

Prevalência da síndrome de Sjögren primária em importante área metropolitana no Brasil

Valéria Valim¹, Eliana Zandonade², Ana Maria Pereira³, Odvaldo Honor de Brito Filho⁴, Erica Vieira Serrano³, Carlos Musso⁵, Raquel Altoé Giovelli⁶, Rozana Mesquita Ciconelli⁷

RESUMO

Não há estudo anterior sobre a prevalência de síndrome de Sjögren (SS) no Brasil. O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência de SS na população geral de Vitória, estado do Espírito Santo, Brasil. Trata-se de estudo epidemiológico, observacional e transversal com 1.205 indivíduos randomizados, cujas idades variaram de 18 a 65 anos, residentes em Vitória. Os indivíduos foram triados para xerostomia e xeroftalmia por meio de entrevista domiciliar. Aqueles com sintomas “sicca” foram convidados a comparecer ao hospital para realizar avaliação médica adicional, avaliação do fluxo salivar não estimulado, teste de Schirmer I, exame de sangue e biópsia de glândula salivar labial menor. Os sintomas “sicca” foram identificados em 18% (217 indivíduos) da amostra. Dos 217 indivíduos com sintomas “sicca”, 127 (58%) estavam disponíveis para exame. Nessa amostra, 61,7% eram mulheres e 46,8% usavam medicação. A síndrome “sicca” foi confirmada em 12% deles por pelo menos um exame (fluxo salivar ou teste de Schirmer I). Dois pacientes (0,17%) preencheram quatro critérios classificatórios americano-europeus (95% IC = 0,020–0,5983).

Palavras-chave: síndrome de Sjögren primária, prevalência, biópsia de glândula salivar menor, epidemiologia.

© 2013 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Sjögren primária (SSp) é uma doença autoimune sistêmica caracterizada não apenas por infiltrado linfocítico nas glândulas exócrinas, mas também por seu efeito em alguns órgãos, como pulmões e rins, nos nervos e no sangue.¹ Seu sintoma usual é a secura de boca e olhos.² Embora a SSp seja uma das doenças autoimunes mais comuns, é pouco diagnosticada, uma vez que queixas de secura não são sistematicamente investigadas por médicos.³

Estudos sobre a prevalência da SSp mostraram resultados diferentes, que variaram de 0,04% a 4,8%.^{4–14} Tais diferenças podem ser explicadas pelo uso de diferentes critérios diagnósticos, exames e valores de referência para avaliar a disfunção das

glândulas lacrimais e salivares. Outra razão poderia ser o fato de que muitos estudos foram realizados em países diferentes, inclusive alguns em populações específicas.

Ao longo dos anos, muitos critérios diagnósticos diferentes foram propostos, como os seguintes: de Boston (1965); Japonês (1971); de San Francisco (1975); de Copenhague (1976); de San Diego (1986); Grego (1986); e Europeus (1993). Os critérios aceitos atualmente são os do Grupo de Consenso Americano-Europeu de 2002.¹⁵ As principais contribuições e diferenças desses critérios incluem: os Critérios de San Francisco, que propuseram critérios histológicos para biópsia salivar; os Critérios de San Diego, que incluíram os autoanticorpos SS-A e/ou SS-B como critérios necessários; os Critérios Europeus, que incluíram anticorpo antinuclear, fator reumatoide e biópsia de glândula lacrimal. Em geral,

Recebido em 28/04/2012. Aprovado em 14/08/2012. Os autores declaram a inexistência de conflito de interesse.

Projeto PRONUCLEAR - Sociedade Brasileira de Reumatologia.

Serviço de Reumatologia, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitário, Universidade Federal do Espírito Santo – UFES.

