SÍNDROMA SECO:
DA CLÍNICA AO DIAGNÓSTICO

Cândida Silva
Armando Malcata

Reumatologia
Hospitais da Universidade de Coimbra

RESUMO

As queixas secas (xerostomia e xeroftalmia) são comuns na prática clínica diária, quer da Reumatologia, quer da Medicina Familiar. A correcta avaliação das suas causas implica uma detalhada história clínica, associada ao exame objectivo cuidado, complementado depois, pelos exames auxiliares de diagnóstico. Os autores apresentam uma revisão do tema, tendo como objectivo uma avaliação sistemática das causas mais frequentemente encontradas em ambulatório.

Palavras-chave: Xerostomia; Xeroftamia; Causas; Diagnóstico.

ABSTRACT

Dry mouth and dry eyes are common complaints in clinical practice, both in Rheumatology and Family Medicine. The correct evaluation of its causes requires a complete clinical history, associated with a detailed objective evaluation and complemented by laboratory evaluation. The authors present a review, having as objective a systematic evaluation of the more frequent causes in outpatient clinics.

Keywords: Dry mouth; Dry eyes; Causes; Diagnosis.

SÍNDROMA SECO: DA CLÍNICA AO DIAGNÓSTICO

Cândida Silva*
Armando Malcata**

Introdução:

A presença de **xeroftalmia** («olho seco») e **xerostomia** («boca seca») é muitas vezes referida como **síndrome seco.** Esta denominação tem levantado alguma confusão em termos clínicos, uma vez que, apesar de existirem múltiplas causas para o aparecimento destes sintomas, é frequentemente utilizada como sinónimo de Síndrome de Sjögren (SS).

O SS é um processo crónico de natureza autoimune caracterizado pela infiltração linfoplasmocitária do parênquima das glândulas exócrinas, maioritariamente as glândulas lacrimais e salivares, o que condiciona a sintomatologia mais frequente: xeroftalmia e xerostomia, mas pode também causar secura do nariz, vias aéreas superiores e vagina por atingimento de outras glândulas exócrinas. Quando surge isoladamente designa-se SS primário e SS secundário quando está associada a outras doenças imunes (Quadro 1)[1].

O síndrome seco pode ser a manifestação clínica de uma míriade de problemas, sem traduzir necessariamente a presença de doença autoimune.

As queixas de xeroftalmia e xerostomia são muito frequentes na população em geral. No entanto, na maioria dos estudos realizados em doentes ambulatórios, existe uma fraca correlação entre os sintomas referidos pelos doentes e a objectivação de alterações nos testes específicos. Num estudo realizado em Inglaterra[2] em 341 indivíduos, 24% tinham queixas de xeroftalmia, 29% de xerostomia e 14% referiam ambos, mas apenas existiu uma fraca associação entre a presença de sintomas oculares e orais e a positividade dos testes, sendo maior em indivíduos com idade < 55 anos.

Num estudo realizado em Portugal em 1993, no concelho de Coimbra, entre 947 índividuos 52,7% responderam afirmativamente às questões que versavam as queixas de xeroftalmia, 38,5% às que versavam a xerostomia e 31,2% a ambas. Destes, foram avaliados em consulta hospitalar 110 índividuos, tendo-se demonstrado queratoconjunctivite seca em apenas 10%, mas nenhum destes apresentava SS[3].

Faremos primeiro a definição do que são queixas secas e como se apresentam e depois a forma de investigação de um doente com síndrome seco.

Avaliação Clínica:

Sintomas e Sinais

Xeroftalmia – «olho seco»: devida normalmente à diminuição da secreção aquosa lacrimal. Descrita pelos doentes como sensação de corpo estranho, associada a prurido e/ou sensação de queimadura nos olhos, que aumenta ao longo do dia,

Quadro I. Doenças autoimunes associadas a Síndrome de Sjögren[1]:

Artrite Reumatóide (AR)
Lúpus Eritematoso Sistémico (LES)
Esclerodermia
Polimiosite/ Dermatomiosite
Poliarterite Nodosa
Cirrose Biliar Primária
Hepatite Crónica Activa
Doença Celíaca
Dermatite Herpetiforme
Diabetes
Doença do dador *versus* hospedeiro
Doença de Graves
Miastenia Gravis

*Interna do internato complementar de Reumatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra
**Assistente Graduado de Reumatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

x ou visão turva resultante dos filamentos mucosos que se formam. Também são frequentes as queixas de fotofobia e a sensação de diminuição da quantidade de lágrimas. As causas são múltiplas (Quadro II)[4,5].

