

A diminuição da densidade mineral óssea na Síndrome de Sjögren primária

Marina Martins Oliveira

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Dr. Pedro Miguel Martins de Azevedo Abreu

abril de 2021

Resumo

Introdução: A Síndrome de Sjögren primária é uma doença imunomediada, de caráter crônico e evolução lenta. A evidência científica tem mostrado que os doentes com Síndrome de Sjögren primária têm maior prevalência de diminuição da densidade mineral óssea. Dessa forma, são doentes com maior probabilidade de desenvolverem osteopenia e osteoporose e, conseqüentemente, maior risco de terem fraturas de fragilidade.

Objetivos: Determinar a prevalência da diminuição da densidade mineral óssea nos doentes diagnosticados com Síndrome de Sjögren primária, seguidos na consulta de Reumatologia da Unidade Local de Saúde de Castelo Branco, e perceber se existe alguma associação entre as características clínicas dos doentes com os fatores de risco conhecidos para a osteopenia e osteoporose.

Métodos: Este estudo observacional e retrospectivo é composto por todos os doentes com diagnóstico de Síndrome de Sjögren primária seguidos na consulta de Reumatologia da Unidade Local de Saúde de Castelo Branco. A avaliação da densidade mineral óssea é obtida através da realização da osteodensitometria, estando o diagnóstico de osteopenia e osteoporose de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde. É analisado o perfil clínico da amostra e estudada a influência da idade atual, anos de duração da doença, índice de massa corporal e toma de corticoides na perda de massa óssea, através de uma regressão logística.

Resultados: O estudo incide num total de 38 doentes. O rácio entre mulheres e homens é de 9:1. A média da idade da amostra é 60,82 anos. A média da duração da patologia é de 4,76 anos. Os corticoides são usados com uma frequência de 70,3%. 57,9% dos indivíduos têm excesso de peso ou obesidade. A prevalência da diminuição da densidade mineral óssea é de 34,3%. Não foi encontrada associação estatisticamente significativa ($p\text{-value} > \alpha$) entre as variáveis consideradas e a densidade mineral óssea, pelo que, esta não é influenciada pela idade atual, anos de duração da doença, índice de massa corporal ou toma de corticoides.

Conclusão: Aproximadamente um terço dos doentes com Síndrome de Sjögren primária tem diminuição da densidade mineral óssea. No entanto, esta não se associa com a idade atual, os anos de duração da Síndrome de Sjögren primária, o índice de massa corporal ou o uso de corticoides.

Palavras-chave

Síndrome de Sjögren; densidade mineral óssea; osteopenia; osteoporose; reumatologia;

Abstract

Introduction: Primary Sjögren's syndrome is a chronic and slowly progressive autoimmune disorder. Scientific evidence has shown that patients with primary Sjögren's Syndrome have a higher prevalence of reduced bone mineral density. Therefore, these patients are more likely to develop osteopenia and osteoporosis and, consequently, fragility fractures.

Objectives: To determine the prevalence of reduced bone mineral density in patients diagnosed with primary Sjögren's Syndrome followed at the Rheumatology department of the Local Health Unit in Castelo Branco and investigate whether there is an association between patients' clinical features with known risk factors for osteopenia and osteoporosis.

Methods: This observational and retrospective investigation studied all patients diagnosed with primary Sjögren's Syndrome followed at the Rheumatology department of the Local Health Unit in Castelo Branco. Bone mineral density assessment was obtained by osteodensitometry and the diagnosis of osteopenia and osteoporosis was defined according to the World Health Organization criteria. Patients' clinical profile is analyzed and it is investigated the influence of age, years of disease duration, body mass index and use of corticosteroids in bone loss, by logistic regression.

Results: A total of 38 patients were enrolled in the study. Women to men ratio is 9:1. The mean age is 60,82 years. The mean duration of primary Sjögren's Syndrome is 4,76 years. Corticosteroids are used with a frequency of 70,3%. 57,9% of individuals are overweight or obese. The prevalence of reduced bone mineral density is 34,3%. No statistically significant association was found ($p\text{-value} > \alpha$) between the considered variables and bone mineral density, meaning that it is not influenced by age, years of disease duration, body mass index or use of corticosteroids.

Conclusion: Approximately one third of patients with primary Sjögren's Syndrome have reduced bone mineral density. This is not associated with age, years of duration of the primary Sjögren's syndrome, body mass index or use of corticosteroids.

Keywords

Sjögren's syndrome; bone mineral density; osteopenia; osteoporosis; rheumatology;

Índice

| | |
|--|-----------|
| Introdução | 1 |
| Objetivos | 3 |
| Objetivos específicos | 3 |
| Métodos | 4 |
| Tipo de estudo | 4 |
| Local e participantes | 4 |
| Recolha de dados | 4 |
| Definições | 4 |
| Variáveis | 5 |
| Análise estatística | 5 |
| Análise inferencial | 6 |
| Considerações éticas e legais | 6 |
| Resultados | 7 |
| Discussão | 11 |
| Limitações do estudo | 14 |
| Dificuldades do estudo | 14 |
| Pontos fortes do estudo | 14 |
| Conclusão e perspectivas futuras | 15 |
| Bibliografia | 17 |
| Apêndice | 21 |
| 1. Curva ROC | 21 |
| Anexos | 23 |
| 1. Parecer do Conselho de Administração da ULSCB | 23 |
| 2. Parecer da Comissão de Ética da ULSCB | 24 |

