



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Síndrome de Sjögren e HTLV-1: Revisão integrativa

Pedro Andrade Oliveira

Salvador (Bahia)
Maio, 2016

FICHA CATALOGRÁFICA

(elaborada pela Bibl. Jucélia de Oliveira Santos, da Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

O48

Oliveira, Pedro Andrade

Síndrome de Sjogren e HTLV-1: Revisão integrativa/ Pedro Andrade Oliveira. (Salvador, Bahia): PA, Oliveira, 2016.

30 p. : il

Monografia, como exigência parcial e obrigatória para conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Professor orientador: Liliane Elze Falcão Lins Kusterer

1. Síndrome de Sjogren. 2. Virus Linfotrópico T Humano. 3. Prevalência. I. Kusterer, Liliane Elze Falcao Lins . II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU:578.89



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Síndrome de Sjögren e HTLV-1: Revisão integrativa

Pedro Andrade Oliveira

Professor orientador: **Liliane Elze Falcão Lins Kusterer**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2015.2, como pré-requisito obrigatório e parcial à avaliação desse conteúdo curricular da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Salvador (Bahia)
Maio, 2016

Monografia: *Síndrome de Sjögren e HTLV-1: Revisão integrativa*, de Pedro Andrade Oliveira.

Professor orientador: : **Liliane Elze Falcão Lins Kusterer**

COMISSÃO REVISORA

- **Liliane Elze Falcão Lins Kusterer** (Presidente, Professor orientador), Professora do Departamento de Medicina Preventiva e Social da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Fernando Martins Carvalho**, Professor do Departamento de Medicina Preventiva e Social da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Carlos Roberto Brites Alves**, Professor do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Membro suplente

Renée Amorim dos Santos, Professora do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no X Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2016.

AGRADECIMENTOS

- ◆ À minha professora orientadora, Doutora **Liliane Elze Falcão Lins Kusterer**, pela presença constante e substantivas orientações acadêmicas e à minha vida profissional de futuro médico.
- ◆ Aos Doutores **Fernando Martins Carvalho e Carlos Roberto Brites Alves**, membros da Comissão Revisora desta Monografia, sem os quais muito deixaria ter aprendido. Meus especiais agradecimentos pela constante disponibilidade.

EQUIPE

- Pedro Andrade Oliveira, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: andradeo.pedro@gmail.com
- Professora orientadora: Liliane Elze Falcão Lins Kusterer. Correio-e: lkusterer@gmail.com

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURAS, GRÁFICOS, QUADROS E TABELAS	2
ÍNDICE DE SIGLAS E ABREVIATURAS	3
I. RESUMO	4
II. OBJETIVOS	5
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	6
III.1. A Síndrome de Sjögren	6
III.1.1.4 Manifestações clínicas	6-7
III.1.2. Epidemiologia	7
III.1.3. Critérios diagnósticos	7
III.2. O HTLV-1	8
III.2.1. Vias de transmissão	8
III.2.2. Manifestações clínicas e suas consequências psicológicas	8
III.2.3. Epidemiologia	9
III.2.4. Diagnóstico	9
III.3. A associação da SS com o HTLV-1	9
IV. METODOLOGIA	10
	11
	12
V. RESULTADOS	13
	15
V1. DISCUSSÃO	16
	17
VII. CONCLUSÕES	18
VIII. SUMMARY	19
	20
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21
	22
X. ANEXOS	
ANEXO I: Avaliação qualitativa dos artigos pelo questionário STROBE	24

ÍNDICE DE FIGURAS, GRÁFICOS, QUADROS E TABELAS

FIGURA

- FIGURA I. Fluxograma de seleção dos estudos baseado no PRISMA 2009 Flow Diagram. **12**

QUADROS

- Quadro 1. Dados dos estudos incluídos na revisão
- Quadro 2. Estudos de prevalência de HTLV-1 em pacientes com SS
- Quadro 3. Estudos de prevalência de SS em pacientes com HTLV-1

ÍNDICE DE SIGLAS E ABREVIATURAS

DeCS - Descritores em Ciências da Saúde

ELISA - imunoenensaio enzimático

HTLV-1 – Vírus 1 Linfotrópico T Humano - 1

IFI - imunofluorescência indireta

MeSH - Medical Subject Headings

PA – particle agglutination

PCR - reação em cadeia da polimerase

PRISMA - Preferred Report Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

SS – Síndrome de Sjögren

I. RESUMO

SÍNDROME DE SJÖGREN E HTLV-1: REVISÃO INTEGRATIVA.