1. Doutora em Reumatologia, Universidade Federal de São Paulo – Unifesp; Professora Adjunta, Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal do Espírito Santo – UFES; Chefe do Serviço de Reumatologia, Hospital Universitário, UFES

2. Doutora em Estatística, Universidade de São Paulo – USP; Professora Associada, Departamento de Estatística, UFES

3. Mestre em Saúde Pública, UFES

4. Cirurgião Dentista, UFES

5. Doutor em Patologia, USP; Patologista, Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes; Professor Adjunto, UFES; Professor, Universidade Vila Velha

6. Mestranda em Medicina, UFES

7. Doutora em Reumatologia, Unifesp; Professora Livre-Docente de Reumatologia, Unifesp

Correspondência para: Valéria Valim. Rua Almirante Soeiro, 271, Torre 1/501, Praia de Santa Helena. CEP: 29055-020. Vitória, ES, Brasil. E-mail: val.valim@gmail.com

os critérios desenvolvidos pelo Comitê Científico Americano consideraram exames específicos e objetivos, como biopsia e títulos de autoanticorpos. Por outro lado, os Critérios Europeus enfatizaram os sintomas clínicos de *secura*. Com base nos Critérios Europeus, foi possível classificar indivíduos com apenas sintomas “sicca” e exames de disfunção lacrimal e salivar como SS. Os critérios de classificação americano-europeus mantiveram as mesmas questões clínicas e exames para disfunção glandular para a triagem da *secura*. Além disso, para fazer o diagnóstico, era necessário biopsia positiva ou presença de anti-SS-A/SS-B.¹⁵

Utilizando-se os critérios europeus preliminares,¹⁶ a prevalência estimada em mulheres de comunidade rural na Grécia foi de 0,6%.⁴ Resultados semelhantes foram encontrados na Eslovênia (0,6%) e na Dinamarca (0,6%–2,1%).^{10,11} Utilizando-se os critérios de Copenhague, a prevalência foi de 2,7% na Suécia e 0,7% na China.^{6,12} Em estudo conduzido nos EUA por Hochberg (1996), a prevalência foi de 0,04% para indivíduos com idade entre 65 e 84 anos. Essa taxa baixa resulta da utilização de autoanticorpos para classificar os pacientes.¹³ Em outros estudos, a prevalência de SS variou de 2% a 4,8%.^{5,12,15} No Reino Unido, a prevalência foi estimada em 3%–4%, utilizando-se os critérios europeus preliminares.⁸ Ao usar o Consenso Americano-europeu, a prevalência variou de 0,1% a 0,4%.⁹

Como não houve estudo anterior sobre a prevalência de SS no Brasil, este estudo teve por objetivo determinar a prevalência de SS em cidade brasileira, usando amostra randomizada.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de estudo epidemiológico, observacional e transversal com 1.205 pacientes randomizados, cujas idades variaram de 18 a 65 anos, residentes em Vitória, capital do estado do Espírito Santo, localizado na região sudeste do Brasil. Vitória é uma ilha, com área de 93.381 km², rodeada por manguezais, sendo 40% montanhosa com clima tropical e temperatura média anual de 23°C. Em 2010, sua população era de 320.156 habitantes, sendo 95% dos adultos alfabetizados. Há mistura de diferentes grupos étnicos no Brasil, incluindo índios, negros e caucasianos (portugueses, franceses, alemães e italianos).

A amostra foi proporcional aos dados do censo demográfico de 2000 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Foi uma amostra probabilística, por conglomerados, múltiplos estágios em estratos homogêneos, sendo o domicílio a unidade amostral. Na definição de classe socioeconômica, a renda mensal do chefe da família foi

expressa nas seguintes faixas com base no salário mínimo (SM): até 2 SM (US\$ 318,00); de 2 a 5 SM (US\$ 318,00 a 795,00); de 5 a 10 SM (US\$ 795,00 a 1.590,00); e acima de 10 SM (US\$ 1.590,00). A média obtida foi de 7,5 SM (US\$ 1.193,18), com desvio-padrão de 4,55 SM (US\$ 723,86). Adotou-se tamanho amostral proporcional à população. Considerando-se o tamanho da população como infinito (grande), precisão desejada de 0,7% e um nível de significância de 5%, o tamanho da amostra foi calculado como 1.158 indivíduos. Ao final do estudo, o intervalo de confiança foi calculado com base no resultado obtido.

Durante a primeira parte do estudo, visitas domiciliares aleatórias foram realizadas. Seis perguntas-padrão (sintomas “sicca”) dos critérios de classificação americano-europeus foram feitas.¹⁵ Os entrevistadores eram alunos de graduação de cursos da área da saúde, treinados.