Xerostomia – «boca seca»: devida à diminuição da produção de saliva pelas glândulas salivares. Manifesta-se pela sensação de secura oral, necessidade da ingestão frequente de líquidos e dificuldade na ingestão de alimentos sólidos ou em falar continuamente. Traduz-se por um aumento de cáries, necessidade do uso de próteses dentárias e susceptibilidade a infecções, como a candidiase oral recorrente. As razões para o seu aparecimento são variadas (Quadro III)[6].

A investigação do síndrome seco exige uma história clínica apurada. As queixas devem ser valorizadas de acordo com a idade e sexo do doente, já que existe uma diminuição da produção do filme lacrimal com a idade, durante a gravidez e após a menopausa.

O desenvolvimento das queixas é normalmente insidioso, pelo que se as queixas forem de início abrupto, há que averiguar da toma de nova medicação ou da presença de estados ansiosos e depressivos.

A **história clínica** deve incluir não só a pesquisa de sinais e sintomas normalmente encontrados no SS, mas também sinais de outras doenças reumáticas autoimunes a que o SS se pode associar (cerca de 50% dos doentes)[7], ou outras doenças imunes (ver Quadro I). Assim o interrogatório deve incluir a pesquisa de sinais e sintomas de vários sistemas: músculo-esquelético, respiratório, digestivo, vascular, dermatológico e do sistema nervoso, normalmente associados a estas doenças. A presença de sinais sistémicos como febre, emagrecimento e perda de peso deve ser registada.

Tem sido também encontrada uma elevada prevalência de queixas secas em doentes com síndromes funcionais como a fibromialgia, sendo muitas vezes o diagnóstico diferencial difícil[8].

A **história familiar** é importante, uma vez que o SS é comum em familias de doentes com LES, AR ou outras doenças autoimunes[9].

Os **hábitos pessoais** devem ser pesquisados: como hábitos tabágicos, consumo de alcóol, fármacos prescritos pelo médico ou de venda livre, com efeitos anti-colinérgicos (Quadro IV)[10]. Os medicamentos «antigripe» têm **frequentemente** na sua composição anti-histaminicos que podem agravar os sintomas.

Quadro II. Causas de xeroftalmia[4,5]

Idade (> 65 anos)
Gravidez
Fármacos: x contraceptivos orais, anti-histamínicos, diuréticos, psicotrópicos x
Infecções: clamidea, vírus (Hepatite C, HIV)
Neuropatia
Hipovitaminose A
Diabetes
Eritema multiforme
Malformações congénitas (ausência ou malformação das glândulas lacrimais)
Traumatismo directo (lentes de contacto) ou agressores ambientais (químicos, exposição a UV ou agressões)
Psicogénicas

Quadro III. Causas de diminuição da secreção salivar[6]:

1. Temporárias:
Efeito de fármacos de uso por período curto (anti-histamínicos)
Infecções virais e bacterianas (papeira)
Desidratação
Causas psicogénicas (medo e depressão)

2. Crónicas:
Efeito de fármacos de administração crónica (anti-depressivos, neurolépticos, anti-colinérgicos, clonidina)
Doenças sistémicas:
- S. Sjögren
- D. granulomatosas (sarcoidose, tuberculose, lepra)
- Amiloidose
- Vírus da imunodeficiência humana
- *«Graft-versus-host-disease»*
- Fibrose quística
- Diabetes Mellitus (descompensada)

Radioterapia localizada à cabeça e pescoço
Traumatismo ou cirurgia à cabeça e pescoço
Ausência ou malformação de glândulas