Fundamentação teórica: A Síndrome de Sjögren (SS) é uma doença definida como uma inflamação crônica auto-imune das glândulas exócrinas e de tecido epitelial por todo o corpo. O processo inflamatório com infiltração linfocítica e o envolvimento das glândulas salivares e lacrimais resultam nas características típicas de olho seco (xerofthalmia) e disfunção salivar (xerostomia). A doença pode ser vista isoladamente (SS primária) ou em associação com outra doença reumática autoimune (SS secundária), frequentemente artrite reumatóide ou lúpus eritematoso sistêmico. Estudos recentes apontam a infecção pelo Vírus 1 Linfotrópico T Humano – 1 (HTLV-1) como fator de risco para o desenvolvimento da SS primária. O HTLV-1 é classificado como provírus - incorpora o seu genoma ao DNA de linfócitos dos indivíduos infectados. A transmissão do vírus ocorre através do contato sexual desprotegido, transfusão de sangue e partilha de material de drogas injetáveis, fatores relacionados com o baixo nível sócioeconômico. A transmissão também pode ocorrer de forma vertical, de mãe para filho, principalmente pela amamentação. **Objetivos:** Investigar a frequência de HTLV-1 em pacientes com síndrome de Sjögren e a frequência de síndrome Sjögren em pacientes com HTLV-1, por meio de revisão integrativa. **Metodologia:** Revisão integrativa de literatura usando os bancos de dados MEDLINE e BIREME. Foram selecionados estudos sem limite de ano de publicação. **Resultados:** Quatro artigos fizeram o estudo da prevalência de HTLV-1 em pacientes com SS, sendo que um artigo não apresentou evidência de associação do HTLV-1 com a SS e três foram favoráveis a essa associação. Um artigo determinou a prevalência de SS em pacientes com HTLV-1 e foi favorável à associação. O único artigo que determinou tanto a prevalência de HTLV-1 em pacientes com SS como a prevalência de SS em pacientes com HTLV-1, foi desfavorável a associação em ambos os grupos. **Discussão:** Baseados nos resultados dos estudos de prevalência selecionados e na comparação com o que está vigente na literatura, poder-se-ia hipotetizar que o HTLV-1 possa estar relacionado à ocorrência da Síndrome de Sjögren. **Conclusões:** 1) A prevalência de HTLV-1 associa-se a prevalência da Síndrome de Sjögren em estudos de corte transversal realizados em regiões endêmicas do HTLV-1. 2) Poucos artigos realizaram o estudo da prevalência da SS em portadores de HTLV-1, e da prevalência de HTLV-1 em portadores de SS, evidenciando a necessidade da realização de mais estudos desse tipo.

Palavras chave: 1. Síndrome de Sjogren; 2. Vírus 1 Linfotrópico T Humano; 3. Prevalência

II. OBJETIVO

Investigar a frequência de HTLV-1 em pacientes com síndrome de Sjögren e investigar a frequência de síndrome Sjögren em pacientes com HTLV-1, por meio de revisão integrativa.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

III.1 A Síndrome de Sjögren

A Síndrome de Sjögren (SS) é uma doença e não uma síndrome, como o nome sugere, definida como uma inflamação crônica auto-imune das glândulas exócrinas e de tecido epitelial por todo o corpo. O processo inflamatório com infiltração linfocítica e o envolvimento das glândulas salivares e lacrimais resultam nas características típicas de olho seco (xeroftalmia) e disfunção salivar (xerostomia) (REHMAN et al., 2003; VITALI et al., 2002). Essas condições diminuem a qualidade de vida dos pacientes acometidos pela SS e aumentam o risco de desenvolvimento de Linfoma Não-Hodgkin de células B (PATEL e SHAHANE, 2014).

A doença pode ser vista isoladamente (SS primária) ou em associação com outra doença reumática autoimune (SS secundária), frequentemente artrite reumatóide e lúpus eritematoso sistêmico (REHMAN et al., 2003).

III.1.1 Manifestações clínicas

Xeroftalmia e xerostomia são as principais manifestações clínicas da SS. A secreção diminuída de lágrimas acarreta em destruição do epitélio conjuntival da córnea e do bulbo (ceratoconjuntivite seca), enquanto que a secreção diminuída de saliva origina lesões bucais, além de dificuldade para mastigação e deglutição (REHMAN et al, 2003). Candidíase oral tem sido relatada em mais de 80% dos pacientes com SS (YAN Z et al., 2011). Aumento das glândulas parótidas (mais frequente na SS primária) e aumento do risco de cáries dentárias são eventos comuns no curso da doença (FELBERG e DANTAS, 2006).

Além das manifestações típicas da SS, o quadro clínico dessa doença também engloba manifestações musculoesqueléticas (osteoartralgias, fadiga e deformidades articulares, mais frequentes na SS secundária), respiratórias (secura da mucosa nasal, dispneia e infecções frequentes do trato respiratório), genito-urinárias (secura e prurido vaginal, dispareunia, disúria e acidúria), renais (glomerulonefrites em SS primária), cutâneas (despigmentações, eritemas, prurido e eczemas, mais frequentes na SS secundária), vasculares (fenômeno de Raynaud e vasculites de pele com apresentação de púrpura palpável) e psiquiátricas (ansiedade, depressão e distúrbios da personalidade) (FELBERG e DANTAS, 2006). As manifestações extraglandulares sistêmicas são fatores complicadores de prognóstico. No estudo prospectivo realizado por Horvath et al. (2014), a mortalidade de pacientes portadores da SS com sintomas extraglandulares foi duas a três vezes mais elevada do que no grupo

sem sintomas extraglandulares. Pacientes com SS com poliartrite, vasculite, desenvolvimento de doença linfoproliferativa ou crioglobulinemia apresentaram índices de sobrevivência piores, apesar de baixa incidência desses eventos.

