

Hospitais da Universidade de Coimbra

Serviço de Medicina III e Reumatologia

(Director: Professor Doutor Armando Porto)

SÍNDROME DE SJOGREN — ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO, EM ADULTOS, DO CONCELHO DE COIMBRA

CARLOS FILIPE (1), ALBERTO PINTO (2), A. SPENCER (3), LOURDES OLIVEIRA (3),
J. DELGADO (3), RUI PROENÇA (4), HELENA RIBEIRO (5), JOÃO NETO (6),
JOÃO PEDROSO LIMA (7), ARMANDO PORTO (8)

RESUMO

A síndrome de Sjogren (SS), inicialmente considerada uma doença rara, é actualmente, segundo a opinião de vários autores, uma das doenças reumatismais inflamatórias mais frequentes. No entanto, a sua verdadeira prevalência continua ainda por definir.

Entre nós é sabido que o número de casos referenciados e/ou publicados é pequeno, da ordem das centenas (considerando-se apenas a forma primária da síndrome).

- (1) Especialista de Medicina Interna
- (2) Interno de Medicina Interna
- (3) Interno de Oftalmologia
- (4) Assistente Hospitalar de Oftalmologia
- (5) Chefe de Serviço de Patologia Clínica — Sector de Imunologia
- (6) Assistente Hospitalar de Medicina Nuclear
- (7) Director do Serviço de Medicina Nuclear
- (8) Professor Catedrático de Medicina Interna e Director do Serviço de Medicina III e Reumatologia

Na tentativa de responder a esta questão procurámos averiguar qual a prevalência da SS num grupo de 947 indivíduos saudáveis, escolhidos aleatoriamente numa população do grupo etário dos 50-70 anos e residentes no concelho de Coimbra.

Dos resultados obtidos destacamos: a elevada prevalência de casos de xeroftalmia (52.7%), xerostomia (38.5%), associação de xeroftalmia com xerostomia (31,2%) e queratoconjuntivite seca (10%). Nos subgrupos objectivamente avaliados (teste de Schimer, t. Rosa de Bengala, tempo de ruptura lacrimal, cintigrafia dinâmica das glândulas salivares e pesquisa de anticorpos anti SS A e SS B), *não identificámos nenhum caso de Síndrome de Sjogren*.

Em função dos nossos resultados, e tendo em atenção a disparidade daqueles encontrados na literatura, crêmos que será de admitir uma eventual desigualdade na distribuição geográfica desta afecção, sendo a forma primária, no nosso país, provavelmente uma afecção rara.

I. INTRODUÇÃO

A síndrome de Sjogren (SS), entendida globalmente (formas primária e secundária), é considerada, pela maioria dos autores especializados nesta matéria, como uma das situações mais frequentes dentre os reumatismos inflamatórios. Nós próprios identificamos recentemente, uma elevada prevalência desta síndrome (51%) em doentes com artrite reumatóide arrastada (± 12 anos) (1).

Embora este seja o entendimento da maioria dos autores, em boa verdade, a prevalência desta afecção, nomeadamente da sua forma primária, é desconhecida, por falta de estudos epidemiológicos em que sejam utilizados critérios objectivos de diagnóstico. Trabalhos recorrendo a metodologias variadas estimam para a forma primária uma prevalência de 0.05 a 3.3%, sendo este último valor aquele que mais se aproxima daquilo que é aceite actualmente (2).

A SS é ainda importante porque os doentes com esta afecção apresentam um risco superior ao da população em geral de desenvolverem neoplasias linfoproliferativas. Trata-se, pois, de uma doença que ocupa um lugar "charneira", entre as doenças difusas do tecido conjuntivo e as neoplasias linfoproliferativas de células B (3).

Em Portugal não existe até ao momento uma avaliação correcta deste problema, constituindo, os doentes identificados com esta afecção, um número muito reduzido (pouco mais de uma centena). Dos 40 doentes que seguimos em consulta externa com síndrome de Sjogren, 14 apresentam a forma primária e 26 a forma secundária.

Com este trabalho procura-se avaliar qual a prevalência da forma primária

desta afecção num grupo de indivíduos assintomáticos do concelho de Coimbra (grupo etário dos 50-70 anos).