Os domicílios foram escolhidos aleatoriamente de acordo com os seguintes critérios: domicílios localizados na parte direita extrema do mapa, no lado direito da rua, tendo-se observado o sentido horário, sempre à direita, com intervalo de três casas entre as visitadas. A escolha da pessoa da casa em participar da entrevista também foi aleatória no que diz respeito a gênero, idade e data de nascimento.

Na segunda fase, todos os pacientes foram avaliados por reumatologista. Os seguintes exames complementares foram realizados para investigar doença reumática: teste de Schirmer; fluxo salivar não estimulado; pesquisa de fator reumatoide, fator antinuclear (FAN), anti-SS-A/Ro e anti-SS-B/La; e biopsia de glândula salivar labial. Pacientes com testes HIV/HTLV positivos e linfoma foram excluídos.

O fluxo salivar total não estimulado em 15 minutos foi coletado pela manhã (8–10 h) e armazenado em recipientes plásticos limpos. A amostra foi pesada em balança de precisão. Considerou-se que havia 1 mg de saliva em cada 1 mL coletado. Os pacientes foram instruídos a não comer nem beber alimentos com cafeína, não fumar e não mascar chiclete no dia do exame. A temperatura ambiente foi mantida entre 20 °C e 30 °C, e o ar condicionado, desligado.

Amostras de sangue foram coletadas e armazenadas a –20 °C para a pesquisa de autoanticorpos, vírus C e HIV. Todos os indivíduos foram submetidos à biopsia de glândula salivar labial.¹⁷ As glândulas salivares foram fixadas em formol até o exame histopatológico ser realizado por patologista especializado. Nas glândulas salivares menores (obtidas por meio da mucosa de aparência normal), a presença de sialadenite focal linfocítica, com escore de foco ≥ 1 , definido como o número de focos linfocíticos (contendo mais de 50 linfócitos) por 4 mm² de tecido glandular, foi considerado como SS. Pacientes que

apresentavam secura de olhos ou de boca, além de positividade para autoanticorpos (SS-A ou SS-B) ou escore de foco ≥ 1 , foram considerados portadores de SS. Além disso, pacientes que atendiam a quatro dos seis critérios foram classificados como portadores de SS de acordo com os critérios de classificação americano-europeus.¹⁵

As características da população foram descritas. O teste do qui-quadrado foi utilizado para comparar pacientes com e sem sintomas de secura. Para as variáveis quantitativas, utilizou-se o teste *t* de Student. Para as variáveis com distribuição não normal, utilizou-se o teste de Mann-Whitney. Para todos os testes, adotou-se o nível de significância de 5%. Utilizou-se o teste de Kolmogorov-Smirnoff para a avaliação de dados de distribuição normal.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Espírito Santo. Todos os participantes foram informados a respeito da pesquisa e assinaram o consentimento livre e informado.

RESULTADOS

Um total de 1.205 indivíduos foram entrevistados, sendo representativos da população geral de Vitória. Todos aceitaram responder ao questionário e completar a primeira fase do estudo (Figura 1). Na amostra estudada, 50,8% eram mulheres, 45,3% casados, 47,5% caucasianos, e a idade média foi de $36,2 \pm 13,6$ anos (Tabela 1). Após triagem domiciliar para síndrome “sicca”, 18% (217) dos participantes apresentavam secura oral ou dos olhos. A queixa mais comum foi a sensação de presença de areia nos olhos seguida por boca seca. Dos 217 indivíduos, 58% (127) foram avaliados pelo teste de Schirmer, sialometria com fluxo salivar total não estimulado, exame de sangue e biopsia de glândula salivar labial menor. Seguem-se alguns motivos para a não realização dos exames: esquecimento, mudança de endereço, falta de tempo e desistência dos exames. Apenas um dos pacientes negou submeter-se a todos os exames.

Na tentativa de entender qualquer viés que pudesse ter ocorrido, os 90 indivíduos com sintomas de secura que não estavam disponíveis para os exames (segunda fase do estudo) foram comparados aos 127 que se submeteram aos exames, incluindo a biopsia de glândula salivar labial. Os participantes que se apresentaram para os exames eram mais velhos ($44,77 \pm 13,1$ vs. $36,1 \pm 13,5$; $P = 0,001$; teste *t*). Nenhuma outra diferença estatística foi encontrada (Tabela 2).