Lista de Figuras

Figura 1 – Curva ROC referente ao modelo ajustado de regressão logística 21

Lista de Tabelas

| | |
|---|----|
| Tabela 1 – Variáveis incluídas no presente estudo | 5 |
| Tabela 2 – Perfil da amostra em estudo – variáveis quantitativas | 8 |
| Tabela 3 – Perfil da amostra em estudo – variáveis qualitativas | 8 |
| Tabela 4 – Perfil da amostra em estudo (composta apenas por mulheres) | 9 |
| Tabela 5 – Avaliação da DMO após realização de osteodensitometria | 9 |
| Tabela 6 – Resultados estatísticos do ajuste da regressão logística, obtidos no <i>SPSS</i> | 10 |

Lista de Acrónimos

| | |
|--------------|--|
| AINEs | Anti-inflamatórios não esteroides |
| ANA | Anticorpos antinucleares |
| CCP | Péptido citrulinado cíclico |
| DGS | Direção-Geral da Saúde |
| DM | Diabetes <i>mellitus</i> |
| DMO | Densidade mineral óssea |
| FR | Fator reumatoide |
| HCQ | Hidroxicloroquina |
| HTA | Hipertensão arterial |
| ICD9 | <i>International Classification of Diseases 9th Revision</i> |
| IMC | Índice de massa corporal |
| MTX | Metotrexato |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| OP | Osteoporose |
| SPSS | <i>Statistical Package for the Social Sciences</i> |
| SS | Síndrome de Sjögren primária |
| SS-A | <i>Sjögren's syndrome related antigen A</i> |
| SS-B | <i>Sjögren's syndrome related antigen B</i> |
| ULSCB | Unidade Local de Saúde de Castelo Branco |

Introdução

A Síndrome de Sjögren primária (SS) é uma doença imunomediada, de caráter crônico e evolução lenta. A sua etiologia permanece desconhecida, porém, pensa-se que existe uma interação entre fatores ambientais e genéticos que predis põe ao início de uma resposta inflamatória imunológica dirigida aos tecidos epiteliais (1).

A prevalência da SS na população é de 0,5 – 1,0% (2). A idade de aparecimento dos primeiros sintomas ocorre, tipicamente, entre os 45 e 55 anos (2). Afeta maioritariamente mulheres durante a menopausa (1), com um rácio entre mulheres e homens de 9:1 (2).

Em termos fisiopatológicos, ocorre uma ativação das células T e B, com subsequente infiltração linfocítica nos tecidos das glândulas exócrinas, nomeadamente salivares e lacrimais, conduzindo à sua disfunção (2). Assim, as manifestações clínicas chave são a xerostomia e a xeroftalmia (3), referidas pelo doente como sensação de boca seca e sensação de corpo estranho nos olhos (2). No entanto, qualquer sistema pode ser afetado, observando-se as manifestações extraglandulares (1), como são exemplo a fadiga, as mialgias (4), as artralguas, a artrite ou o fenómeno de *Raynaud* (3, 5).

A SS caracteriza-se pela produção dos anticorpos *Sjögren's syndrome related antigen A* (SS-A) e *Sjögren's syndrome related antigen B* (SS-B) (2), presentes em 50-70% dos doentes (4). Os títulos dos anticorpos antinucleares (ANA) também estão aumentados na maioria dos doentes (6).

O tratamento da SS tem por objetivo o alívio sintomático e a prevenção de complicações (1). Os imunomoduladores, como o metotrexato (MTX), são empregues com sucesso no tratamento da artrite, apesar de não serem especificamente aprovados para o tratamento médico da SS (1, 2). Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), a prednisolona e a hidroxicloroquina (HCQ) em baixas doses são usados frequentemente no tratamento das artralguas, mialgias e fadiga (1, 3, 7). Apesar de os corticoides serem efetivos na redução da inflamação, têm como potencial efeito secundário o aumento da reabsorção e supressão da formação ósseas, podendo levar à perda de massa óssea secundária (8, 9).

A diminuição da densidade mineral óssea (DMO) com conseqüente aumento do risco de fraturas de fragilidade são complicações comuns das doenças reumáticas crônicas (9, 10). Estas caracterizam-se por um estado inflamatório crônico sistémico que pode contribuir para o desenvolvimento de um mecanismo patológico que altera o metabolismo ósseo, através da desregulação entre a reabsorção e a formação ósseas, com

consequente alteração da microestrutura do tecido, favorecendo a perda de massa óssea (8, 9, 11, 12). Assim, os doentes reumáticos têm maior probabilidade de desenvolver osteopenia e/ou osteoporose (OP) (13). A OP é a doença do metabolismo ósseo mais comum (13) e, em Portugal, a sua prevalência é de 10,2% (14).

Os estudos que avaliam a DMO nos doentes com SS são escassos (15). Contudo, existem alguns que evidenciam uma maior prevalência da diminuição da DMO na SS (15-17). As características clínicas que, possivelmente, contribuem para uma maior perda óssea são a idade, o sexo feminino, a menopausa, o baixo índice de massa corporal (IMC), os hábitos tabágicos, a toma de corticoides, bem como o estado inflamatório crónico *per se* (10, 18). Perceber se os doentes com SS têm um risco aumentado de perda de massa óssea é relevante, pois alerta para a importância da vigilância da DMO nestes doentes. Esta possibilitará o diagnóstico precoce e tratamento adequado de osteopenia e/ou OP, prevenindo potenciais complicações associadas (11, 13).