II. MATERIAIS E MÉTODOS

Com o intuito de identificar a prevalência da forma primária da síndrome de Sjogren, foi enviado um questionário a um grupo, randomizado, de 2.660 indivíduos do concelho de Coimbra. A população do concelho de Coimbra tem actualmente 145.730 habitantes (67.616 do sexo masculino e 78.114 sexo feminino) — *Censos 91 - dados provisórios*. No grupo etário dos 50-70 anos existiam 27.474 indivíduos (15.231 (55.4%) do sexo masculino e 12.243 (44.6%) do sexo feminino) (*Censos de 1981; os de 1991 não estão ainda disponíveis*).

O questionário era constituído por duas perguntas: 1.^a sente frequentemente uma "areia" (corpo estranho), nos olhos? e, 2.^a sente frequentemente a boca seca, obrigando-o a levantar-se de noite, para beber água?. Estas duas questões, simples, parecem ser altamente sensíveis para identificar os doentes com a forma primária desta síndrome, já que todos os nossos doentes, seguidos em consulta, tal como aliás acontece na experiência de outros autores (2), apresentam estas queixas (nos nossos sempre as duas) e que são referenciadas como xeroftalmia e xerostomia.

Dos 2.660 indivíduos contactados, 947 (35.6%) responderam ao inquérito (quadro I). As idades estavam estritamente compreendidas entre os 50-70 anos.

Daqueles que responderam, 295 (31.2%) fizeram-no afirmativamente a ambas as questões e 379 (40.0%) negativamente também a ambas.

Dos 295 respondendo afirmativamente a ambas as questões (grupo A sintomático com xeroftalmia e xerostomia) foram convocados 50 para história clínica e exame oftalmológico e responderam 38 (38/295=12.9%). Do mesmo modo, foram enviadas convocatórias para a realização dos mesmos exames a 60 do grupo assintomático (grupo B), tendo respondido 38 (38/379=10%).

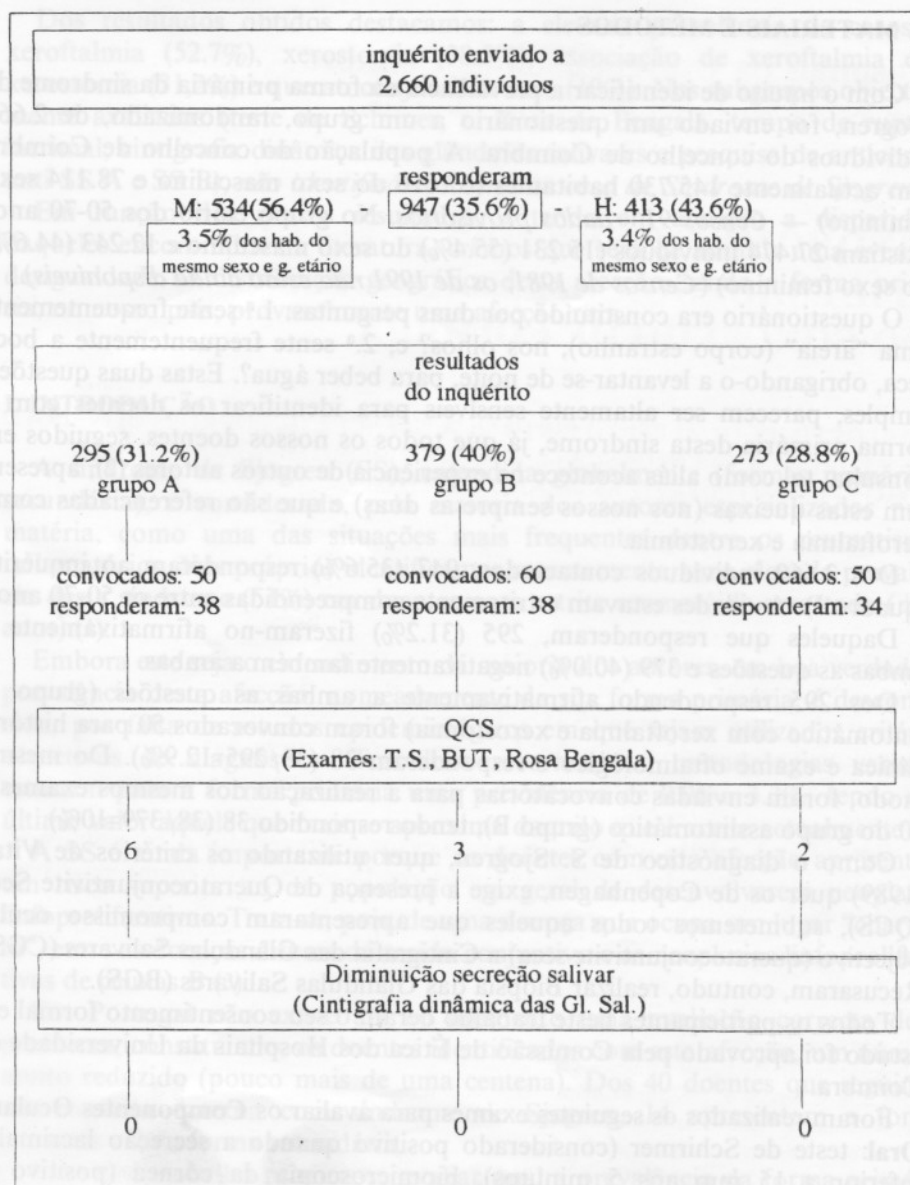
Como o diagnóstico de S. Sjogren, quer utilizando os critérios de Vitali (1989) quer os de Copenhagen, exige a presença de Queratoconjuntivite Seca (QCS), submetemos todos aqueles que apresentaram compromisso ocular objectivo (queratoconjuntivite seca) a Cintigrafia das Glândulas Salivares (CGS). Recusaram, contudo, realizar Biópsia das Glândulas Salivares (BGS).