III.1.2 Epidemiologia

A epidemiologia da SS ainda não é bastante precisa, uma vez que os resultados dos estudos realizados até o momento divergem bastante (PATEL e SHAHANE, 2014), inclusive em estudos realizados em mesma área geográfica. Essa divergência decorre dos variados critérios utilizados para diagnóstico da SS existentes, devido à heterogeneidade dos sinais e sintomas. Segundo um estudo de revisão sistemática (KAMOI e MOCHIZUKI, 2012), as taxas de incidência e prevalência da SS primária variam amplamente em todo o mundo.

O consenso é de que a SS primária tem uma forte propensão a acometer o sexo feminino. Dependendo dos estudos, a razão de mulheres para homens varia desde 20:1 a 9:1 (PATEL e SHAHANE, 2014). A SS primária é mais prevalente em mulheres caucasianas entre a quarta e quinta década de vida, embora o início da doença na 6ª ou 7ª década não seja incomum.

III.1.3 Critérios diagnósticos

Não existe nenhum critério universal para o diagnóstico de SS. O atual estudo utiliza o critério Europeu, proposto pelo Grupo de Consenso Americano-Europeu. (VITALI et al., 2002), partindo do pressuposto que esse é o melhor critério existente até o momento, mais utilizado pelos experts da área. Segundo esse consenso, os critérios para diagnóstico de SS são: I (sintomas oculares), II (sintomas orais), III (sinais oculares), IV (sialoadenite focal), V (envolvimento de glândulas salivares menores) e VI (presença de anticorpos anti-Ro / La).

O diagnóstico de SS primária é definido pela presença de quatro dos seis itens listados, incluindo necessariamente ou o critério IV ou o critério VI (sensibilidade de 84,2% e especificidade de 95,2%, segundo o critério Europeu); ou presença de três dos quatro critérios objetivos (itens III, IV, V e VI). Os critérios IV e VI são os mais específicos e diferenciam a doença SS da síndrome seca, cuja presença de xerofthalmia e xerostomia não representam uma doença específica.

O diagnóstico de SS secundária é definido como a presença dos itens I e II mais a presença de dois dos itens III, IV e V em pacientes com doença bem definida de tecido conjuntivo.

III.2 O HTLV-1

O HTLV-1 foi primeiramente identificado por Poiesz et al. (1980). O vírus foi descoberto em uma linha de células T de um paciente com linfoma de células T cutâneo - foi o primeiro retrovírus humano a ser descoberto. Ele pertence à família *Retroviridae* e ao gênero deltaretrovirus. É classificado como provírus (incorpora o seu genoma ao DNA de linfócitos dos indivíduos infectados).

O HTLV-1 é o agente etiológico de um número de patologias que ainda não têm cura ou tratamento efetivo. As duas mais comuns são a leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL) e com a mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM)/paraparesia espástica tropical (TSP). Consequentemente, o HTLV-1 é responsável por uma taxa significativa de morbidade e mortalidade (COOK et al., 2013).

III.2.1 Vias de transmissão

A transmissão do vírus ocorre de forma vertical (mãe para filho), parenteral e sexual. A transmissão vertical pode ser pela amamentação, durante o parto ou pela via transplacentária (rara). A transmissão parenteral ocorre por transfusão de sangue, uso de drogas injetáveis, transplante de órgãos, acidentes ocupacionais, iatrogenia e compartilhamento da lâmina de barbear. A transmissão sexual acontece com o contato sexual desprotegido entre pessoas de quaisquer gêneros (homem-homem, homem-mulher, mulher-mulher) (PAIVA e CASSEB, 2014). Todos esses fatores são relacionados com baixo nível sócioeconômico.

III.2.2 Manifestações clínicas e suas consequências psicológicas

Os portadores, em sua maioria, permanecem assintomáticos por toda a vida, porém já está confirmada a associação do HTLV-1 com leucemia/linfoma de células T do adulto, com mielopatia ou paraparesia espástica tropical, com uveíte e dermatite infecciosa (PROIETTI et al., 2005) – condições redutoras da qualidade de vida. Os mecanismos pelos quais o HTLV-1 origina tais doenças não são entendidos. Também não é conhecido o motivo pelo qual o período de latência do vírus, antes que origine alguma das doenças, ocorre tipicamente décadas após a infecção inicial (COOK et al., 2013). Em um estudo realizado por Galvão-Castro e colaboradores (2012), a prevalência de depressão entre as pessoas que vivem com o HTLV-1 em Salvador foi de 34,1%, o que revela a redução da qualidade de vida desses pacientes.

III.2.3 Epidemiologia

A maior prevalência do HTLV-1 ocorre em usuários de drogas injetáveis. Atualmente sabe-se que o HTLV-1 é um vírus endêmico em diversas áreas do planeta, inclusive na América do Sul. Estima-se que 20 milhões de pessoas estão infectadas pelo HTLV-1 em todo o mundo (THÉ e KAZANJI, 1996). No Brasil, é estimado que aproximadamente 2,5 milhões de pessoas estejam infectadas pelo HTLV-1. Em termos absolutos, o país pode ser o de maior número de soropositivos do mundo (GALVÃO et al., 1997) e a infecção pelo HTLV-1 é endêmica em diversas áreas do território nacional. Dentre todas os seus estados, a Bahia é o de segunda maior prevalência (CATALAN-SOARES et al., 2005). Estima-se que 40 mil pessoas podem estar infectadas pelo HTLV-1 na capital do Estado, Salvador (DOURADO et al., 2003).

