

# Olho seco e Sjögren secundário na artrite reumatóide

## *Dry eye and sjögren's syndrome in rheumatoid arthritis*

Marcelo Luiz Gehlen<sup>1</sup>, Thelma Larocca Skare<sup>2</sup>, Marilia Barreto Silva<sup>3</sup>, Daniel Casagrande Antero<sup>4</sup>,  
Fernando Miyazaki<sup>5</sup>, Andreo Garcia Morante Parra<sup>6</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** Examinar a prevalência de ceratoconjuntivite seca e de Síndrome de Sjögren (SS) secundária em pacientes com AR do sul do Brasil e analisar suas relações com duração e atividade da AR e classe funcional do paciente. Pacientes com artrite reumatóide (AR) podem ter ceratoconjuntivite seca, que é considerada uma manifestação extra-articular dessa doença. **Métodos:** Estudaram-se 82 pacientes com AR para sintomas de secura, Schirmer teste, DAS-28 (índice de atividade da AR) e classe funcional. **Resultados:** Sintomas de secura ocular estavam presentes em 57,3%, Schirmer positivo em 41,2% e SS secundária em 24,3%. A presença de um teste positivo para o Schirmer ou da SS secundária não teve associação com duração de doença ( $p=0,65$  and  $0,80$ ), atividade da AR ( $p=0,42$  and  $0,25$ ) nem com a classe funcional do paciente ( $p=0,84$  and  $0,79$ ). **Conclusão:** Existe uma alta prevalência de síndrome sicca nos pacientes com AR;  $\frac{1}{4}$  deles tem SS secundário. O aparecimento de SS secundário e da síndrome sicca é independentes de atividade, tempo de duração e do dano cumulativo gerado pela AR subjacente.

**Descritores:** Olho seco/etiologia; Síndrome de Sjögren/etiologia; Artrite reumatóide/complicações

### ABSTRACT

**Objective:** To examine the prevalence of keratoconjunctivitis sicca and secondary Sjögren syndrome (SS) in patients with RA from Southern Brazil and to analyze their relationship with RA duration, activity and patient's functional class. Patients with rheumatoid arthritis (RA) may have keratoconjunctivitis sicca that can be considered an extra articular manifestation of this disease. **Methods:** We studied 82 RA patients for sicca symptoms, Schirmer test, DAS-28 (RA activity index) and functional class. **Results:** There were eye sicca symptoms in 57.3%, positive Schirmer test in 41.2% and Secondary SS in 24.3%. The presence of a positive Schirmer test or the secondary SS had no relation with disease duration ( $p=0.65$  and  $0.80$ ), RA activity ( $p=0.42$  and  $0.25$ ) and neither with the patient's functional class ( $p=0.84$  and  $0.79$ ). **Conclusion:** There is a high prevalence of sicca syndrome in RA patients; one fourth of them have secondary SS. Secondary SS and sicca syndrome occurrence is independent of underlying RA activity, duration and cumulative damage.

**Keywords:** Dry eye/etiology; Sjögren's syndrome/etiology; Rheumatoid arthritis/complications

<sup>1</sup>Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC) – Curitiba (PR), Brasil;

<sup>2</sup>Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC) – Curitiba (PR), Brasil;

<sup>3</sup>Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC) – Curitiba (PR), Brasil;

<sup>4</sup>Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC) – Curitiba (PR), Brasil;

<sup>5</sup>Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC) – Curitiba (PR), Brasil;

<sup>6</sup>Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC) – Curitiba (PR), Brasil.

Serviço de Reumato-Oftalmologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba - HUEC – Curitiba (PR), Brasil.

Os autores declaram inexistir conflitos de interesses

Recebido para publicação em 18/11/2010 - Aceito para publicação em 27/6/2011

## INTRODUÇÃO

**A** artrite reumatóide (AR) é uma doença autoimune inflamatória de origem desconhecida que se manifesta por artrite erosiva simétrica e que cursa frequentemente com manifestações extra-articulares<sup>(1)</sup>. O olho é uma das estruturas extra-articulares envolvidas nesta entidade e o envolvimento mais comumente encontrado neste contexto é a ceratoconjuntivite seca<sup>(1)</sup>. Um paciente com AR e ceratoconjuntivite seca pode ter um olho seco isolado ou essa pode fazer parte da síndrome de Sjögren secundária quando existe infiltração progressiva de glândulas exócrinas por linfócitos e plasmócitos<sup>(1)</sup>.

