.
28. Álvarez-Rivas N, Sang-Park H, Díaz Del Campo P et al. Efficacy of belimumab in primary Sjögren's

- syndrome: A systematic review. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2021 Mar;17(3):170-174. English, Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.2020.03.003.
29. Mariette X, Barone F, Baldini C et al. A randomized, phase II study of sequential belimumab and rituximab in primary Sjögren's syndrome. *JCI Insight*. 2022 Dec 8;7(23):e163030. doi: 10.1172/jci.insight.163030.
30. Bowman SJ, Fox R, Dörner T et al. Safety and efficacy of subcutaneous ianalumab (VAY736) in patients with primary Sjögren's syndrome: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b dose-finding trial. *Lancet* 2022 Jan 8;399(10320):161-171. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02251-0.
31. Xu D, Fang J, Zhang S et al. Efficacy and safety of telitacicept in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2024 Mar 1;63(3):698-705. doi: 10.1093/rheumatology/kead265.
32. Baer AN, Gottenberg JE, St Clair EW et al. Efficacy and safety of abatacept in active primary Sjögren's syndrome: results of a phase III, randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(3):339-348. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218599.
33. Fisher BA, Szanto A, Ng WF et al. Assessment of the anti-CD40 antibody iscalimab in patients with primary Sjögren's syndrome: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. *Lancet Rheumatol*. 2020 Mar;2(3):e142-e152. doi: 10.1016/S2665-9913(19)30135-3.
34. Fisher BA, Mariette X, Papas A et al e TWINSS study group. Safety and efficacy of subcutaneous iscalimab (CFZ533) in two distinct populations of patients with Sjögren's disease (TWINSS): week 24 results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b dose-ranging study. *Lancet*. 2024 Aug 10;404(10452):540-553. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01211-X.
35. Gottenberg JE, Sivits K, Campbell K et al. LBA0010 Efficacy and safety of nipocalimab, an anti-FcγR1 monoclonal antibody, in primary Sjögren's disease: results from a phase 2, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study (Dahlias). *Annals of the Rheumatic Diseases* 2024;83:240.
36. Cheever A, Kang CC, O'Neill KL et al. Application of novel CAR technologies to improve treatment of autoimmune disease. *Front Immunol*. 2024 Oct 9;15:1465191. doi: 10.3389/fimmu.2024.1465191.