



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
ODONTOLOGIA
MESTRADO EM ODONTOLOGIA**

MARINA MOURA CHATEAUBRIAND

**PREVALÊNCIA DE XEROSTOMIA EM PORTADORES DE ESCLEROSE
SISTÊMICA: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Recife

2024

Marina Moura Chateaubriand

**PREVALÊNCIA DE XEROSTOMIA EM PORTADORES DE ESCLEROSE
SISTÊMICA: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Odontologia. Área de concentração: Clínica integrada.

Orientador: Luiz Alcino Monteiro Gueiros

Recife

2024

Catálogo na fonte:
Bibliotecária: Kyria Macedo, CRB4:1693

C492p Chateaubriand, Marina Moura
Prevalência de xerostomia em portadores de esclerose sistêmica: revisão sistemática e metanálise / Marina Moura Chateaubriand. – 2024.
36 f. : il.

Orientador: Luiz Alcino Monteiro Gueiros.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-graduação em Odontologia. Recife, 2024.
Inclui referências e anexos.

1. Escleroderma Sistêmico. 2. Xerostomia. 3. Glândulas Salivares. I. Gueiros, Luiz Alcino Monteiro (orientador). II. Título.

617.6 CDD (23.ed.) UFPE (CCS 2024 - 079)

MARINA MOURA CHATEAUBRIAND

**PREVALÊNCIA DE XEROSTOMIA EM PORTADORES DE ESCLEROSE
SISTÊMICA: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Odontologia. Área de concentração: Clínica integrada.

Aprovado em: 28/02/2024.

BANCA EXAMINADORA

Luiz Alcino Monteiro Gueiros (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

José Ricardo Dias Pereira (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Thaynara Silva Melo (Examinador Externo)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter me concedido o dom da vida. Agradeço também aos meus pais Henrique e Juliana que foram o meu alicerce para a minha jornada até aqui, ao meu irmão Henrique que sempre esteve ao meu lado, ao meu namorado Klinsman que sempre esteve me apoiando e trazendo leveza e alegria aos meus dias juntamente com sua família. Sou grata por todos os meus amigos que tenho até hoje, em especial Camila, que sempre esteve disposta a me socorrer em momentos difíceis da jornada acadêmica e também a comemorar bons momentos.

Agradeço à Universidade Federal de Pernambuco por oferecer qualidade para a produção do conhecimento, a todos os professores que estiveram presentes em minha formação, especialmente ao meu orientador Luiz. Também agradeço aos pacientes que confiaram em mim, e a todos os colegas que fiz.

“Graças te dou, visto que por modo assombrosamente maravilhoso me formaste; as tuas obras são admiráveis, e a minha alma o sabe muito bem” (Salmos 139:14 ARA).

Resumo

A esclerose sistêmica é uma doença rara do tecido conjuntivo, de etiologia desconhecida, caracterizada pelo espessamento progressivo da pele e dos órgãos internos e vasculopatia. O acometimento orofacial é comum, sendo a xerostomia um sintoma frequente nesta população, possivelmente secundária à fibrose glandular, mas sua frequência permanece desconhecida. O objetivo deste trabalho é analisar a prevalência de xerostomia em indivíduos com diagnóstico de esclerose sistêmica. Após uma busca extensiva nas bases de dados (PubMed, Embase, Scopus, Web of Science e CINAHL e literatura cinzenta), os títulos e resumos foram avaliados por dois autores independentes. Os artigos selecionados tiveram os textos completos analisados e os que atenderam os critérios de elegibilidade foram incluídos. Dois revisores avaliaram independentemente o risco de viés nos estudos incluídos, usando a escala de Newcastle Ottawa. Foi realizada uma meta-análise de efeitos aleatórios usada para reunir estimativas de prevalência de xerostomia dos pacientes com esclerose sistêmica. A heterogeneidade foi avaliada através do I^2 . Foram analisados possíveis viés de publicação usando o teste de Egger, e foi gerado um gráfico de funil. Foram incluídos 10 estudos com 522 pacientes com ES, entre estes, 253 apresentaram xerostomia (50,51%, IC95%=27.12 - 73.79). A quantidade de indivíduos com xerostomia nos estudos analisados variaram de 1.82% a 100% da amostra, demonstrando grande heterogeneidade e alto risco de viés. Foi possível observar que metade dos indivíduos com esclerose sistêmica relataram queixa de xerostomia. O estudo encontrou uma substituição considerável do tecido glandular por tecido fibroso, o que contribui para a redução do fluxo salivar.

Palavras-chave: escleroderma sistêmico; xerostomia; glândulas salivares.