Objetivos

Determinar a prevalência da diminuição da DMO nos doentes diagnosticados com SS, seguidos na consulta de Reumatologia da Unidade Local de Saúde de Castelo Branco (ULSCB), e perceber se existe alguma associação entre as características clínicas dos doentes com os fatores de risco conhecidos para a osteopenia e OP.

Objetivos específicos

- Descrever o perfil da amostra;
- Determinar a prevalência da diminuição da DMO na amostra selecionada;
- Analisar se a diminuição da DMO tem associação com as seguintes variáveis:
 - Idade
 - Anos de duração da SS
 - IMC
 - Corticoides

Métodos

Tipo de estudo

O presente estudo é observacional, retrospectivo, analítico e transversal. O mesmo foi desenhado com o objetivo de analisar possíveis associações entre as variáveis de interesse.

Local e participantes

Os participantes envolvidos neste estudo são todos os doentes com diagnóstico de SS que são seguidos na consulta de Reumatologia da ULSCB. Como não foram aplicadas técnicas de amostragem, a população em estudo coincide com a amostra. Deste modo, encontram-se nesta situação e com estas características um total de 38 pessoas.

Recolha de dados

A recolha dos dados foi realizada através da consulta dos processos clínicos dos doentes, previamente codificados com 710.2 de acordo com a *International Classification of Diseases 9th Revision (ICD-9)*. Assim, para a sua análise e tratamento, não foi necessário obter o consentimento informado dos participantes. A base de dados foi construída em *Microsoft Office Excel*, versão 2013.

Definições

A avaliação da DMO é obtida através da realização da osteodensitometria. De acordo com as orientações da Organização Mundial da Saúde (OMS), adotadas na norma da Direção-Geral da Saúde (DGS), uma DMO normal corresponde a um T-score superior ou igual a -1,0; a osteopenia define-se por um T-score compreendido entre -1,0 e -2,5 e a OP é definida por um T-score menor ou igual a -2,5 (19). Também de acordo com a OMS, o IMC é categorizado como baixo peso, peso normal, excesso de peso e obesidade quando a pessoa tem um IMC de <18,5 kg/m², 18,5-24,9 kg/m², 25-29,9 kg/m² e >30 kg/m², respetivamente (20). Relativamente à variável menopausa, considerou-se a divisão em 3 classes, com base na estimativa média da idade da mesma: pré-menopausa em mulheres com idade inferior a 50 anos; menopausa em mulheres com idade compreendida entre 50 e 64 anos; e pós-menopausa em mulheres com idade superior ou igual a 65 anos.

Variáveis

Na tabela seguinte, apresentam-se as variáveis consideradas no presente estudo:

Tabela 1 – Variáveis incluídas no presente estudo

| | |
|--------------------------------|---------------------------------|
| Variáveis quantitativas | Idade |
| | Idade do diagnóstico de SS |
| | Duração da SS |
| Variáveis qualitativas | Raça |
| | Sexo |
| | IMC |
| | Hábitos tabágicos |
| | Menopausa |
| | Artralgias |
| | Fenómeno de <i>Raynaud</i> |
| | Xerostomia |
| | Xeroftalmia |
| | Anticorpos ANA |
| | Anticorpos Ro/SS-A (Ro60, Ro52) |
| | Anticorpos La/SS-B |
| | Anticorpo FR |
| | Anticorpo CCP |
| | HTA |
| | DM |
| | Dislipidemia |
| | DMO |
| | HCQ |
| | MTX |
| | Corticoides |
| | AINEs |
| Suplementação com cálcio | |
| Suplementação com vitamina D | |

Análise estatística

Para o tratamento dos dados foi utilizado o *software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)*, versão 25.0, e foi estabelecido um nível de significância de 0,05. Inicialmente, foi feita a análise descritiva dos dados. Em relação às variáveis quantitativas, são apresentados o valor médio, o desvio padrão, o valor mínimo e o valor máximo quando se verifica a normalidade dos dados. Em relação às variáveis qualitativas, são reportadas as frequências absoluta e relativa (%).

Análise inferencial

Para verificar quais os fatores com impacto na diminuição da DMO, recorreu-se ao modelo de regressão logística binária, no qual foram consideradas, como variáveis independentes, a idade, os anos de duração da SS, o IMC e o uso de corticoides. Nesta análise, foram usados os dados relativos a 16 pacientes, todas mulheres, por não existir mais informação disponível sobre a restante amostra.

Considerações éticas e legais

O presente estudo foi aprovado pelo Conselho de Administração e pela Comissão de Ética da ULSCB (Anexo 1 e 2).

Resultados

Um total de 38 doentes participaram no presente estudo, todos com diagnóstico confirmado de SS.

A maioria dos doentes é caucasóide (97,4%), à exceção de um doente que é negro. O rácio entre mulheres e homens é de 9:1. A média da idade da amostra é 60,82 anos. O diagnóstico de SS é feito, em média, aos 56,05 anos. Nesta sequência, também a média da duração da SS é de 4,76 anos. Apenas existem dois doentes fumadores (5,3%); os restantes são não fumadores (86,8%) e há três ex-fumadores (7,9%).

Relativamente ao perfil clínico da amostra, observa-se que dezasseis doentes têm peso normal, seis têm excesso de peso e dezasseis têm obesidade, não havendo doentes com baixo peso. No que diz respeito às manifestações clínicas, verifica-se que 69,4% dos doentes têm xerostomia e 61,1% têm xeroftalmia. Simultaneamente a estas manifestações glandulares, 57,9% da amostra refere ainda ter artralguas, havendo apenas um doente com fenómeno de *Raynaud*.