Exame objectivo

Neste doentes é essencial uma observação geral

Quadro IV. Medicamentos com efeitos anticolinérgicos[10]

Antihipertensores
- Clonidina e prazosina (bloqueadores α-1)
- Prazosina (bloqueador α-2)
- Propranolol (Bloqueador β)
- Reserpina
- Metildopa e guanetidina

Antidepressivos tricíclicos
- Amitriptilina e nortriptilina
- Imipramina e desipramina
- Doxepina
- Amoxapina e trimipramina

Antiarrítmicos cardíacos
- Disopiramida
- Mexiletina

Anti-parkinsónicos
- Trihexifenidil
- Benztropina
- Biperideno
- Prociclidina

Anti-ulcerosos
- Agentes atropina-*like*
- Metoclopramida e outras drogas que diminuem a motilidade gástrica

Anti-espasmódicos
- Ciclobenzaprina
- Metocarbamol

Descongestionantes
- Efedrina
- Pseudo-efedrina

do doente, com especial atenção aos olhos, boca, glândulas parotideas e sub-maxilares. Pode ser observável a presença de olho vermelho, diminuição da secreção salivar e aumento de volume das parótidas (uni ou bilateral).

A presença de adenopatias deve ser pesquisada devido ao aumento da incidência de doenças linfoproliferativas nestes doentes: 5 a 10% dos doentes com SS primário, por mais de 10 anos, desenvolvem linfoma[11]. O aumento de volume da tiróide deve também ser avaliado devido à possível presença de patologia tiroideia. A pele e articulações devem ser examinadas, pesquisando-se a presença de vasculite ou artrite. Os grandes sistemas (cardio-respiratório, gastro-intestinal) devem também ser sempre avaliados. O exame neurológico sumário deve ser realizado, uma vez que pode existir atingimento do sistema nervoso, quer do SN central, quer mais frequentemente do periférico[12].

A avaliação simples do componente ocular pode ser ainda realizada em consulta, com o teste de Schirmmer (Ver adiante).

Os objectivos da avaliação dum doente com suspeita de SS devem ser[7]:1) avaliar o estado geral de saúde do doente; 2) avaliar a presença de uma doença autoimune reumática; 3) avaliar a presença de outra doença imune; 4) avaliar o estado imunológico do doente. Por isso, além da avaliação pela história clínica e exame objectivo, os exames complementares têm um papel importante.

Avaliação laboratorial

A avaliação laboratorial nestes doentes deve incluir as rotinas: hemograma completo (para a pesquisa de anemia e leucopenia), função renal e hepática, glicémia, VS (se for elevada é mais a favor da hipótese de doença inflamatória), proteinograma (avalia a presença de hipergamaglobulinémia frequentemente presente em doentes com SS) e urina II (porque alguns doentes com SS podem ter alterações, tal como **x** os doentes com LES).

No caso de existirem sinais ou sintomas de doença imune também devemos realizar a pesquisa adicional de testes imunológicos Factor Reumatóide e Waaler-Rose (quer pela associação a AR, quer por poderem estar presentes nos doentes com SS, mesmo que não apresentem AR), anticorpos antinucleares (o padrão mosqueado poderá estar presente nos doentes com SS), com pesquisa de anti-SS-A (anti-Ro; presentes em cerca de 40% dos doentes com SS, mas **x** também frequentes nos doentes com LES), anti--SS-B (anti-La; tipícos de SS, presentes em cerca de 20% dos doentes)[13]. O SS podem ainda apresentar outros autoanticorpos (antimúsculo-liso, anti-células parietais gástricas, anti-tiroglobulina, anti-microsomais da tiróide e anti-ductus salivares), na forma primária e secundária[1].

A realização de radiografia do tórax será determinada pela clínica.

Quando o contexto clínico e epidemiológico o sugerir, serologias para Hepatite B e C e HIV, devem também ser requisitadas. As queixas secas são comuns em doentes com hepatite C[14] (variando a prevalência de SS consoante os critérios utilizados) e em doentes com o síndroma da imunodeficiência adquirida, em estadios menos avançados[15].