Abstract

Systemic sclerosis is a rare connective tissue disease of unknown etiology, characterized by progressive thickening of the skin and internal organs and vasculopathy. Orofacial involvement is common, where xerostomia has been suggested to be a frequent symptom in this population, possibly secondary to glandular fibrosis, but its frequency remains unknown. The objective of this research is to analyze the prevalence of xerostomia in individuals diagnosed with systemic sclerosis. After an extensive search in databases (PubMed, Embase, Scopus, Web of Science and CINAHL and gray literature), titles and abstracts were evaluated by two independent authors. The full texts of the selected articles were analyzed and those that met the eligibility criteria were included. Two reviewers independently assessed the risk of bias in the included studies using the Newcastle Ottawa scale. A random-effects meta-analysis was performed to gather estimates of the prevalence of xerostomia in patients with systemic sclerosis. Heterogeneity was assessed using I^2 . Possible publication bias was analyzed using the Egger test, and a funnel plot was generated. 10 studies with 522 patients with SSc were included, of which 253 presented xerostomia (50.51%, 95%CI=27.12 - 73.79). The number of individuals with xerostomia in the studies analyzed ranged from 1.82% to 100% of the sample, demonstrating great heterogeneity and high risk of bias. It was possible to observe that half of the individuals with systemic sclerosis reported complaints of xerostomia. The study found a considerable replacement of glandular tissue by fibrous tissue, which contributes to a reduction in salivary flow.

Keywords: scleroderma, systemic; xerostomia; salivary glands.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|---|----|
| Fluxograma 1 - Fluxograma da seleção dos estudos adaptado do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA, 2020). | 15 |
| Gráfico 1 - Países onde os estudos selecionados foram realizados. | 16 |
| Quadro 1: Resumo dos principais resultados dos artigos analisados. | 17 |
| Gráfico 2 - Análise da prevalência de xerostomia de acordo com os estudos selecionados. | 18 |
| Quadro 2 - Risco de viés em estudos transversais com base na Escala de Avaliação de Qualidade Newcastle-Ottawa. | 19 |
| Quadro 3 - Risco de viés em estudo coorte prospectivo com base na Escala de Avaliação de Qualidade Newcastle-Ottawa. | 19 |
| Gráfico 3 - Gráfico de funil para verificação de viés de publicação. | 20 |

SUMÁRIO

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 10 |
| 2 | OBJETIVOS | 13 |
| 3 | METODOLOGIA | 14 |
| 3.1 | ESTRATÉGIA DE PESQUISA | 14 |
| 3.2 | TRIAGEM E SELEÇÃO | 14 |
| 3.3 | EXTRAÇÃO DE DADOS | 14 |
| 3.4 | AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS | 14 |
| 4 | RESULTADOS | 16 |
| 5 | DISCUSSÃO | 22 |
| 6 | CONCLUSÃO | 28 |
| | REFERÊNCIAS | 29 |
| | ANEXO A - RISCO DE VIÉS EM ESTUDOS TRANSVERSAIS COM BASE NA ESCALA DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE NEWCASTLE-OTTAWA | 33 |
| | ANEXO B - RISCO DE VIÉS EM ESTUDO COORTE PROSPECTIVO COM BASE NA ESCALA DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE NEWCASTLE-OTTAWA | 35 |

1. INTRODUÇÃO

Inicialmente descrita por Carlo Curzio na Itália em meados do século XVIII como uma condição que transformava a pele em madeira, a esclerose sistêmica (ES) recebeu o nome das palavras gregas σκληρός (dura) e δερμα (pele), e refere-se a doenças associadas à produção excessiva de colágeno, resultando em fibrose da pele e de outros órgãos afetados. Esse envolvimento de órgãos multissistêmicos se deve à interação entre a fibrose e as vias vasculares e imunológicas (PERELAS, 2020).

Atualmente é referida como uma doença rara do tecido conjuntivo, de etiologia desconhecida, caracterizada pelo espessamento progressivo da pele e dos órgãos internos, vasculopatia e desregulação do sistema imunológico, com ampla variabilidade de paciente para paciente, tratando-se de uma doença complexa e multifacetada que não se restringe a manifestações cutâneas, como também acomete muitos outros órgãos, e é frequentemente associada a doenças pulmonares e renais graves, e embora seja considerada uma doença rara e de baixa prevalência, a ES leva a uma morbidade e mortalidade desproporcionais, agravada por atrasos no diagnóstico devido a sintomas iniciais inespecíficos e à inexperiência do médico comum na sua detecção e gestão (BUKIRI, 2022; ROSENDAHL, 2022; PERELAS, 2020; LI, 2018). Segundo Bens (2019), é estimado que a prevalência da esclerose sistêmica varie entre 4 e 40 casos em cada 100.000 pessoas, afetando principalmente mulheres numa proporção de 3:1 masculino. Podem existir grandes diferenças de região para região.