Foram também analisados os parâmetros relativos aos anticorpos: 97,3% dos participantes têm os anticorpos ANA positivos. 81,1% dos doentes têm SS-A positivos (78,4% Ro60 e 8,1% Ro52) e 54,1% têm SS-B positivos. Dos dezoito doentes com fator reumatoide (FR) positivo, existem quatro doentes com o anticorpo péptido citrulinado cíclico (CCP) positivo.

Foi registada e analisada a terapêutica habitual dos doentes. Assim, 47,4% da amostra usa HCQ. 7,9% dos participantes faz terapêutica com MTX. A classe de fármacos mais prevalente, entre a amostra estudada, é a dos corticoides, com uma frequência de 70,3%. Os AINEs registam uma frequência de uso de 36,8%. Por fim, a maioria da amostra (60,5%) faz suplementação com cálcio e/ou vitamina D, sendo que 21,1% dos indivíduos fazem suplementação com cálcio e vitamina D, 36,8% apenas realiza suplementação com vitamina D e 2,6% apenas com cálcio.

A Hipertensão arterial (HTA) e a Dislipidemia são igualmente prevalentes na amostra, observando-se em 45,9% dos doentes. Uma minoria dos doentes, 5,3%, tem Diabetes *mellitus* (DM).

As características relativas à amostra, acima descritas, apresentam-se nas tabelas seguintes:

Tabela 2 – Perfil da amostra em estudo – variáveis quantitativas

| Característica | $\bar{X} \pm s$ (<i>min - max</i>) |
|-----------------------------------|--------------------------------------|
| Idade | 60,82 ± 14,65 (34 - 84) |
| Idade do diagnóstico da SS | 56,05 ± 13,70 (32 - 77) |
| Duração da SS | 4,76 ± 2,78 (0 - 9) |

Tabela 3 – Perfil da amostra em estudo – variáveis qualitativas

| Característica | n (%) |
|---|--------------|
| Raça | |
| Caucasoide | 37 (97,4%) |
| Outras | 1 (2,6%) |
| Sexo | |
| Mulher | 34 (89,5%) |
| Homem | 4 (10,5%) |
| IMC | |
| Baixo peso (< 18,5 kg/m²) | 0 (0,0%) |
| Peso normal (18,5 - 24,9 kg/m²) | 16 (42,1%) |
| Excesso de peso (25 - 29,9 kg/m²) | 6 (15,8%) |
| Obesidade (≥ 30 kg/m²) | 16 (42,1%) |
| Hábitos tabágicos | |
| Não fumador | 33 (86,8%) |
| Ex-fumador | 3 (7,9%) |
| Fumador | 2 (5,3%) |
| Manifestações clínicas | |
| Artralgias | 22 (57,9%) |
| Fenómeno de <i>Raynaud</i> | 1 (2,6%) |
| Xerostomia | 25 (69,4%) |
| Xeroftalmia | 22 (61,1%) |
| Anticorpos | |
| ANA | 36 (97,3%) |
| Ro/SS-A | 30 (81,1%) |
| Ro60 | 29 (78,4%) |
| Ro52 | 3 (8,1%) |
| La/SS-B | 20 (54,1%) |
| FR | 18 (72,0%) |
| CCP | 4 (20,0%) |
| Comorbilidades | |
| HTA | 17 (45,9%) |
| Dislipidemia | 17 (45,9%) |
| DM | 2 (5,3%) |
| Terapêutica habitual | |
| HCQ | 18 (47,4%) |
| MTX | 3 (7,9%) |
| Corticoides | 26 (70,3%) |

| | |
|--|------------|
| AINES | 14 (36,8%) |
| Suplementação com cálcio e vitamina D | 8 (21,1%) |
| Suplementação com vitamina D | 14 (36,8%) |
| Suplementação com cálcio | 1 (2,6%) |

Considerando apenas o conjunto das mulheres, tem-se que a média da idade atual é de 59,09 anos com uma média de duração da SS de 4,91 anos. Relativamente ao IMC, verifica-se que quinze mulheres têm peso normal, dezanove têm excesso de peso e obesidade e nenhuma tem baixo peso. Quanto à variável menopausa, observa-se que 26,5% das mulheres estão na pré-menopausa, 32,4% na menopausa e 41,2% na pós-menopausa. Sobre a terapêutica habitual, constata-se que a classe dos corticoides regista uma frequência de utilização de 78,8%.

Tabela 4 – Perfil da amostra em estudo (composta apenas por mulheres)

| Característica | $\bar{X} \pm s$ (<i>min</i> – <i>max</i>) |
|---|---|
| Idade | 59,09 ± 14,53 (34-84) |
| Duração da SS | 4,91 ± 2,78 (0-9) |
| | n (%) |
| IMC | |
| Baixo peso (< 18,5 kg/m²) | 0 (0,0%) |
| Peso normal (18,5 - 24,9 kg/m²) | 15 (44,1%) |
| Excesso de peso (25 - 29,9 kg/m²) | 4 (11,8%) |
| Obesidade (≥ 30 kg/m²) | 15 (44,1%) |
| Menopausa | |
| Pré-menopausa | 9 (26,5%) |
| Menopausa | 11 (32,4%) |
| Pós-menopausa | 14 (41,2%) |
| Corticoides | 26 (78,8%) |

A prevalência da diminuição da DMO na amostra é de 34,3%, considerados os treze participantes com resultado de osteopenia e OP, após realização de osteodensitometria, em relação ao total de doentes com SS.