Todos os participantes neste trabalho deram o seu consentimento formal e o estudo foi aprovado pela Comissão de Ética dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

Foram realizados os seguintes exames para avaliar os **Componentes Ocular e Oral**: teste de Schirmer (considerado positivo quando a secreção lacrimal é inferior a 15 mm aos 5 minutos), biomicroscopia da córnea (positivo se

QUADRO I

Resumo da metodologia utilizada



presentes úlceras punctiformes ou filamentosas na córnea localizada à fenda palpebral) e teste de ruptura lacrimal (positivo se < 10 segundos).

A todos os doentes com QCS foram realizadas CGS. Estas são consideradas positivas quando se verifica uma marcada diminuição da fixação do radioisótopo quer a nível das glândulas parotídeas, quer submaxilares e, sobretudo, diminuição da secreção após estimulação. Propusémos ainda realizar BGS naqueles com QCS. Esta é considerada positiva quando se encontra mais de um "foco" (agregado de mais de 50 células mononucleadas) por cada 4 mm².

Estudo Imunológico

Foram colhidos 76 soros (38 do grupo sintomático e 38 do grupo assintomático). Em todos eles foi efectuada a pesquisa de anticorpos anti-nucleares, anti-SSA e anti-SSB. Para esse fim utilizámos os sistemas de imunodifusão dupla ("Kit" Diena SSA e SSB-K549 da Sanofi e Pasteur) e das células Hep2 (Sanofi e Pasteur).

Crítérios de Diagnóstico de Síndrome de Sjogren

Considerámos possível fazer o diagnóstico de SS quando presentes: 1) QCS — definida por positividade em 2 dos seguintes: teste de Schirmer, biomicroscopia da córnea com Rosa de Bengala e tempo de ruptura lacrimal e 2) xerostomia — objectivada por uma CGS e/ou BGS positivas.

Metodologia para Avaliação dos Resultados

Os subgrupos objectivamente avaliados (teste Schirmer, tempo de ruptura lacrimal, biomicroscopia da córnea com Rosa de Bengala, pesquisa de autoanticorpos anti-SSA e anti-SSB e CGS) são representativos dos grupos em análise já que foram convocados: 12.9% do grupo A — sintomáticos e 10% do grupo B — assintomáticos. Estes valores permitem um intervalo de confiança dos resultados de 90% e um $p < 0.1$.