III.2.4 Diagnóstico do HTLV-1

Para diagnóstico da infecção, inicialmente é feita uma triagem dos pacientes, quando são utilizados testes de menor custo, como imunoensaio enzimático (ELISA) ou teste de aglutinação. A confirmação é feita por imunofluorescência indireta (Western Blot) porém, algumas vezes resultados indeterminados são encontrados, o que torna necessária a realização da reação em cadeia da polimerase (PCR) para confirmação diagnóstica (ROMANELLI et al., 2010).

III.3 Associação da SS com o HTLV-1

Apesar de anteriormente investigada, pouco se sabe sobre a associação entre Síndrome de Sjögren e HTLV-1. Estudos recentes apontam a infecção pelo Vírus 1 Linfotrópico T Humano – 1 (HTLV-1) como fator de risco para o desenvolvimento da SS primária (KAMOI e MOCHIZUKI, 2012). Que seja de nosso conhecimento, não existem estudos de revisão sistemática que investiguem a ocorrência conjunta dessas duas condições.

IV. METODOLOGIA

O presente estudo compreende uma revisão integrativa de literatura (RUSSEL CL, 2005), fazendo adaptações dos critérios de qualidade PRISMA (*Preferred Report Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (MOTHER D et al., 2009). Foi realizado um protocolo de busca elaborado pelos próprios autores, onde foram pré-definidos os tipos de estudo de interesse, estratégias de busca e seleção dos artigos, critérios de inclusão e de exclusão e avaliação de qualidade.

Estratégia de Busca

Foram utilizados como fonte de informação os trabalhos indexados na base de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BIREME) – (<http://www.bireme.br/php/index.php>) e Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline) – (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), considerando que a primeira abriga em seu acervo os principais periódicos latino-americanos na área, incluindo o acervo LILACS (com os principais periódicos nacionais) e a segunda abriga os principais periódicos internacionais. Após consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) – (<http://decs.bvs.br/>) e ao Medical Subject Headings (MeSH) – (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>), o processo de busca foi conduzido de acordo com os seguintes descritores conjuntamente: em inglês: (*Sjogren's syndrome, Sicca syndrome*) AND (*HTLV-I, HTLV-1, Human T-lymphotropic virus 1*); em português: (*Síndrome de Sjogren, Síndrome Seca*) AND (*HTLV-I, HTLV-1, Vírus 1 Linfotrópico T Humano*).

O levantamento dos artigos foi feito no período de abril a maio de 2015 nas bases de dados supracitadas. Foram selecionados estudos sem limite de ano de publicação e incluídos os artigos redigidos em inglês e português, excluindo-se os demais idiomas. Referências encontradas nas publicações previamente selecionadas na estratégia de busca foram analisadas a fim de somarem à revisão sistemática, e, após leitura, foram incluídas aquelas que preencheram os critérios de inclusão.

Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão pré-estabelecidos foram: estudos de prevalência de HTLV-1 em pacientes com Síndrome de Sjögren e Estudos de prevalência de Síndrome de Sjögren em pacientes com HTLV-1. Os critérios adotados para exclusão dos estudos foram: relatos de casos, estudos experimentais, artigos de revisão narrativa, carta ao editor e artigos abaixo de 60% dos critérios de avaliação de qualidade do questionário STROBE (The PLOS Medicine Editors, 2014). O **Anexo A** traz uma avaliação da qualidade dos artigos pelo questionário STROBE.