Tabela 5 – Avaliação da DMO após realização de osteodensitometria

| Característica | n (%) |
|-----------------------|--------------|
| DMO | |
| Normal | 3 (7,9%) |
| Osteopenia | 8 (21,1%) |
| OP | 5 (13,2%) |

Finalmente, após o ajuste da regressão logística ao grupo constituído pelas mulheres, verifica-se que as variáveis inseridas no modelo não têm significância estatística ($p\text{-value} > \alpha$), pelo que, a DMO não é influenciada pela idade, anos de duração da SS, IMC ou toma de corticoides.

Tabela 6 – Resultados estatísticos do ajuste da regressão logística, obtidos no SPSS

| | <i>Estatística</i> | <i>Odds e IC a 95%</i> | <i>p-value</i> |
|-----------------------------|---------------------------|-------------------------------|-----------------------|
| <i>Idade</i> | 0,11 | 1,12 [0,84; 1,50] | 0,44 |
| <i>Duração da SS</i> | 0,56 | 1,76 [0,60; 5,16] | 0,31 |
| <i>IMC</i> | -21,17 | 0,00 | 0,99 |
| <i>Corticoides</i> | -19,04 | 0,00 | 1,00 |

Teste de Hosmer e Lemeshow: $\chi^2(6) = 2,42$, $p\text{-value} = 0,88$; R^2 de Nagelkerke = 0,51; Percentagem global correta do modelo: 87,5%;

Discussão

Este estudo é composto maioritariamente por doentes do sexo feminino, com um rácio entre mulheres e homens semelhante ao encontrado em outros estudos – 6:1 (16), 7:1 (10) e 13:1 (21).

A média da idade atual é também equivalente ao descrito em estudos prévios – 57,2 anos (17), 59,7 anos (10) e 58,6 anos (22), sendo a idade do diagnóstico de SS ligeiramente superior aos 50,2 anos, descritos no estudo de *Castro et al.* (23).

A duração da patologia é semelhante aos 5,6 anos encontrados no estudo de *Hu et al.* (16), porém é inferior aos 8,7 anos descritos no estudo de *Gravani et al.* (17) e de *Lai et al.* (10). Tal como se verificou em alguns estudos, também os hábitos tabágicos nesta investigação são incomuns (10, 11, 15).

A xerostomia e a xeroftalmia constituem os achados mais prevalentes entre os doentes com SS, com uma frequência superior a 60%, consistente com o referido no estudo de *Castro et al.* (23) e de *Kuryata et al.* (24). Relativamente às manifestações sistémicas, as artralguas constituem a queixa mais comum.

A maioria dos doentes com SS é serologicamente positiva, sendo que os resultados obtidos se assemelham aos descritos em *Castro et al.* (23), onde 93% dos doentes tem anti-Ro/SS-A positivo e 67% tem anti-La/SS-B positivo, e em *Both et al.* (21), onde os anticorpos ANA são positivos em 76%, os SS-A/Ro52 são positivos em 78%, os SS-A/Ro60 são positivos em 74% e os La/SS-B são positivos em 57%. Observa-se também que a frequência da positividade dos anticorpos SS-A é superior à dos anticorpos SS-B, o que se revela consistente com o estudo de *Kuryata et al.* (24), onde é referida a maior especificidade dos anticorpos SS-A para a SS e a sua maior associação com as manifestações clínicas da SS.

Relativamente à medicação habitual, verificou-se que a classe dos corticoides é a mais usada pelos participantes, o que poderá explicar-se pelo facto de constituírem a primeira linha de tratamento das manifestações sistémicas (2). No estudo de *Pasoto et al.* (15), o uso de corticoides mostrou ser significativamente superior nos doentes com SS em comparação com o grupo controlo, porém com uma frequência inferior ao presente estudo (28,2%).

Relativamente à HCQ, observa-se que a sua utilização é muito comum nos doentes com SS, com frequências de 70,3% (10) e 69% (21), superiores ao encontrado no presente

estudo. Este achado poderá relacionar-se com o facto da HCQ ter efeitos provados no tratamento da fadiga, artralguas e mialguas (21, 25). Os AINEs são usados com uma frequência de 36,8% e o MTX é o fármaco menos usado, com uma frequência equivalente aos 7% descritos no estudo de *Both et al.* (21). Estudos mostram que os corticoides, os AINEs e o MTX são as principais indicações terapêuticas para o alívio sintomático das manifestações sistêmicas. Contudo, do ponto de vista da evidência científica, a sua eficácia não está completamente esclarecida, carecendo de dados mais robustos que sustentem a sua utilização (1, 7, 26). No que concerne à suplementação com vitamina D, a frequência encontrada no presente estudo de 36,8% é superior aos 22,0% (10) e 20,0% (21) das investigações de *Lai et al.* e *Both et al.*, respetivamente, e inferior aos 43,7% encontrados no estudo de *Pasoto et al.* (15).

Dentro das comorbilidades estudadas, verificou-se que a HTA e a Dislipidemia são igualmente prevalentes, sendo a DM pouco comum. Também no estudo de *Hu et al.* (11), a HTA e a Dislipidemia revelaram ser mais frequentes (24,9% e 16,7%, respetivamente), contrariamente à DM (11,9%).

Foi encontrada uma frequência de 26,5% de mulheres na pré-menopausa e 73,6% de mulheres na menopausa e pós-menopausa. Nos artigos analisados, observa-se uma frequência de mulheres na pós-menopausa superior a 72% (11, 16, 21, 22), sendo a frequência das mulheres na pré-menopausa consideravelmente inferior (11).