III. RESULTADOS

Dos 947 (35.6%) indivíduos que responderam ao inquérito, 534 (56.4%) eram

do sexo feminino e 413 (43.6%) do sexo masculino (correspondendo, respectivamente, a 3.5% e 3.4% da população do mesmo sexo e grupo etário — *Censos de 81*).

295 (31.2%) (H/M:0.97) (grupo A) referiam ter ambas as queixas: sentir frequentemente uma "areia" (corpo estranho), nos olhos (1.^a pergunta) e, sentir frequentemente a boca seca, obrigando-o a levantar-se de noite, para beber água (2.^a pergunta).

273 (28.8%) responderam afirmativamente a pelo menos uma das questões — grupo C: (Sim à 1.^a - 204 (21.5%); Sim à 2.^a - 69 (7.3%). Adicionando estes valores com os do grupo A, que apresentam ambas as queixas, obtemos: xerostomia em (31.2+7.3) 38.5% e xeroftalmia em (31.2+21.5) 52.7%. 379 indivíduos (40%) (H/M: 1.0) responderam negativamente a ambas as questões e foram considerados assintomáticos, sendo, portanto, o grupo controle (B) (ver resultados no quadro II).

QUADRO II

Resultados. Grupo A: sintomático; Grupo B: controle; QCS: indivíduos com queratoconjuntivite seca. Grupo C: uma resposta afirmativa (1.^a ou 2.^a)

Xeroftalmia Xerostomia (sintomas)	Assintomático	Xerostomia (sintoma)	Xeroftalmia (sintoma)	Total de doentes com sintomas	QCS 11/110
295 (31.2%)	379 (40%)	364 (38.5%)	499 (52.7%)	568 (60%)	6 - grupo A 3 - grupo B 2 - grupo C

Foram entrevistados 110 indivíduos (38 do grupo A, 38 do grupo B e 34 do C). A história clínica não foi relevante, nomeadamente quanto ao consumo de qualquer medicamento que pudesse justificar aquelas queixas.

Dos 38 (H/M: 0.9) indivíduos do grupo A, que acederam a participar no protocolo, 6 (H/M:5) apresentavam critérios para Queratoconjuntivite Seca (pelo menos 2 testes oftalmológicos positivos). 3 (mulheres) do grupo B e 2 (mulheres) dos que responderam apenas à primeira pergunta afirmativamente, apresentavam também QCS. Identificamos deste modo 11/110 indivíduos (10%) com QCS.

Todos aqueles que apresentaram QCS foram submetidos a cintigrafia

dinâmica das glândulas salivares e em nenhum caso foi possível demonstrar diminuição da fixação do radioisótopo, quer a nível das glândulas parotídeas, quer submaxilares, nem diminuição da secreção após estimulação (fig. 1).