Estudos mais específicos serão realizados de acordo com a clínica do doente (enzima conversora da angiotensina sérica, hormonas tiróideias, etc...).

A **avaliação do componente ocular** pode ser realizada numa consulta regular, com o teste de Schirmer. No caso de apresentar alterações deve ser realizada avaliação por oftalmologista, para evidenciar a presença de uma queratoconjunctivite seca. Vários métodos podem ser utilizados[4,16]:

• Teste de Schirmer I: tira de papel de 25mm é colocada na pálpebra inferior e mantida por 5 minutos (normal > 15mm, suspeito <9mm); é o teste mais simples.

• Avaliação do tempo de ruptura do filme lacrimal: após a instilação de um corante, pede-se ao indivíduo para fechar os olhos 3 vezes e mede-se o tempo que demora o filme lacrimal a romper: normalmente é superior a 10 segundos.

• Exame com lâmpada de fenda: indica se existe inflamação ocular, nomeadamente da córnea, mais sensível após a coloração.

• Coloração com Rosa Bengala: cora as células desvitalizadas, sendo bastante sensível para alterações mais ligeiras, normalmente localizadas sob a porção média das pálpebras. É considerado um indicador mais sensível de alterações iniciais ou discretas.

• Coloração com fluoresceína: cora as áreas onde as células foram removidas.

A presença de dois dos 3 critérios seguintes permite o reconhecimento do envolvimento ocular: um teste de Schirmer inferior a 9mm, em 5 minutos; um tempo de ruptura lacrimal inferior a 10 segundos e o teste de Rosa bengala positivo[16].

A avaliação do componente oral é mais difícil, podendo ser realizada através de vários métodos. Alguns fazem uma avaliação apenas quantitativa e outros qualitativa:

• Sialometria: determinação da secreção de uma das glândulas salivares *major* ou da produção total de saliva. Os valores dependem da existência ou não de estimulação prévia, da hora do dia e do método.

• Sialografia: método radiológico, com instilação de material radiopaco nos ductos salivares, avalia a presença de obstruções, estenoses ou lesões invasivas. Sialostase difusa é aparente em doentes com SS, mas não só, não sendo por isso aceite como específica.

• Cintigrafia com pertecnetato Tc 99m é um elemento importante porque avalia de uma maneira dinâmica a capacidade de secreção salivar, avaliando a extensão do envolvimento glandular, mas continua a não ser específica.

• Biópsia labial: é o método mais específico para confirmar ou excluir o diagnóstico[6]; pode sugerir-nos a presença de outra entidade clínica, como a sarcoidose ou a amiloidose, por exemplo. Faz-se a exérese de cerca de 5 lóbulos de glândulas salivares do lábio inferior, por uma técnica de pequena cirurgia. Deve ser avaliada por anatomopatologista com experiência. A lesão característica é a presença de infiltrado linfocitário perivascular ou pericanalicular, avaliado pela presença de 2 ou mais focos em $4mm^2$ (cada foco corresponde a mais de 50 células mononucleares). Existem pelo menos 2 escalas para contagem de focus: a de Chisholm- Mason e a de Daniels, mas não são equivalentes entre si. Um grau IV na escala de Chisholm-Mason (normal=I e anormal =IV) é diferente de um grau IV na escala de Daniels. Alguns autores preferem a escala de Daniels[17].

O seu valor diagnóstico foi avaliado recentemente[18] afirmando-se que ela é necessária em doentes com critérios parciais de San Diego de SS, quando associados a SS-A e SS-B. Acrescenta pouca informação quando o diagnóstico é improvável ou quando é óbvio clinicamente. Deve fazer-se a salvaguarda de que estes critérios são os que mais dependem da biópsia.

A biópsia das glândulas salivares *major* não é normalmente realizada para diagnóstico, porque tem menor sensibilidade diagnóstica. Deve ser realizada quando existe um aumento persistente de uma glândula[6].

Vários critérios têm sido propostos para a classificação do SS, no entanto dois deles têm a maior aceitação: Critérios de San Diego[19] – Tabela 1 e os Critérios Europeus (Vitali, *et al*)[20] – Tabela 2.