O principal objetivo deste trabalho retrospectivo consistiu na determinação da prevalência da diminuição da DMO nos doentes com SS e na análise das potenciais associações com fatores de risco conhecidos para osteopenia e/ou OP.

A prevalência da diminuição da DMO é de 34,3%, à semelhança do resultado descrito no estudo de *Pasoto et al.* (15) de 33,8%. Nesse estudo, a diminuição da DMO foi estatisticamente significativa nos doentes com SS comparativamente ao grupo controlo (15). Três estudos obtiveram prevalências altas de 84,4% (16), 72,4% (11) e 59,4% (17). Este último estudo não encontrou uma diferença estatisticamente significativa entre a diminuição da DMO nos doentes com SS e o grupo controlo (17). Comparativamente a estes, no estudo de *Salman-Monte et al.* (22), a prevalência é inferior (18,4%).

Relativamente ao estudo dos fatores de risco que influenciam a DMO, não foram encontradas associações estatisticamente significativas. Assim, a idade atual dos doentes, a duração da SS, o IMC e a corticoterapia não se associam a um aumento da perda de massa óssea nos doentes com SS ($p\text{-value} = 0,44$, $p\text{-value} = 0,31$, $p\text{-value} = 0,99$, $p\text{-value} = 1,00$, respetivamente). Este resultado deve-se, fundamentalmente, ao

reduzido número de observações constantes neste estudo. Também no estudo de *Hu et al.* (11), não se verificou a existência de um aumento do risco para a diminuição da DMO nos doentes com SS, o que poderá ser um reflexo da curta duração da doença e do facto de não fazerem tratamento farmacológico. Pelo contrário, no estudo de *Pasoto et al.* (15), a diminuição da DMO teve uma associação estatisticamente significativa com o uso de corticoides. Similarmente, no estudo de *Salman-Monte et al.* (22), foi verificada uma associação estatisticamente significativa nas mulheres pós-menopausa entre a OP e o aumento da idade, a duração da SS e o uso de corticoides, constatando-se que são fatores de risco para a perda de massa óssea. Estes achados podem ser explicados pelo uso de corticoterapia a longo prazo com risco dos consequentes efeitos secundários importantes na remodelação óssea, juntamente com a inflamação sistémica persistente característica da SS, que também tem um papel no metabolismo do tecido ósseo. Também no estudo de *Gravani et al.* (17), foi verificada uma associação entre a diminuição da DMO com o aumento da idade. Já no estudo de *Hu et al.* (16), apesar de ter sido encontrada uma associação entre a diminuição da DMO com o aumento da idade e nas mulheres em menopausa, o mesmo não aconteceu relativamente ao uso corticoides ou à duração da SS. Estas diferenças poderão ter que ver com o desenho metodológico dos estudos e com o seu maior tamanho amostral.

Limitações do estudo

A principal limitação do presente estudo é o reduzido tamanho da amostra. Deste modo, os resultados não deverão ser generalizados para a população, por não serem considerados representativos. Outra limitação relaciona-se com o número de participantes que realizaram osteodensitometria e têm o resultado da DMO. Este facto tem que ver com o desenho metodológico do estudo, de carácter observacional e retrospectivo. Como a osteodensitometria não é um exame de rastreio universal para o diagnóstico de osteopenia e OP, apenas é prescrita a doentes que reúnem as indicações mencionadas na norma da DGS (19).

Dificuldades do estudo

Dentro do grupo de doentes que tinha informação disponível relativamente à DMO, só constavam mulheres, sem hábitos tabágicos. Deste modo, não foi possível o estudo da potencial associação entre o sexo ou o tabagismo com a perda de massa óssea. Pelo mesmo motivo, não foram encontradas associações entre as variáveis de interesse e a DMO.

Pontos fortes do estudo

Em Portugal, a informação é escassa no que respeita à perda de massa óssea nos doentes com SS. Assim, considero que este trabalho poderá contribuir para estudos futuros, quer para efeitos de comparação, quer para consciencializar os profissionais de saúde para a necessidade da prevenção e tratamento eficaz da osteopenia e OP nestes doentes.

Conclusão e perspectivas futuras

No presente estudo, aproximadamente, um terço dos doentes com SS tem diminuição da DMO, sendo que esta não se associa à idade, aos anos de duração da SS, ao IMC ou ao uso de corticoides. Os resultados obtidos, dado o número reduzido de observações, não foram estatisticamente significativos. Deste modo, os mesmos não devem ser considerados válidos.

Estudos com amostras maiores serão necessários para melhor explorar a contribuição dos fatores clínicos da SS na predição da perda de massa óssea, visto que em alguns estudos maiores, as variáveis de interesse consideradas foram potencialmente preditivas da DMO. No futuro, deverá considerar-se uma metodologia de investigação onde todos os doentes com SS realizem a osteodensitometria, por forma a obter resultados mais precisos.

Ainda assim, é crucial que os profissionais de saúde estejam alerta para as alterações do metabolismo ósseo nestes doentes, reforçando a importância da prevenção da osteopenia e OP.