A prevalência de Síndrome de Sjögren secundária varia conforme a distribuição geográfica e o perfil étnico da população de AR estudada. Um estudo feito em uma população italiana mostrou uma prevalência de SS secundária à AR em 17,5%<sup>(2)</sup>, enquanto outro, na Espanha, achou uma prevalência de 55%<sup>(3)</sup>.

Se outros fatores ligados à AR influenciam na ocorrência e no aparecimento e gravidade do olho seco e da Síndrome de Sjögren secundária é um fato debatido. A duração da AR foi considerada um fato que influencia no aparecimento de SS secundário por Young et al.<sup>(4)</sup> no Reino Unido, enquanto isso não pode ser provado em um estudo feito por Uhlig et al.<sup>(5)</sup> na Noruega. Wolfe et al.<sup>(6)</sup> verificaram que a ceratoconjuntivite seca era mais comum em pacientes com artrite mais grave, que tinham sido submetidos a próteses articulares e que tinham maior disfunção para trabalho. Já Fujita et al.<sup>(7)</sup> não encontrou associação entre gravidade de olho seco e atividade da artrite reumatóide mas sim naqueles que preenchiam critérios para Síndrome de Sjögren secundária.

No presente estudo procuramos a prevalência de ceratoconjuntivite seca e de Síndrome de Sjögren na população de AR do sul do Brasil e as suas associações com atividade da doença e índice funcional do paciente.

## MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição local e todos os participantes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram estudados 82 pacientes com AR que preenchiam pelo menos 4 critérios classificatórios do Colégio Americano de Reumatologia<sup>(8)</sup>, selecionados pela ordem de consulta e concordância em participar do estudo. Excluíram-se indivíduos com outras manifestações oftalmológicas da AR como esclerites, episclerites e escleromalácia, indivíduos com cirurgia ocular prévia, usuários de lentes de contato ou usando medicamentos associados com secura de mucosas (antidepressivos, anticolinérgicos, anti-histamínicos, diuréticos), com

linfomas, hepatite C, SIDA ou que foram submetidos à irradiação da região de cabeça e pescoço.

Todos os pacientes incluídos foram submetidos ao teste de Shirmer sendo considerados como positivos para olho seco aqueles com umidade igual ou menor do que a 5 mm<sup>(9)</sup>. Realizou-se biópsia de glândula salivar menor e as seções foram coradas por hematoxilina-eosina, sendo consideradas como positivas quando apresentavam um foco de 50 linfócitos/4 mm<sup>2</sup><sup>(10)</sup>. Concomitantemente à realização da biópsia e dos testes oculares os pacientes foram examinados por reumatologista para determinação da atividade da doença, que foi feita por meio do DAS-28<sup>(11,12)</sup>. O DAS-28 é um índice que leva em consideração o número de articulações inflamadas e doloridas de um mapa pré-estabelecido de 28 articulações, a VHS (velocidade de hemossedimentação) e uma nota dada pelo paciente por escala visual analógica acerca da saúde geral (onde o 0 significa que o paciente encontra-se bem, sem sintomas e 10 que se encontra na pior situação possível). Um DAS-28 de até 2,6 significa que o paciente encontra-se bem controlado da AR. Acima de 2,6 até 3,2, a atividade é considerada leve, entre 3,2 e 5,1 a atividade é moderada e acima disto é alta.

Estes pacientes também foram classificados de acordo com o índice funcional<sup>(13)</sup> onde 1- o paciente não tem limitações; 2- o paciente deixa de executar algumas de suas atividades; 3- o paciente cuida apenas de si mesmo e 4- o paciente necessita de ajuda para o autocuidado.

A seguir os pacientes foram submetidos a questionário acerca de sintomas de secura de olhos e boca<sup>(14)</sup> e seus prontuários foram revisados para dados demográficos, tempo de duração da doença e perfil de auto anticorpos (antiRo, antiLa, antiCCP e fator reumatóide).