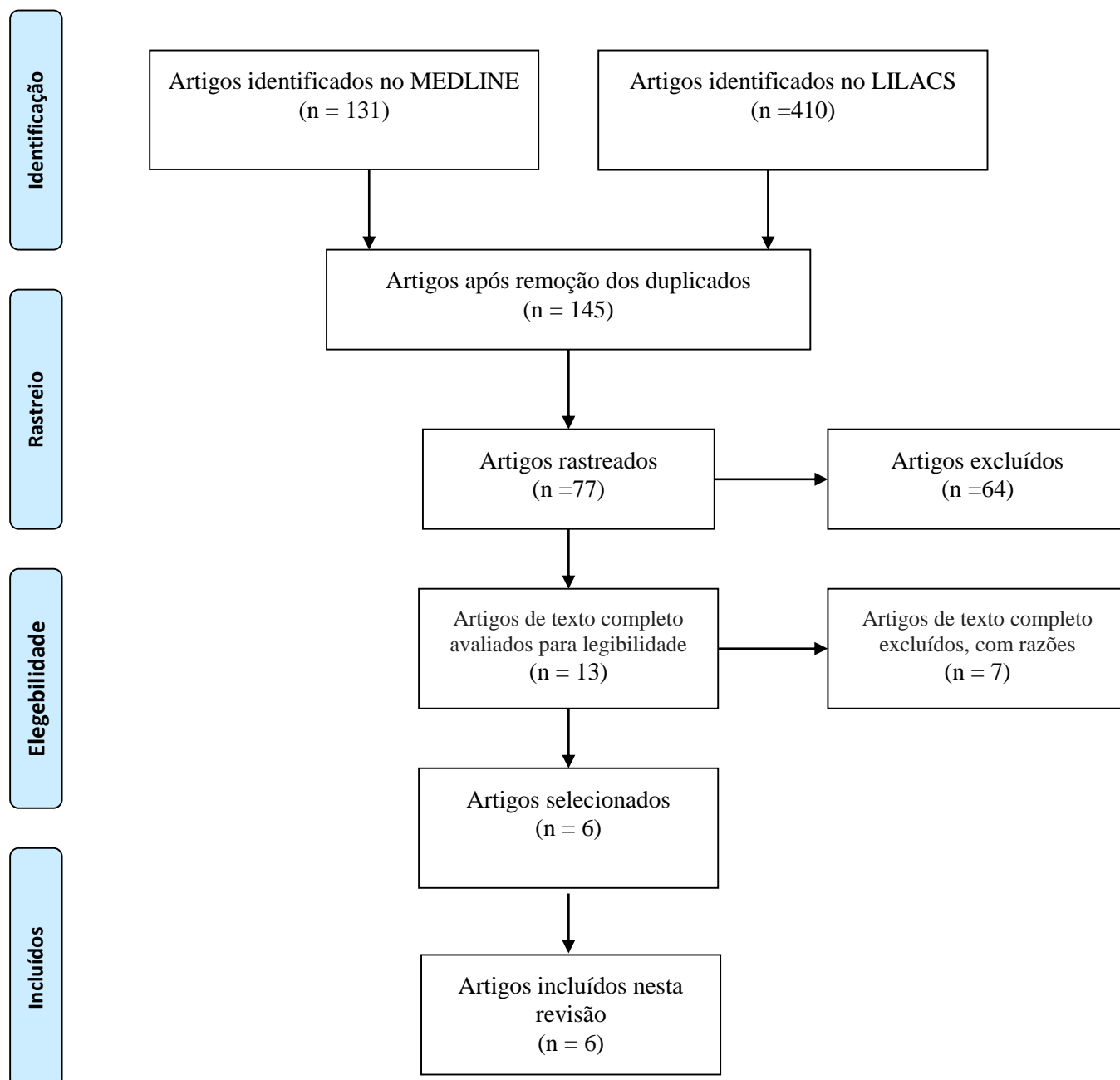
Seleção dos artigos

Dois revisores fizeram a seleção das publicações, inicialmente através da leitura do título e do resumo. Foi realizada a leitura na íntegra dos artigos potencialmente elegíveis. Divergências entre os revisores foram resolvidas por consenso após discussão. A coleta dos dados foi realizada pelos dois revisores por meio de um formulário pré-estabelecido que analisou os seguintes aspectos: título, ano de publicação, autor, país, desenho de estudo, população do estudo, qualidade do estudo, objetivo e resultados.

Encontraram-se 131 artigos do acervo Medline e 410 do acervo BIREME. Após exclusão dos duplicados, restaram 145 artigos no total. Sessenta e oito artigos foram excluídos após a leitura do título e resumo, resultando em 77 artigos. Após a segunda leitura dos resumos, 64 artigos foram excluídos, sobrando 13. Com a leitura do texto completo, sete artigos foram excluídos após aplicação dos critérios de exclusão, tendo seis artigos incluídos no estudo, conforme o fluxograma baseado no PRISMA 2009 Flow Diagram (**Figura I**).



Figura I: Fluxograma de seleção dos estudos baseado no PRISMA 2009 Flow Diagram



V. RESULTADOS

De acordo com os critérios de inclusão propostos, seis artigos foram selecionados (EGUCHI et al., 1991; TERADA et al., 1994; NELSON et al., 1994; HYDA et al., 1999; DE CARVALHO et al., 2006; VALE, 2013). Quatro foram encontrados na base de dados MEDLINE e estão redigidos em inglês (EGUCHI et al., 1991; TERADA et al., 1994; NELSON et al., 1994; HYDA et al., 1999) e dois na base de dados BIREME e estão redigidos em português (DE CARVALHO et al., 2006; VALE, 2013). Seis artigos são estudos do tipo corte transversal (EGUCHI et al., 1991; TERADA et al., 1994; NELSON et al., 1994; HYDA et al., 1999; 2002; DE CARVALHO et al., 2006; VALE, 2013). **(Quadro 1)**

Quadro 1: Características dos estudos incluídos na revisão

Título	Autor	País (Idioma)	Ano	Desenho de estudo	Base de dados
1. Primary Sjögren's syndrome with antibodies to HTLV-I: clinical and laboratory features	Eguchi et al	Japão (inglês)	1991	Corte transversal	Medline
2. Prevalence of serum and salivary antibodies to HTLV-1 in Sjögren's syndrome	Terada et al.	Japão (inglês)	1994	Corte transversal	Medline
3. Polymerase chain reaction fails to incriminate exogenous retroviruses HTLV-I and HIV- 1 in rheumatological diseases although a minority of sera cross react with retroviral antigens	Nelson et al.	Inglaterra (inglês)	1994	Corte transversal	Meldline
4. HTLV-I associated Sjögren's syndrome is aetiologically distinct from anti-centromere antibodies positive Sjögren's syndrome	Hyda et al.	Japão (inglês)	1999	Corte transversal	Medline
5. Frequência de Doenças Reumáticas em Indivíduos Infectados pelo HTLV-1	De Carvalho et al.	Brasil (português)	2006	Corte transversal	BIREME
6. Prevalência da Síndrome de Sjögren em infectados pelo HTLV em São Paulo	Vale	Brasil (português)	2013	Corte transversal	BIREME