Bibliografia

1. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Sjögren syndrome. *CMAJ*. 2014 Oct 21;186(15):E579-86. doi: 10.1503/cmaj.122037.
2. Carsons SE, Patel BC. Sjogren Syndrome. [atualizado em 2020 Ago 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. [citado em 2020 Nov 22]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431049/>.
3. Bowman SJ. Primary Sjögren's syndrome. *Lupus*. 2018;27(1_suppl):32-5. doi: 10.1177/0961203318801673.
4. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Bosch X. Primary Sjögren syndrome. *BMJ*. 2012;344:e3821. doi: 10.1136/bmj.e3821.
5. Romão VC, Talarico R, Scirè CA, Vieira A, Alexander T, Baldini C, et al. Sjögren's syndrome: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open*. 2018;4(Suppl 1). doi: 10.1136/rmdopen-2018-000789.
6. Patel R, Shahane A. The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clin Epidemiol*. 2014;6:247-55. doi: 10.2147/CLEP.S47399.
7. Manfrè V, Cafaro G, Riccucci I, Zabotti A, Perricone C, Bootsma H, et al. One year in review 2020: comorbidities, diagnosis and treatment of primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2020 [citado em 2020 Nov 20];38(Suppl. 126):S10-S22. Disponível em: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=16073>.
8. Fox RI. Sjögren's syndrome. *The Lancet*. 2005 Jul 23;366(9482):321-31. doi: 10.1016/s0140-6736(05)66990-5.
9. Dubrovsky AM, Lim MJ, Lane NE. Osteoporosis in Rheumatic Diseases: Anti-rheumatic Drugs and the Skeleton. *Calcif Tissue Int*. 2018;102(5):607-18. doi: 10.1007/s00223-018-0401-9.
10. Lai EL, Huang WN, Chen HH, Hsu CY, Chen DY, Hsieh TY, et al. Ten-year fracture risk by FRAX and osteoporotic fractures in patients with systemic autoimmune diseases. *Lupus*. 2019;28(8):945-53. doi: 10.1177/0961203319855122.

11. Hu Z, Xu S, Lin H, Ni W, Yang Q, Qi J, et al. Prevalence and risk factors for bone loss in Southern Chinese with rheumatic diseases. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020;21(1):416. doi: 10.1186/s12891-020-03403-1.
12. Fardellone P, Salawati E, Le Monnier L, Goeb V. Bone Loss, Osteoporosis, and Fractures in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Review. *J Clin Med*. 2020;9(10). doi: 10.3390/jcm9103361.
13. Adami G, Fassio A, Rossini M, Caimmi C, Giollo A, Orsolini G, et al. Osteoporosis in Rheumatic Diseases. *Int J Mol Sci*. 2019 Nov 22;20(23). doi: 10.3390/ijms20235867.
14. Branco J, Canhão H, Mourão AF, Silva I. EpiReumaPT: Estudo Epidemiológico das Doenças Reumáticas em Portugal. [Internet]. 2014 [citado em 2020 Dez 2]. Disponível em: http://www.reumacensus.org/pdf/quadriptico_resultados_epireumapt.pdf.
15. Pasoto SG, Augusto KL, Alvarenga JC, Takayama L, Oliveira RM, Bonfa E, et al. Cortical bone density and thickness alterations by high-resolution peripheral quantitative computed tomography: association with vertebral fractures in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(12):2200-11. doi: 10.1093/rheumatology/kew332.
16. Hu Z, Zhu S, Liao Z, Zhang B. Impaired Bone Health in Patients with Primary Sjogren's Syndrome [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(suppl 10). Disponível em: <https://acrabstracts.org/abstract/impaired-bone-health-in-patients-with-primary-sjogrens-syndrome/>.
17. Gravani F, Papadaki I, Antypa E, Nezos A, Masselou K, Ioakeimidis D, et al. Subclinical atherosclerosis and impaired bone health in patients with primary Sjogren's syndrome: prevalence, clinical and laboratory associations. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:99. doi: 10.1186/s13075-015-0613-6.
18. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *Jama*. 2001 Feb 14;285(6):785-95. doi: 10.1001/jama.285.6.785.
19. Direção-Geral da Saúde. Prescrição da Osteodensitometria na Osteoporose do Adulto. [Internet]. 2010 Set 30 [citado em 2020 Nov 22]. Norma: 001/2010. Disponível em: <http://nocs.pt/wp-content/uploads/2015/11/Prescri%C3%A7%C3%A3o-da-Osteodensitometria-na-Osteoporose-do-Adulto.pdf>.

20. World Health Organization. Body Mass Index - BMI [Internet]. 2020 [citado em 2020 Nov 22]. Disponível em: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>.
21. Both T, Zillikens MC, Hoorn EJ, Zietse R, van Laar JA, Dalm VA, et al. Bone Mineral Density in Sjögren Syndrome Patients with and Without Distal Renal Tubular Acidosis. *Calcif Tissue Int.* 2016;98(6):573-9. doi: 10.1007/s00223-016-0112-z.
22. Salman-Monte TC, Sanchez-Piedra C, Castro MF, Andreu JL, Taboada VM, Olivé A, et al. Prevalence and factors associated with osteoporosis and fragility fractures in patients with primary Sjögren syndrome. *Rheumatol Int.* 2020;40(8):1259-65. doi: 10.1007/s00296-020-04615-3.
23. Castro MF, Andreu JL, Sánchez-Piedra C, Taboada VM, Olivé A, Rosas J, et al. Sjogren SER: National registry of the Spanish Society of Rheumatology of patients with primary Sjogren syndrome: Objectives and methodology. *Reumatol Clin.* 2016;12(4):184-9. doi: 10.1016/j.reuma.2015.09.002.
24. Kuryata O, Lysunets T, Karavanska I, Semenov V. Duration till diagnosis and clinical profile of Sjögren's syndrome: Data from real clinical practice in a single-center cohort. *The Egyptian Rheumatologist.* 2020;42(1):41-6. doi: 10.1016/j.ejr.2019.05.003.
25. Wang SQ, Zhang LW, Wei P, Hua H. Is hydroxychloroquine effective in treating primary Sjogren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18(1):186. doi: 10.1186/s12891-017-1543-z.
26. Parisis D, Chivasso C, Perret J, Soyfoo MS, Delporte C. Current State of Knowledge on Primary Sjogren's Syndrome, an Autoimmune Exocrinopathy. *J Clin Med.* 2020;9(7). doi: 10.3390/jcm9072299.