Para que um paciente fosse considerado como portador de Síndrome de Sjögren secundária ele deveria preencher os critérios classificatórios Americanos Europeus para esta entidade<sup>(14)</sup>.

Os dados foram agrupados em tabelas de frequência e de contingência. Para estudos de associação utilizaram-se os testes de qui-quadrado para dados nominais e teste t não pareado, Mann Whitney e Kruskal Wallis para dados numéricos e para estudos de correlação utilizou-se o teste de Spearman com auxílio do software Graph Pad Prism versão 4.0. A significância adotada foi de 5%.

## RESULTADOS

**1) Análise da amostra:** Oitenta e dois pacientes foram incluídos sendo 72 mulheres e 10 homens, com média de idade de 51,8±10,0 anos e tempo médio de duração de doença de 10,2±7,0 anos. Nesta amostra 50/82 (75%) tinham presença de fator reumatóide; 25/35 (71,4%) eram anti-CCP positivo; 25/82 (30,4%) tinham

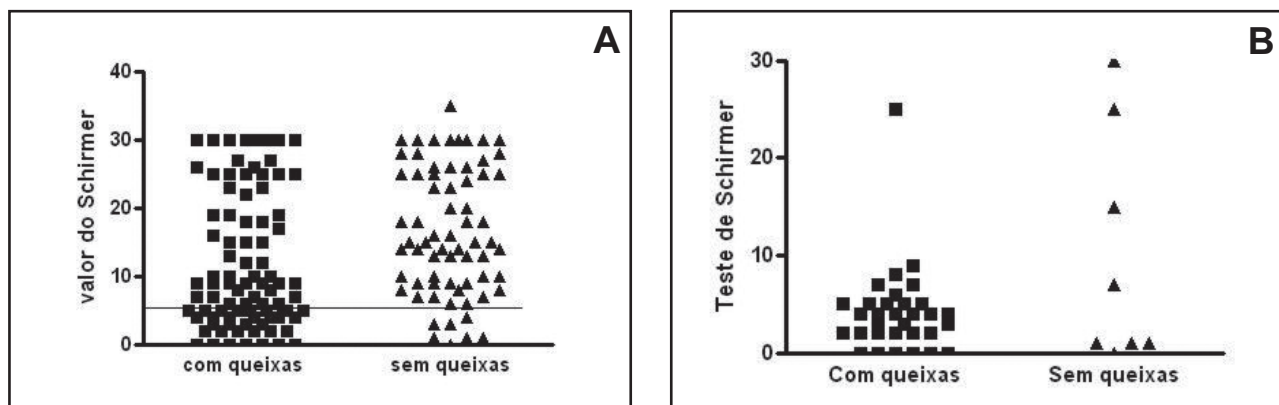


Figura 1: Estudo da associação entre queixas de olho seco e valores do teste de Schirmer em A- pacientes de artrite reumatóide com síndrome seca (p=0,0038); B- em pacientes de artrite reumatóide com Síndrome de Sjögren (p=0,029)

FAN positivo; 6/82 (7,3%) tinham anti-Ro e 1/82 (1,2%) tinha anti-La.

Existia a queixa de olho seco em 47/82 (57,3%) e de boca seca em 29/82 (35,3%). Em 46/82 (56%) existiam achados positivos na biópsia de glândula salivar.

O teste de Schirmer variou entre 0 e 35 mm (média de  $14,3 \pm 10,1$  mm) e estava abaixo de 5 mm em 34/82 (41,4%) dos pacientes.

O DAS-28 variou entre 0,6 to 6,99 (média de  $3,22 \pm 1,41$ ). Existiam 39/82 (47,5%) pacientes com classe funcional 1; 40/82 (48,7%) com classe 2; 2/82 (2,4%) com classe 3 e 1/82 (1,2%) com classe 4.

Vinte pacientes (24,39%) preenchiam os critérios Americano- Europeus para SS secundário.

## 2) Estudo da associação entre sintomas oculares e testes de olho seco :

Estudando-se toda a amostra para a presença de queixa de olhos em relação à positividade ou não do teste de Schirmer encontrou-se que 25/47 com queixas e que 10/35 sem queixas tinha Schirmer positivo (p=0,025). Estudando-se apenas a amostra de pacientes com SS secundário encontrou-se que nenhum daqueles sem queixas de olho seco (0/4) e que 87,5% dos com queixas (14/16) tinham Schirmer positivo (p=0,003). Os valores dos testes de Schirmer em cada uma dessas situações estão demonstrados na figura 1.