Pelo menos um teste para secura foi positivo em 12% dos participantes. Secura ocular sem manifestação oral foi observada em 41,1% dos participantes, enquanto secura oral isolada foi observada em apenas 24,4%.

Na análise final, dois pacientes preencheram pelo menos quatro critérios e puderam ser classificados como portadores de SS de acordo com os critérios de classificação americano-europeus. Portanto, observou-se prevalência de 0,17% (IC = 0,0201–0,05983) (Figura 1). Tais pacientes eram não brancas e casadas, tendo uma 41 anos de idade e a outra, 46. Uma delas usava medicação, e nenhuma das duas apresentava comorbidades (Tabela 3).

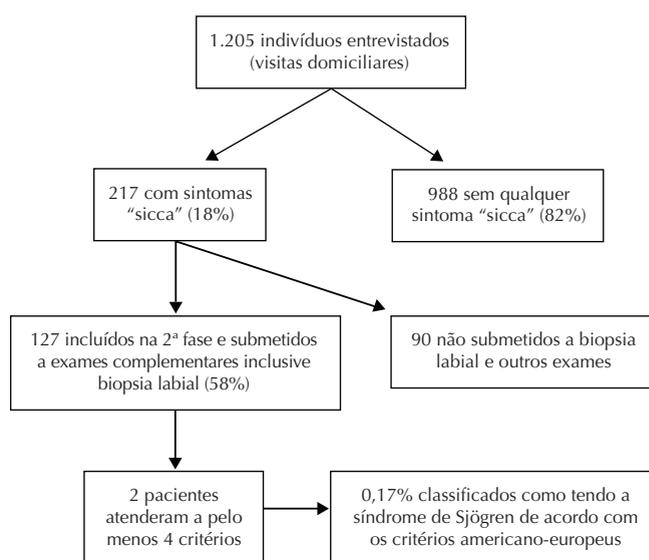


Figura 1
Fluxograma da amostra.

Tabela 1
Características demográficas da amostra

Variável	Categoria	Número	%
Gênero	Feminino	614	51,0
	Masculino	591	49,0
Etnia*	Caucasiana	554	47,5
	Negra	207	17,8
	Índigena	2	0,2
	Miscigenada	403	34,6
Estado civil*	Solteiro	513	43,5
	Casado	534	45,3
	Viúvo	42	3,6
	Divorciado	90	7,6
Classe social*	A	359	30,3
	B	322	27,2
	C	445	37,5
	D	60	5,0
Variável	Média	DP	Mín-Máx
Idade	36,2	13,6	18–65

n = 1.205. As diferenças correspondem à perda de informação. DP = desvio-padrão.

Tabela 2

Comparações de dados demográficos e sintomas “sicca” entre indivíduos que se submeteram aos exames na segunda fase e aqueles que não participaram da segunda fase

Variável	Categoria	Não participantes da 2ª fase		Testes realizados		P*
		n	Col %	n	Col %	
Gênero	Feminino	57	62	79	63,7	0,903
	Masculino	35	38	45	36,3	
Etnia	Caucasiana	34	37,4	51	42,9	0,307
	Negra	24	26,4	21	17,6	
	Miscigenada	33	36,3	47	39,5	
Estado civil	Solteiro	24	26,4	49	40,5	0,115
	Casado	52	57,1	61	50,4	
	Viúvo	7	7,7	6	5	
	Divorciado	8	8,8	5	4,1	
Sintomas “sicca” (Resposta ‘Sim’)	- Você apresentou secreta persistente e perturbadora nos olhos diariamente, por mais de 3 meses?	35	37,6	38	30,6	0,281
	- Você tem sensação recorrente de presença de areia nos olhos?	29	31,2	48	38,7	0,251
	- Você usa lágrimas artificiais mais de 3 vezes por dia?	13	14	16	12,9	0,818
	- Você apresentou sensação de boca seca diariamente por mais de 3 meses?	48	51,6	55	48,4	0,289
	- Você apresentou inchaço recorrente ou persistente das glândulas salivares a3?	5	5,4	7	5,7	0,920
	- Você bebe líquidos com frequência para ajudar a engolir comida seca?	19	20,4	30	24,4	0,512

*Teste do qui-quadrado.