Os primeiros são geralmente aceites na literatura de origem americana, os segundos pela literatura europeia[16]. Os critérios de Fox, são muito específicos quando os 4 grupos de critérios estão reunidos, mas apresentam uma sensibilidade baixa. Dão grande importância à biópsia labial e também valorizam o componente de doença imunológica, mas deixam a hipótese de um diagnóstico provável o que não é muito prático quando se tratam de critérios de classificação. Não estão ainda validados[16] e nos critérios de exclusão incluem a hepatite, o que não acontece nos europeus.

Os critérios europeus já foram validados[21], mas continuam a ser acusados de valorizarem dema-

Tabela 1. Critérios Europeus[19]

I. Sintomas oculares: (ao menos uma resposta positiva a uma das 3 questões)
- Tem sentido uma sensação de olho seco quotidiano persistente desde há pelo menos 3 meses?
- Tem frequentemente a sensação de areia ou grainha nos olhos?
- Utiliza lágrimas artificiais mais de 3 vezes ao dia?

II. Sintomas orais: (ao menos uma resposta positiva a uma das 3 questões)
- Tem sentido uma sensação de boca seca quotidiana e persistente desde há pelo menos 3 meses?
- Tem episódios recidivantes ou permanentes de tumefacção das parótidas na idade adulta?
- É obrigado a beber frequentemente para engolir alimentos secos?

III. Sinais oculares: (positividade de pelo menos um dos testes)
- Teste de Schirmer <5mm em 5 min*
- Rosa bengala (>4 escala de Van Bijsterveld's)

IV. Histopatologia: focus > 1 na biópsia de glândulas

V. Envolvimento das glândulas salivares: (evidência objectiva de envolvimento das glândulas salivares definido por um resultado positivo em pelo menos um dos testes)
- Cintigrafia salivar
- Sialografia parotídea
- Fluxo salivar não estimulado (<1.5ml em 15 minutos)*

VI. Auto-anticorpos: presença no soro dos seguintes anticorpos:
- Anticorpos anti SS-A ou SS-B ou ambos

Critérios para classificação:

Em doentes sem outra doença associada a presença de quatro dos 6 critérios: SS primário

Em doentes com outra doença do conjuntivo, ítem I ou II, mais dois entre os ítens III, IV ou V é indicativo de SS secundário.

Critérios de exclusão: HIV, linfoma prévio, sarcoidose, sialoadenose, doença do portador *vs* hospedeiro. Uso de drogas.

* Excluídos em doentes com mais de 60 anos

Tabela 2. Critérios de Fox[20]

I-SS primário

1. Queratoconjunctivite seca
- Teste de Schirmmer < 9mm em 5 minutos
- Coloração positiva com Rosa Bengala ou fluoresceina

2. Xerostomia
- xerostomia sintomática
- diminuição do fluxo salivar espontâneo e após estimulação

3. Infiltrado linfocitário extenso na biópsia das glandulas salivares acessórias: ≥2 focos em 4 mm^2 avaliados

4. Anomalias biológicas indicadoras de uma doença sistémica auto-imune:
- presença de factor reumatóide (>1/320) ou
- presença de anticorpos anti-nucleares (>1/320) ou
- presença de anticorpos anti-SSA ou anti-SSB

II-SS secundário

Sinais característicos de SS, descritos acima, mais clínica que permita o diagnóstico de **x** artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistémico, polimiosite, esclerodermia ou cirrose biliar primária

SS definido – 4 critérios; SS provável – 3 critérios

Exclusão: existência de linfoma, sarcoidose, hepatite B ou C, virus da imunodeficiência humana, fibromialgia primária e outras causas conhecidas de queratite seca ou aumento das glândulas salivares.

siado a componente clínica e criarem, por isso, uma população demasiado heterogénea.

Esta discussão é muito importante, uma vez que para a avaliação dos estudos de prevalência do SS, os resultados podem ser completamente díspares, como acontece com a prevalência do SS nos doentes com hepatite C que pode ser de 53%, segundo os critérios europeus ou de apenas 8%, se se utilizarem os critérios de Fox[16].