Dos seis artigos, quatro foram estudos de prevalência de HTLV-1 em pacientes diagnosticados com SS (EGUCHI et al., 1991; TERADA et al., 1994; NELSON et al., 1994; HYDA et al., 1999), um artigo estudou a prevalência de SS em pacientes com HTLV-1 (DE CARVALHO et al., 2006) e um artigo estudou a prevalência de HTLV-1 em pacientes com SS e a prevalência de SS em pacientes com HTLV-1 (VALE, 2013) **(Quadro 2 e Quadro 3)**.

Considerando o método laboratorial para diagnóstico de HTLV-1, todos os seis artigos utilizaram as técnicas de ELISA e Western blot (EGUCHI et al., 1991; TERADA et al., 1994; NELSON et al., 1994; HYDA et al., 1999; DE CARVALHO et al., 2006; VALE, 2013). Três artigos japoneses utilizaram o teste de PA (particle agglutination), (EGUCHI et al., 1991; TERADA et al., 1994; HYDA et al., 1999) e um artigo acrescentou o método PCR (VALE, 2013) e outro acrescentou o método de imunofluorescência indireta (IFI), (TERADA et al., 1994) (**Quadro 2 e Quadro 3**).

Dos cinco artigos que fizeram o estudo da prevalência de HTLV-1 em pacientes com SS, dois não apresentaram evidência de associação do HTLV-1 com a SS (NELSON et al., 1994; VALE, 2013), não encontrando soropositivos em pacientes com SS. Três artigos foram favoráveis a essa associação, tendo um estudo (EGUCHI et al., 1991), encontrado 36% de soropositivos em pacientes com SS, enquanto que no grupo controle a frequência foi 6%; o segundo artigo (TERADA et al., 1994) identificou 23% de soropositivos em pacientes com SS e 3% no controle; o terceiro artigo (HYDA et al., 1999) relatou frequência de 26,9%, sem grupo controle (**Quadro 2**).

Dos dois artigos que determinaram a prevalência de SS em pacientes com HTLV-1, um (DE CARVALHO et al, 2006) foi favorável à associação, com 17,5% de SS em pacientes soropositivos, não apresentando grupo controle. Um artigo (VALE, 2013) foi desfavorável à associação de SS e HTLV-1, com 1,55% (**Quadro 3**).

Quadro 2 – Estudos de prevalência de HTLV-1 em pacientes com SS.

Autor	Ano	N	Prevalência		Técnicas de laboratório
			n	%	
Eguchi et al.	1991	SS: 36 Controle: 240	13 15	36 6	PA, ELISA e Western blot
Terada et al.	1994	SS: 74 Controle: 27.284	17 916	23 3	PA, IFI, ELISA e Western blot
Nelson et al.	1994	SS: 14 Controle: 30	0 0	0 0	ELISA e Western blot
Hyda et al.	1999	SS: 186 Controle: 0	50	26,9	PA, ELISA e Western blot
Vale	2013	SS: 50 Controle: 0	0	0	ELISA, Western blot, e PCR

Quadro 3 – Estudos de prevalência de SS em pacientes com HTLV-1.

Autor	Ano	N	Prevalência		Técnicas de laboratório
			n	%	
De Carvalho et al.	2006	137	24	17,5	ELISA e Western blot
Vale	2013	129	2	1,55	ELISA, Western blot, e PCR

VI. DISCUSSÃO

Dos cinco artigos que fizeram o estudo da prevalência de HTLV-1 em pacientes com SS, dois não apresentaram evidência de associação do HTLV-1 com a SS (não encontraram soropositivos em pacientes com SS) e três artigos foram favoráveis a essa associação. Destes três, dois artigos realizaram a comparação da prevalência encontrada com um grupo controle e obtiveram relevância estatística em seus resultados (EGUCHI et al., 1991; TERADA et al., 1994) e um artigo não comparou a sua amostra encontrada com um grupo controle (HYDA et al., 1999). Consideramos que a prevalência encontrada por esse artigo (26,9%) é significativamente maior do que o valor comumente encontrado no país de origem do estudo, Japão: valores que variam de 1% a 6%, encontrados em doadores de sangue, segundo revisão de Gessain e Cassar (2012).

Dos dois artigos que fizeram o estudo da prevalência de SS em pacientes com HTLV-1, um foi favorável, com prevalência de 17,5%, não realizando grupo controle (DE CARVALHO et al., 2006). Consideramos que a prevalência encontrada foi significativamente elevada quando comparada com a prevalência nacional brasileira, país de origem do estudo e internacional. O primeiro estudo brasileiro a estimar essa prevalência foi o de Valim e colaboradores (2013), que analisou 1.205 indivíduos randomizados da cidade de Vitória, Espírito Santo. A prevalência encontrada de Síndrome de Sjögren nos pacientes foi de 0,17% (dois pacientes), valor bem abaixo do encontrado por De Carvalho e colaboradores (1999), 17,5%. Esse valor também não é condizente com a prevalência encontrada em estudos internacionais. Bowman e colaboradores (2004), estimaram a prevalência de 0,1-0,6% da doença em mulheres caucasianas de Birmingham, UK.