**3) Estudo da correlação entre testes de olho seco e atividade da artrite reumatóide.** A análise do DAS-28 de acordo com o valor do Schirmer mostrou que não existe correlação entre essas variáveis em pacientes de AR com síndrome seca nem em pacientes com Síndrome de Sjögren secundária (p= 0,42 e 0,25 respectivamente).

## 4) Estudo da variação dos testes de olho seco com tempo de doença e classificação funcional:

Estudando-se o valor do Schirmer em relação ao tempo de doença observou-se que aqueles com Schirmer positivo tinham duração média de AR de  $9,88 \pm 6,42$  anos e os sem Schirmer positivo tinham uma média de 10,59

$\pm 7,53$  anos (p=0,65). Já na população que preenchia os critérios para SS secundária a duração média de doença era de  $9,95 \pm 6,36$  anos contra  $10,40 \pm 7,29$  anos naqueles que não preenchiam estes critérios (p= 0,80).

No que se refere à classe funcional observou-se que nos que preenchiam critérios para SS Secundário, 50% (10/20) eram classe 1 e 50 % (10/20) classe 2. Naqueles que não preenchiam estes critérios existiam 46,7% (29/62) classe 1; 48,3% (30/62) classe 2; 3,2% (2/62) classe 3 e 1,6 % (1/62) eram classe 4 (p=0,79). Estudando-se a população com apenas Schirmer positivo observou-se que este estava presente em 42,5% (17/40) dos pacientes com classe 1; 43,58% (17/39) dos com classe 2, 50% (1/2) dos com classe 3 e nenhum (0/1) dos com classe 4 (p=0,84).

## DISCUSSÃO

Os presentes achados mostram que, em nossa região, pacientes com AR têm uma prevalência bastante alta de síndrome seca mas apenas ¼ da população total de AR preenchem os critérios para uma Síndrome de Sjögren secundária.

A AR é uma doença mediada pelas células TH-17 e os pacientes apresentam níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias como TNF- $\alpha$ , interleucina (IL)-1, IL-6 e IL-10 em líquidos sinoviais e no soro<sup>(15)</sup>. Segundo Yoon et al.<sup>(16)</sup>, TNF- $\alpha$  e IL-6 estão elevadas em lágrimas de pacientes com Sjögren secundário e em pacientes com síndrome seca não associada a doença autoimune, mostrando haver uma produção local destes mediadores inflamatórios. Neste seu trabalho, a IL-6 mas não o TNF- $\alpha$  mostrou associação com a gravidade dos parâmetros de dano oculares. Pacientes com AR e úlceras corneanas têm aumento de expressão dos genes de IL-6 e TNF nos queratócitos ao redor das úlceras que modulam a atividade da metaloproteinases aumentando a sua atuação colagenolítica local<sup>(17)</sup>. Existindo um mesmo perfil de citocinas no microambiente ocular, na sinóvia e plasma

de pacientes com AR poderia se supor que a disfunção de glândulas exócrinas lacrimais estaria ligado ou ao dano cumulativo gerado pela doença reumática ou à sua atividade inflamatória. Todavia em nossa pesquisa não se encontrou associação quer da presença de olho seco, quer da presença de Sjögren secundário com atividade da doença inflamatória da AR medida pelos DAS-28, nem com a classe funcional do pacientes (dano cumulativo). Também o tempo de AR não influenciou no aparecimento da doença ocular. Isto mostra que a Síndrome de Sjögren secundária segue caminhos independentes daqueles da doença subjacente.

Outro achado interessante foi o da associação positiva entre achados de queixas de olho seco e teste de Schirmer positivo. Esta associação foi positiva tanto quando se considerou a simples presença do olho seco e de um teste positivo como quando se considerou valores numéricos do Schirmer para pacientes com e sem queixas (Figura 1). Existem dados na literatura que demonstram haver uma fraca associação entre estas duas variáveis<sup>(18)</sup>. Tal fato pode ser explicado pelo fato de alguns autores considerarem um valor de *cut off* para o teste de Schirmer de 10 mm ao invés de 5 mm com o utilizado na presente amostra. Èejková et al. encontraram associação entre as queixas de olho seco e gravidade das alterações microscópicas da superfície ocular<sup>(19)</sup>.