Apêndice

1. Curva ROC

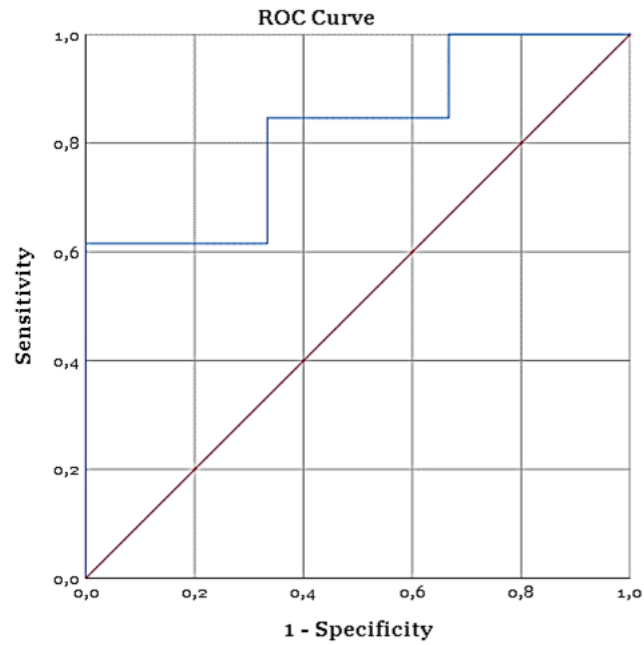


Figura 1 – Curva ROC referente ao modelo ajustado de regressão logística

AUC de ROC = 0,82, IC = [0,58; 1,00], p -value = 0,09

Anexos

1. Parecer do Conselho de Administração da ULSCB



Marina Martins Oliveira <a35618@fcsaude.ubi.pt>

Pedido de parecer para recolha de dados no âmbito de dissertação de Mestrado em Medicina FCS-UBI

Secretariado CA <secretariado@ulscb.min-saude.pt>
Para: "a35618@fcsaude.ubi.pt" <a35618@fcsaude.ubi.pt>

12 de outubro de 2020 às 11:16

Exma. Senhora
Marina Martins Oliveira
Aluna da F.C.Saude da UBI

No seguimento do email de V. Exa. supra citado, vem esta ULS informar que o Conselho de Administração deliberou em 02.10.2020, autorizar a realização do estudo observacional e retrospectivo "A diminuição da densidade mineral óssea na Síndrome de Sjogren primaria".

Com os melhores cumprimentos,

Maria Eugénia André

Vogal do Conselho de Administração - Diretora Clínica Hospitalar
Diretora de CRI de Medicina Interna, UAVC e UID
Coordenadora da ULGA da ULSCB
Presidente da Comissão de Farmácia e Terapêutica da ULSCB
Presidente da Comissão da Qualidade e Segurança da ULSCB
Assistente Hospitalar Graduada Sênior de Medicina Interna
Professora Associada Convidada – FCS - UBI

ULS de Castelo Branco, EPE

Av. Pedro Álvares Cabral

6000-084 Castelo Branco, PORTUGAL

TEL: +351 272 000 100 FAX: +351 272 000 257

mandre@ulscb.min-saude.pt

www.ulscb.min-saude.pt

2. Parecer da Comissão de Ética da ULSCB



Documento/Protocolo: Submissão de pedido para realização de um estudo observacional e retrospectivo

Assunto: Pedido de parecer para recolha de dados no âmbito de dissertação de Mestrado em Medicina FCS-UBI

Requerente: Marina Martins Oliveira

Título: "A diminuição da densidade mineral óssea na Síndrome de Sjogren primária" que tem como objectivo determinar a prevalência de osteopenia/osteoporose nos doentes com síndrome de sjogren primária seguidos na consulta de reumatologia e perceber se existe alguma associação entre as características clínicas dos doentes com síndrome de sjogren primária com os factores de risco conhecidos para a diminuição da densidade mineral óssea.

Investigador Principal: Marina Martins Oliveira – Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina na UBI

Orientador do Estudo: Prof. Dr. Pedro Abreu – Diretor do Serviço de Reumatologia da ULSCB

População do Estudo: Doentes diagnosticados com Síndrome de Sjogren primária seguidos na consulta de reumatologia

Serviço onde decorre o estudo: Serviço de Reumatologia da ULSCB

Data do pedido: Datado no HAL a 02-10-2020

A Comissão de Ética da ULSCB, EPE concorda com a aplicação do referido estudo desde que seja mantida a confidencialidade dos sujeitos do mesmo e todos os princípios éticos inerentes ao processo de investigação sejam respeitados e com a devida autorização do responsável do Serviço de Reumatologia.

ULS de Castelo Branco, E.P.E., 22 de janeiro de 2021

A Comissão de Ética