Baseados nos resultados dos estudos de prevalência selecionados, poder-se-ia hipotetizar que o HTLV-1 está relacionado à ocorrência da Síndrome de Sjögren. Porém, a principal limitação desse estudo é que essa afirmação é válida somente para regiões endêmicas do HTLV-1, uma vez que os estudos favoráveis a essa associação foram realizados no Brasil e no Japão, países endêmicos dessa infecção (GESSAIN e CASSAR, 2012). Outra limitação a esse estudo é o viés de publicação. Existe a tendência de publicar resultados favoráveis a associações, enquanto que estudos sem resultados positivos são dificilmente publicados. Logo, esta tendência interfere na avaliação da existência de uma associação causal.

Atualmente tem-se discutido se o HTLV-1 está envolvido na patogênese de uma subpopulação de SS e se essa subpopulação pode ter diferentes padrões imunológicos da SS idiopática (LEE et al., 2012). Outra linha de pesquisa tem estudado a possibilidade do gene *tax* do HTLV-1 se abrigar no

interior de células da cavidade oral e atuar como um co-fator do desenvolvimento da SS em indivíduos saudáveis, soronegativos para o HTLV-1 (MARIETTE et al., 2000).

Considerando o pequeno número de artigos encontrados que realizaram o estudo da prevalência da SS em portadores de HTLV-1, e da prevalência de HTLV-1 em portadores de SS, fica evidenciada a necessidade da realização de mais estudos desse tipo para que essa associação seja melhor embasada.

VII. CONCLUSÕES

1. A prevalência de HTLV-1 associa-se a prevalência da Síndrome de Sjögren em estudos de corte transversal realizados em regiões endêmicas do HTLV-1;

2. Poucos artigos realizaram o estudo da prevalência da SS em portadores de HTLV-1, e da prevalência de HTLV-1 em portadores de SS, evidenciando a necessidade da realização de mais estudos desse tipo.

VIII. SUMMARY

SJOGREN'S SYNDROME AND HTLV-1: INTEGRATIVE REVIEW.

Theoretical basis: Sjögren's syndrome (SS) is a disease defined as a chronic autoimmune inflammation of exocrine glands and epithelial tissue all over the body. The inflammatory process with lymphocytic infiltration and involvement of the salivary and lacrimal glands result in the typical characteristics of dry eye (xerophthalmia) and salivary dysfunction (dry mouth). The disease can be found alone (primary SS) or in association with other autoimmune rheumatic disease (secondary SS), often rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. Recent studies indicate infection with Human T-lymphotropic virus 1 (HTLV-1) as a risk factor for the development of primary SS. HTLV-1 is classified as a provirus (incorporates its genome in the DNA of the lymphocytes of infected individuals). Transmission of the virus occurs through unprotected sexual contact, blood transfusion and sharing material of injecting drugs, factors associated with low socioeconomic level. Transmission can also occur vertically from mother to child, mainly through breastfeeding. **Objectives:** To investigate the frequency of HTLV-1 in patients with Sjogren's syndrome and frequency of Sjogren's syndrome in patients with HTLV-1, through integrative review. **Methods:** Integrative review of literature using the databases MEDLINE and BIREME. Studies were selected without publication year limit. **Results:** Four articles have made the study of the prevalence of HTLV-1 in patients with SS, and one of them showed no evidence of association between the diseases. Three of them were in favor of this association. One article determined the prevalence of SS in patients with HTLV-1 and was favorable to the association. The single article which determined the prevalence of HTLV-1 in patients with SS and the prevalence of SS in patients with HTLV-1 was unfavorable to the association in both groups. **Discussion:** Based on the results of the selected prevalence studies and in comparison with what is current in the literature, we could hypothesize that the HTLV-1 may be related to the occurrence of Sjogren's syndrome. **Conclusions:** 1) The prevalence of HTLV-1 is associated with the prevalence of Sjogren's syndrome in cross-sectional studies realized in endemic regions of HTLV-1. 2) Few studies conducted the study of the prevalence of SS in patients with HTLV-1, and the prevalence of HTLV-1 in patients with SS, indicating the need for further studies of this type.