Tabela 3

Critérios classificatórios para síndrome de Sjögren

Número de critérios	Olhos secos	Boca seca	Teste de Schirmer	Fluxo salivar	Medicamentos	Ro/La	≥ 1 foco escore/4 mm ²
4	Sim	Sim	Pos	4,269	Sim	Neg	Sim
4	Sim	Sim	Pos	2,868	Não	Neg	Sim

Medicamentos = anti-hipertensivos, antidepressivos, diuréticos. Teste de Schirmer (mm/5 min); fluxo salivar (mL/15 min).

DISCUSSÃO

Este estudo forneceu os primeiros dados brasileiros sobre a prevalência de SSp. O Brasil tem dimensões continentais, o que dificulta a aplicação dessa metodologia e desse desenho em todos os seus estados. A mistura dos grupos étnico-raciais de Vitória representa as principais etnias da população brasileira.

Muitos estudos foram realizados em diferentes países, incluindo populações específicas, como idosos e pacientes de ambulatórios de reumatologia.^{4-9,13,14} No entanto, não havia nenhum estudo anterior na população brasileira. Os estudos de prevalência mostraram diferentes resultados. A grande variabilidade pode ser explicada por diferenças nos fatores genéticos e ambientais, mas primariamente pode também refletir diferenças na metodologia. A prevalência

encontrada de 0,17% está de acordo com a encontrada em outros estudos que utilizaram os critérios de classificação americano-europeus.⁹

Muitos critérios classificatórios para SS foram propostos, modificados e revisados antes e durante simpósios internacionais em Copenhague em 1986.¹³ Hoje, a despeito de algumas limitações, o Consenso Americano-Europeu é usado amplamente para classificar SS.¹⁵ Tais critérios incluem secreta oral e ocular em associação com sialadenite ou positividade para autoanticorpos (SS-A/Ro e SS-B/La).

Na amostra, apenas dois indivíduos preencheram pelo menos quatro critérios classificatórios de SS. Talvez pacientes com três ou dois critérios, incluindo biopsia labial positiva, possam ser classificados como portadores de SS no futuro. O rigor em exigir quatro critérios para o diagnóstico de SSp, de acordo com o Consenso Americano-Europeu, pode ter

excluído casos mais leves, atípicos e iniciais da doença. Esse rigor, um início insidioso da doença e o amplo espectro de manifestações clínicas sistêmicas podem ter subestimado a prevalência da síndrome.

A não realização de todos os exames complementares incluídos no Consenso Americano-Europeu foi uma limitação deste estudo. É possível que indivíduos com teste de Schirmer negativo ou fluxo salivar normal apresentem outros testes para secura positivos, como Rose Bengal, cintilografia e sialografia. Fluxo salivar não estimulado e teste de Schirmer foram escolhidos por serem de fácil execução e baixo custo. Além disso, esses testes mostraram boa correlação e sensibilidade para o diagnóstico de SS.¹⁸

Entre os entrevistados sem sintomas de secura (988 de 1205), poderia ser possível encontrar SS, uma vez que a síndrome “sicca” pode não estar presente na SS precoce e em pacientes com predominância de sintomas sistêmicos. Entretanto, tal dificuldade relaciona-se a aspectos da SS e limitação dos critérios classificatórios, explicando como é difícil conduzir ensaios clínicos randomizados.

Outra limitação deste estudo foi que apenas 58% dos indivíduos entrevistados participaram da segunda fase do estudo, isto é, submeteram-se à biópsia de glândula salivar e pesquisa de autoanticorpos. A prevalência de SS, considerando-se apenas os participantes da segunda fase que se apresentaram para os exames complementares, pode ter resultado em uma subavaliação da SS na população como um todo. Essa limitação também está presente em outros estudos.⁵⁻⁹ Os indivíduos que se submeteram aos exames eram mais velhos que aqueles que não participaram da segunda fase deste estudo. Talvez os indivíduos mais idosos sejam mais responsáveis ou entendam melhor a importância deste estudo. Além disso, é possível e esperado que aqueles que não participaram apresentassem grau de secura menor. Por isso acreditamos que a prevalência não seria tão maior se todos os indivíduos com secura fossem incluídos na segunda fase deste estudo.