Em resumo:

Para o diagnóstico de SS é essencial reconhecer as queixas de xeroftalmia, xerostomia, fazer o estudo oftalmológico e das glandulas salivares, avaliar a presença de anticorpos e procurar elementos indicadores da presença de doença do tecido conjuntivo, confrontando-os depois para a presença de SS. É também necessário excluir outras causas de síndrome seco, que não o SS.

Referências bibliográficas:

1. Morrow J, Nelson L, Watts R, Isenberg D. Autoimmune Rheumatic Diseases. Oxford: Oxford University Press. 1999:147
2. Hay EM, Thomas E, Hajeer A, Chambers H, Silman AJ. Weak association between subjective symptoms of and objective

testing for dry eyes and dry mouth: results from a population based study. Ann Rheum Dis 1998;57:20-24
3. Filipe C. et al Síndrome de Sjögren – estudo epidemiológico em adultos do concelho de Coimbra. Acta Reum Por 1993; 68:85-93
4. Friedlaender MH. Ocular manifestations of Sjögren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. Rheum Dis Clin North Am 1992;18:591-608
5. Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome in: Klippel, Dieppe ed. Rheumatology. London:Mosby. 1998:7 32.1-7 32.12
6. Daniels TE, Fox PC. Salivary and oral components of Sjögren's Syndrome. Rheum Dis Clin North Am 1992;18:571-589
7. Carsons S. The medical workup of Sjögren's syndrome. In Carsons S, Harris EK ed. The new Sjögren's syndrome handbook. New York: Oxford University Press. 1998:29-36
8. Fox RI, Stern M, Michelson P. Update in Sjögren's Syndrome. Curr Opin Rheumatol 2000, 12:391-398
9. Sestak AL, Shaver TS, Moser KL, et al. Familial aggregation of lupus and autoimunity in un unusual multiplex pedigree. J Rheumat 1999;26:1495-1499
10. Fox RI. Sjögren's Syndrome in Klippel J, ed. Primer on the Rheumatic Diseases. Atlanta: Arthritis foundation.1997:283--287
11. Mariette X. Syndrome de Gougerot- Sjögren. Risque de survenue dún lymphome. Presse Med 1999;28: 1214-1218.
12. Amoura Z, Lafitte C, Piette JC. Syndrome de Gougerot- Sjögren. Complications neurologiques. Presse Med 1999;28: 1209--1213.
13. Ramos M, Cervera R, Garcia- Carrasco M, et al. Síndrome de Sjögren primário: estudo clínico e inmunológico de 80 pacientes. Med Clin (Barc) 1997;108: 652-657
14. Jorgensen C, Leguuffe MC, Perney P, et al. Sicca syndrome associated with hepatitis C infection. Arthritis Rheum. 1996;39:1166-1171
15. Williams F, Cohen PR, Jumshyd J, Reveille J. Prevalence of the diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome among human immunodeficiency virus type1-positive outpatients. Arthritis Rheum. 1998;41: 863-868
16. Kaplan G. Syndrome de Gougerot- Sjögren- Critéres de diagnostic et modalités therapeutiques. Presse Med 1999;28:1202--1208
17. Fox RI. Sjögren's Syndrome in Kelley et al ed. Textbook of Rheumatology. Philadelphia: WB Saunders Company.1997:951-968
18. Lee M, Rutka JA, Slomovic AR, et al. Establishing guidelines for the role of minor salivary gland biopsy in clinical practice for Sjögren's Syndrome. J Rheumatol 1998;25:247-253
19. Fox RI, Saito I Curd JG et al. Criteria for diagnosis of Sjögren's Syndrome. Proposed classification. Rheum Dis Clin North Am 1994;20:391-407
20. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, et al. Preliminery criteria for the classification of Syndrome de Gougerot Sjögren's. Arthritis Rheum. 1993;36:340-347
21. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, et al. Assessment of the European classification criteria for Sjögren's Syndrome in a series of clinically defined cases: results of a prospective multicenter study. Ann Rheum Dis 1996;55: 116-121