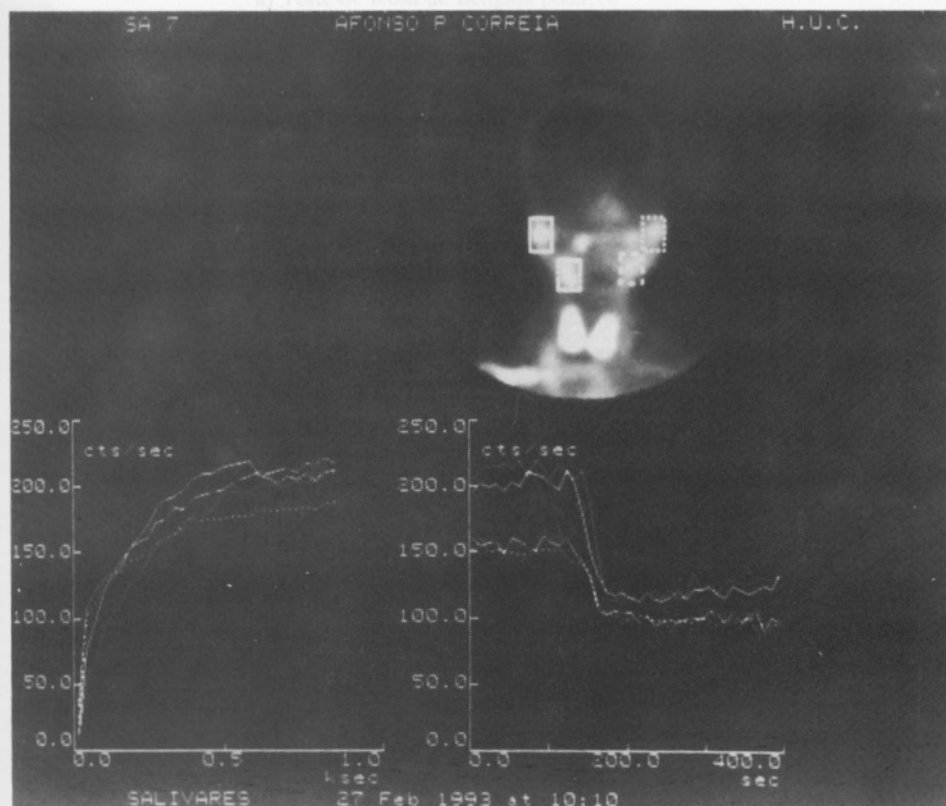


Fig. 1

Por recusa dos participantes, não foram executadas biópsias das glândulas salivares.

O estudo por imunofluorescência dos 76 soros (38 do grupo A e 38 do grupo B) não revelou em nenhum caso a presença de Acs antinucleares, anti-SSA ou anti-SSB.

Assim, e extrapolando alguns dos dados para o grupo total em análise (n=947), pode-se dizer que se verificou a associação de xeroftalmia e xerostomia (sintomas) em 31.2% dos casos (relação H/M:0.6), xerostomia (sintoma) em 38.5%, xeroftalmia (sintoma) em 52.7% e QCS em 10%. Não identificámos nenhum indivíduo com *S. Sjogren*.

IV. DISCUSSÃO

Em 1933, Sjogren, na sua monografia "keratoconjuntivitis sicca", estimava uma prevalência de 0.02% para esta afecção (4). No entanto, os resultados dos trabalhos realizados sobre a prevalência da síndrome de Sjogren são muito variáveis (quadro III).

QUADRO III
Prevalência da SS em vários AA

	xerost.	xeroft.	QCS	S. Sjogren
Sjogren				0.002%
Shearn				0.2%
Delcambe				0.5%
Moutsopolos				3.7%
Jacobsson	5.5%		14.9%	2.7%

As metodologias utilizadas têm sido variadas (avaliação apenas de sintomas, exames necrópsicos, doentes selecionados com patologias determinadas, etc...) e em grande parte dos casos não há uma aplicação rigorosa de critérios de diagnóstico, tornando, por vezes, problemática a interpretação dos resultados publicados.

Se no que diz respeito à avaliação do componente ocular existe alguma unanimidade de critérios, isso já não se passa completamente para o componente oral (quadros IV, V, e VI). Contudo, as alterações histopatológicas encontradas na BGS são consideradas pela maioria como o exame que isoladamente é mais específico para o diagnóstico do componente oral. No nosso caso não

QUADRO IV

Critérios de diagnóstico de Daniels

1. Queratoconjuntivite seca
 - a) Teste de Rosa de Bengala positivo
 - b) BUT diminuído e/ou
 - c) Teste de Schirmer positivo
2. Adenite focal na BGS (>foco/4mm²)

QUADRO V

Critérios de diagnóstico de Vitali

Presença de pelo menos 3 dos seguintes critérios:

1. Pelo menos 2 dos seguintes sintomas:
xerostomia, xeroftalmia ou hipertrofia parotídea
2. Teste de Schirmer positivo e/ou positividade no teste de Rosa de Bengala
3. Sialografia positivo e/ou "score" 4 na biópsia das glândulas salivares
4. Presença de Acs anti Ro (SS A)

pudemos realizar este exame neste grupo de indivíduos por recusa dos mesmos. Consideramos, no entanto, que a alta sensibilidade da CGS, embora utilizada isoladamente, permitiria identificar os casos de compromisso oral pela SS.