Estudos anteriores falharam em determinar as alterações histológicas, pois muitos pacientes recusaram se submeter à biópsia.⁴⁻¹⁴ No entanto, a não concordância com exames invasivos é comum em grandes estudos populacionais. Um aspecto positivo deste estudo foi que a biópsia foi realizada em todos os participantes com secura, que retornaram para os exames, e não apenas naqueles com testes positivos para disfunção glandular ou positivos para os autoanticorpos.

Concluindo, a prevalência de SSp, de acordo com os critérios americano-europeus, em Vitória, Espírito Santo, Brasil, foi de 0.17%. É possível que tal prevalência tenha sido subestimada.

REFERENCES

REFERÊNCIAS

1. Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren's syndrome. *Arch Intern Med* 2004; 164(12):1275-84.
2. Daniels TE, Whitcher JP. Association of patterns of labial salivary gland inflammation with keratoconjunctivitis sicca: analysis of 618 patients with suspected Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1994; 37(6):869-77.
3. Valim V. Avaliação da Prevalência de Síndrome Seca em pacientes procedentes do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio De Moraes [abstract]. *Rev Bras Reumatol* 2003; 43:s39 (abstract PO 143).
4. Dafni UG, Tzioufas AG, Staikos P, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Prevalence of Sjögren's syndrome in a closed rural community. *Ann Rheum Dis* 1997; 56(9):521-5.
5. Sánchez-Guerrero J, Pérez-Dosal MR, Cárdenas-Velázquez F, Pérez-Reguera A, Celis-Aguilar E, Soto-Rojas AE, et al. Prevalence of Sjögren's syndrome in ambulatory patients according to the American-European Consensus Group criteria. *Rheumatology* 2005; 44(2):235-40.
6. Zhang NZ, Shi CS, Yao QP, Pan GX, Wang LL, Wenet ZX, et al. Prevalence of primary Sjögren's syndrome in China. *J Rheumatol* 1995; 22(4):659-61.
7. Drosos AA, Andonopoulos AP, Costopoulos JS, Papadimitriou CS, Moutsopoulos HM. Prevalence of primary Sjögren's syndrome in an elderly population. *Br J Rheumatol* 1988; 27(2):123-7.
8. Thomas E, Hay EM, Hajeer A, Silman AJ. Sjögren's syndrome: a community-based study of prevalence and impact. *Br J Rheumatol* 1998; 37(10):1069-76.
9. Bowman SJ, Ibrahim GH, Holmes G, Hamburger J, Ainsworth JR. Estimating the prevalence among Caucasian women of primary Sjögren's syndrome in two general practices in Birmingham, UK. *Scand J Rheumatol* 2004; 33(1):39-43.
10. Tomsic M, Logar D, Grmek M, Perkovic T, Kveder T. Prevalence of Sjögren's syndrome in Slovenia. *Rheumatology* 1999; 38(2):164-70.
11. Bjerrum KB. Keratoconjunctivitis sicca and primary Sjögren's syndrome in a Danish population aged 30-60 years. *Acta Ophthalmol Scand* 1997; 75(3):281-6.
12. Jacobsson LT, Axell TE, Hansen BU, Henricsson VJ, Larsson A, Lieberkind K, et al. Dry eyes or mouth. An epidemiological study in Swedish adults, with special reference to primary Sjögren's syndrome. *J Autoimmun* 1989; 2(4):521-7.
13. Hochberg MC. The prevalence of dry eye, dry mouth, autoimmunity and primary Sjögren's syndrome in the general population [Abstract]. *Arthritis Rheum* 1996; 39:S66.
14. Whaley K, Williamson J, Wilson T, McGavin DD, Hughes GR, Hughes H. Sjögren's syndrome and autoimmunity in a geriatric population. *Age Ageing* 1972; 1(4):197-206.
15. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, 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(6):554-8.

16. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum* 1993; 36(3):340-7.
17. Langerman AJ, Blair EA, Sweiss NJ, Taxy JB. Utility of lip biopsy in the diagnosis and treatment of Sjögren's syndrome. *Laryngoscope* 2007; 117(6):1004-8.
18. Strickland RW, Tesar JT, Berne BH, Hobbs BR, Lewis DM, Welton RC. The frequency of sicca syndrome in an elderly female population. *J Rheumatol* 1987; 14(4):766-71.