Key-words: 1. Sjogren's syndrome; 2. Human T-lymphotropic virus 1; 3. Prevalence

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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.
2. Catalan-Soares B, Carneiro-Proietti ABF, Proietti FA. Heterogeneous geographic distribution of human T-cell lymphotropic viruses I and II (HTLV-I/II): serological screening prevalence rates in blood donors from large urban areas in Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2005, 21, 926-993.
3. Cook LB, Elemans M, Roman AG, Asquith B. HTLV-1: persistence and pathogenesis. *Virology*. 2013, 435(1), 131-140.
4. de Thé G, Kazanji M. An HTLV-I/II vaccine: from animal models to clinical trials?. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology's*. 1996, 13(1), 191–198.
5. Dourado I, Alcantara LC, Barreto ML, da Gloria Teixeira M, Galvão-Castro B. HTLV-I in the general population of Salvador, Brazil: a city with African ethnic and sociodemographic characteristics. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2003, 34, 527–531.
6. Felber S, Dantas PECD. Diagnóstico e tratamento da síndrome de Sjögren. *Arq Bras Oftalmol*. 2006, 69(6), 959-963.
7. Galvão-Castro AV, Boa-Sorte N, Kruschewsky RA, Grassi MF, Galvão-Castro B. Impact of depression on quality of life in people living with human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) in Salvador, Brazil. *Qual Life Res*. Nov 2012, 21(9), 1545-1550.
8. Galvão-Castro B, Loures L, Rodrigues LG, Sereno A, Ferreira Júnior OC, Franco LG, Muller M, Sampaio DA, Santana A, Passos LM, Proietti F. Distribution of human T-lymphotropic virus type I among blood donors: a nationwide Brazilian study. *Transfusion*. 1997, 37, 242-243.

9. Gessain A, Cassar O. Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. *Front Microbiol.* Publicado online em 15 de Novembro de 2012. doi:10.3389/fmicb.2012.00388. eCollection 2012.
10. Horvath IF, Szanto A, Papp G, Zeher M. Clinical Course, Prognosis, and Cause of Death in Primary Sjögren's Syndrome. *J Immunol Res.* Publicado online em 20 de Maio de 2014. doi:10.1155/2014/647507.
11. Kamoi K, Mochizuki M. HTLV infection and the eye. *Curr Opin Ophthalmol.* 2012, 557-561.
12. Lee SJ, Lee JS, Shin MG, Tanaka Y, Park DJ, Kim TJ, Park YW, Lee SS. Detection of HTLV-1 in the labial salivary glands of patients with Sjögren's syndrome: a distinct clinical subgroup? *J Rheumatol.* 2012, 39(4), 809-815.
13. Mariette X, Agbalika F, Zucker-Franklin D, Clerc D, Janin A, Cherot P, Brouet JC. Detection of the tax gene of HTLV-1 in labial salivary glands from patients with Sjögren's syndrome and other diseases of the oral cavity. *Clin Exp Rheumatol.* 200, 18(3), 341-347.
14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. 2009, *PLoS Med* 6(6), e1000097.
15. Paiva A, Casseb J. Sexual transmission of human T-cell lymphotropic virus type 1. *Rev Soc Brasil Med Trop.* 2014, 47(3), 265-274.
16. Patel R, Shahane A. The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clin Epidemiol.* 2014, 6, 247-255.
17. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1980, 77, 7415-7419.
18. Proietti FA, Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares BC, Murphy EL. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. *Oncogene.* 2005 Sep 5, 24(39), 6058-6068.

19. Rehman HU . Sjogren's syndrome. Revisão. *Yonsei Med J.* 2003, 44(6), 947-954.
20. Romanelli LCF, Caramelli P, Carneiro-Proetti ABF. O vírus linfotrópico de células T humanos tipo 1 (HTLV-1): Quando suspeitar da infecção?. *Rev Assoc Med Bras.* 2010, 56(3), 340-347.
21. Russell CL. An overview of the integrative research review. *Prog Transplant.* 2005, 15(1), 8-13
22. The PLOS Medicine Editors. Observational Studies: Getting Clear about Transparency. Publicado online em 26 de Agosto de 2014. *PLoS Med* 11(8), e1001711, doi:10.1371/journal.pmed.1001711.
23. Valim V, Zandonade E, Pereira AM, de Brito Filho OH, Serrano EV, Musso C, Giovelli RA, Ciconelli RM. Prevalência da síndrome de Sjögren primária em importante área metropolitana no Brasil. *Rev Bras Reumatol.* 2013, 53(1), 29-34.
24. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos H, Alexander E, Carsons S et al. Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis.* 2002, 554-558.
25. Yan Z, Young AL, Hua H, Xu Y. Multiple oral *Candida* infections in patients with Sjogren's syndrome – prevalence and clinical and drugs susceptibility profiles. *J Rheumatol.* 2011, 38(11), 2428-2431.

X. ANEXOS

ANEXO I

Avaliação qualitativa dos artigos pelo questionário STROBE (The PLOS Medicine Editors, 2014)

Título	Autor	Ano	Contemplação das 22 perguntas do questionário (%)
1. Primary Sjögren's syndrome with antibodies to HTLV-I: clinical and laboratory features	Eguchi et al	1991	71,9
2. Prevalence of serum and salivary antibodies to HTLV-1 in Sjögren's syndrome	Terada et al.	1994	75
3. Polymerase chain reaction fails to incriminate exogenous retroviruses HTLV-I and HIV- 1 in rheumatological diseases although a minority of sera cross react with retroviral antigens	Nelson et al.	1994	78,7
4. HTLV-I associated Sjögren's syndrome is aetiologically distinct from anti-centromere antibodies positive Sjögren's syndrome	Hyda et al.	1999	63,6
5. Frequência de Doenças Reumáticas em Indivíduos Infectados pelo HTLV-1	De Carvalho et al.	2006	84
6. Prevalência da Síndrome de Sjögren em infectados pelo HTLV em São Paulo	Vale	2013	93,6