De facto, a cintigrafia das glândulas salivares tem um valor definido no diagnóstico do componente oral da SS (5). É correntemente considerada como uma técnica com boa sensibilidade, cómoda, simples, embora onerosa (6,7). As anomalias cintigráficas correlacionam-se bem com a sialografia, sialometria e histopatologia das glândulas salivares. Num trabalho comparando o valor da CGS com a BGS verificou-se mesmo uma maior sensibilidade para o 1.º exame (86% versus 70%), embora com menor especificidade (78% versus 86%) (8). A execução de CGS seriadas poderá ser a melhor maneira de acompanhar a progressão da doença (9).

Apesar de tudo isto e ressaltando a dimensão da amostra, a verdade é que,

QUADRO VI

Critérios para o Componente Salivar da SS

Skopouli (1986)	F > 1 ou = 2 na BGS
Homma (1986)	F > 1 ou sialografia anormal
Fox (1986)	Xerostomia sintomática e diminuição do fluxo salivar e estimulado (1.5 ml/3 min.)
Daniels (1984)	F > 1 na BGS
Manthorpe Copenhaga (1986)	Dois ou mais dos seguintes: 1. sialometria basal (< 1.5 ml/15 min.) 2. cintigrafia anormal 3. F > 1 na BGS

embora tenhamos encontrado valores elevados de prevalência para as situações de xerostomia (58%) e xeroftalmia (38.5%), crêmos que em grande parte dos casos se trata de indivíduos que sobrevalorizaram as suas queixas.

Dos 10% com QCS julgamos que a maioria terá provavelmente uma atrofia senil das glândulas salivares. E, neste grupo, não encontramos nenhum caso de síndrome de Sjogren, o que nos leva a admitir que possam existir factores geográficos importantes na determinação da prevalência desta afecção, sendo provavelmente a forma primária rara entre nós, contrariamente ao que acontece com as formas secundárias (1.3).

AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi subsidiado pela Comissão de Fomento da Investigação em Cuidados de Saúde, do Ministério da Saúde, pelo P.I. n.º 5/91.

BIBLIOGRAFIA

1. FILIPE C., SANTOS A., SPENCER REIS C., MOURA J., SEVERO F., PORTO A.: A prevalência da Síndrome de Sjogren na Artrite Reumatóide — Estudo Prospectivo. *Rev. Port. Reumatol.* 17:308-385, 1991.
2. JACOBSSON L.T.H., AXELL T.E., HANSEN B.U., HENRICSSON V., LARSSON A., LIEBERKIND K., LILJA B., MANTHORPE R.: Dry Eyes or Mouth — An Epidemiological Study in Swedish Adults, with Special Reference to Primary Sjogren's Syndrome. *J. Autoimmunity* 2:521-527, 1989.
3. QUEIRÓS M.V.: Algumas Considerações sobre a Síndrome de Sjogren. *Rev. Port. Clin. Terap.* 5:161-162, 1981.
4. SILVA N.: Síndrome de Sjogren. *Rev. Port. Clin. Terap.* 5:181-194, 1981.
5. CUMMINGS N.A., SCHALL G., ANDERSON L., TALAL N.: Sjogren's Syndrome — Newer Aspects of Research, Diagnosis and Therapy. *Ann. Intern. Med.* 75:937-950, 1971.
6. SCHIODT M. and THORN J.: Criteria for the Salivary Component of Sjogren's Syndrome. A Review. *Clin. Exp. Rheumatol.* 7:119-122, 1989.
7. SCULLY: Oral Parameters in Diagnosis of Sjogren's Syndrome. *Clin. Exp. Rheumatol.* 7:113-117, 1989.
8. VITALI C., MONTI P., NERI R.: Parotid Sialography and Lip Biopsy in the Evaluation of Oral Component in Sjogren's Syndrome. *Clin. Exp. Rheumatol.* 7:131-135, 1989.
9. WHALEY K., ALSPAUGH M.: Sjogren's Syndrome in Textbook of Rheumatology. Kelley WN, Ed.; WB Saunders Company, Philadelphia, 2.^a Ed.; Vol. 1, 1985:1197-1210.