Resumindo, pode-se concluir que, em nossa população quase metade dos pacientes com AR apresentam olho seco e cerca de ¼ deles atendem aos critérios para o diagnóstico para Síndrome de Sjögren secundária. A presença da Síndrome de Sjögren secundária é independente do tempo de duração, grau de atividade e dano cumulativo da AR.

## REFERÊNCIAS

- Villani E, Galimberti D, Viola F, Mapelli C, Ratiglia R. The cornea in Sjögren's syndrome: an in vivo confocal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(5):2017-22.
- Cimmino MA, Salvarani C, Macchioni P, Montecucco C, Fossaluzza V, Mascia MT, et al. Extra-articular manifestations in 587 Italian patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2000;19(6):213-7.
- Martínez Castro E, Olivé Marqués A, Bonet Llorach M, Carbonell Abelló J, Cobo Valeri E, Juncà Valdó S. [Rheumatoid arthritis and Sjögren's syndrome. Special reference to the course time of rheumatoid arthritis]. *Med Clin (Barc).* 1990;94(17):655-9. Spanish.
- Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21(5):909-27.
- Uhlig T, Kvien TK, Jensen JL, Axéll T. Sicca symptoms, saliva and tear production, and disease variables in 636 patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1999;58(7):415-22.
- Wolfe F, Michaud K. Prevalence, risk, and risk factors for oral and ocular dryness with particular emphasis on rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2008;35(6):1023-30.
- Fujita N, Igarashi T, Kurai T, Sakane N, Yoshino S, Takahashi H. Correlation between dry eye and rheumatoid arthritis activity. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(5):808-13.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatology Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(3):315-24.
- Afonso AA, Monroy D, Stern ME, Feuer WJ, Tseng SC, Pflugfelder SC. Correlation of tear fluorescein clearance and Schirmer test scores with ocular irritation symptoms. *Ophthalmology.* 1999;106(4):803-10.
- 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.
- Mäkinen H, Kautiainen H, Hannonen P, Sokka T. Is DAS28 an appropriate tool to assess remission in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis.* 2005;64(10):1410-3.
- Fransen J, van Riel PL. DAS remission cut points. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24(Suppl 43):S29-32. Review.
- Klippel JH, Dieppe PA. Selected measures for outcome assessment of rheumatic diseases. In: Klippel JH, Dieppe PA, editors. *Rheumatology.* 2nd ed. London: Mosby; 1998. Vol. 2. S-A:1-12.
- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, Daniels TE, Fox PC, Fox RI, Kassan SS, Pillemer SR, Talal N, Weisman MH; European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. 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.
- Kvien TK, Scherer HU, Burmester GR. Rheumatoid arthritis. In: Bijlsma JWJ, editor. *Eular compendium on rheumatic diseases.* London: BMJ Publishing Group; 2009. p. 61-80.
- Yoon KC, Jeong YJ, Park YG, Yang SY. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels in tears of patients with dry eye syndrome. *Cornea.* 2007;26(4):431-7.
- Prada J, Noelle B, Baatz H, Hartmann C, Pleyer U. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 gene expression in keratocytes from patients with rheumatoid corneal ulcerations. *Br J Ophthalmol.* 2003;87(5):548-50.
- Barboza MNC, Barboza GNC, Melo GM, Sato E, Dantas MCN, Dantas PEC, Felberg S. Correlação entre sinais e sintomas de olho seco em pacientes portadores de síndrome de Sjögren. *Arq Bras Ophthalmol.* 2008;71(4):547-52.
- Èejková J, Ardan T, Cejka C, Malec J, Jirsová K, Filipec M, et al. Ocular surface injuries in autoimmune dry eye. The severity of microscopical disturbances goes parallel with the severity of symptoms of dryness. *Histol Histopathol.* 2009;24(10):1357-65

## Endereço para correspondência

Thelma L Skare  
Rua João Alencar Guimarães, 796  
CEP 80310-420 - Curitiba (PR), Brasil  
e-mail: tskare@onda.com.br