Até o momento, a ES tem sido facilmente diagnosticada em fase avançada, quando a pele está espessada e estão presentes anticorpos específicos da doença, bem como alterações microvasculares; além disso, podem ser encontrados sinais de envolvimento de órgãos internos. No entanto, o diagnóstico da ES permanece muito difícil na fase inicial, quando a maioria dos sinais e sintomas típicos estão ausentes (BELLANDO-RANDONE, 2019).

Os critérios diagnósticos para ES foram revisados em 2013 pela Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR) e pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR) para incluir importantes características imunológicas, fibróticas e vasculares da doença. Os critérios revisados proporcionam maior sensibilidade e especificidade do que os critérios de classificação anteriores. A ES tem sido tradicionalmente dividida em três subgrupos com base na extensão do envolvimento da pele: esclerose sistêmica cutânea limitada (alterações na pele limitadas a distal aos cotovelos e joelhos, mas podem envolver a face e o pescoço), esclerose sistêmica cutânea difusa (o envolvimento da pele se estende proximalmente até

cotovelos e joelhos) e esclerose sistêmica sine scleroderma (ausência de espessamento da pele, mas envolvimento de órgãos internos e anormalidades sorológicas) (PERELAS, 2020; STOCHMAL, 2020; RONGIOLETTI, 2018).

Geralmente o fenômeno de Raynaud precede a doença e posteriormente, desenvolvem-se ulcerações digitais, às vezes levando à necrose e perda das pontas dos dedos, além de que os pacientes podem sofrer de extensas calcificações, prurido intenso e telangiectasias. Algumas de suas manifestações, como doença pulmonar intersticial, hipertensão pulmonar e envolvimento cardíaco também podem ser observadas. Outras manifestações presentes são espessamento progressivo da pele e dos órgãos internos, podendo ser observadas algumas manifestações, como doença pulmonar intersticial, resultando em falta de ar anormal durante exercícios (THOREAU, 2021; STOCHMAL, 2020; BROWN, 2019; CUTOLO, 2019, LI, 2018).

Os vasos sanguíneos que suprem os pulmões podem ser afetados ao ponto de não poderem mais transportar tanto sangue. Por isso, a pressão sanguínea dentro das artérias que suprem os pulmões pode aumentar, causando um quadro clínico chamado hipertensão pulmonar. Arritmias e alterações renais também podem ser desenvolvidas. Além disso, podem ser observadas vasculopatia e desregulação imune, com ampla variabilidade de fenótipos clínicos. O envolvimento multissistêmico se deve à interação entre a fibrose e as vias vasculares e imunológicas. Assim, configura uma doença grave com alta mortalidade em comparação com outras doenças do tecido conjuntivo (THOREAU, 2021; STOCHMAL, 2020; BROWN, 2019; CUTOLO, 2019, LI, 2018).

Apesar da patogênese da doença ser complexa e permanecer incompleta, sabe-se que três componentes são importantes na patogênese da doença: lesão vascular, ativação imune e ativação de fibroblastos com produção excessiva de colágeno. São observadas alterações microvasculares precoces com disfunção das células endoteliais, seguida pela ativação de mecanismos que promovem sua transição para miofibroblastos. Uma resposta autoimune complexa, envolvendo imunidade inata e adaptativa com produção de autoanticorpos específicos/funcionais, caracteriza a doença (CUTOLO, 2019).

A fibrose progressiva e a isquemia envolvem a pele e os órgãos viscerais, resultando em danos/falhas irreversíveis. As células circulantes progenitoras (monócitos, fibrócitos), juntamente com fatores de crescimento e citocinas, participam na difusão e evolução da doença. Mecanismos epigenéticos, vasculares e imunológicos implicados na fibrose sistêmica representam alvos importantes para abordagens terapêuticas modificadoras de doenças (CUTOLO, 2019).

Além das manifestações clínicas descritas acima, os pacientes com ES podem apresentar envolvimento orofacial de extensão variável. Algumas questões foram identificadas com a ajuda da escala de deficiência bucal na esclerose sistêmica (MHISS), onde foi observado que os pacientes sofrem de boca seca, o que pode causar ulcerações e inflamação da mucosa oral, resultando em comprometimento funcional do órgão mastigatório e disfagia associada. Tais sintomas relacionados com a sensação de boca seca observados na ES são comumente explicados pela fibrose das glândulas (BENZ, 2021; BURCHFIELD, 2019; BARON, 2015; DAGENAIS, 2015; KOBAK, 2013; CAZAL, 2008).

Os tecidos orais e faciais também são frequentemente afetados, apresentando manifestações muito características. A maioria das manifestações clínicas começa com rigidez da língua e endurecimento clássico da pele facial, o que lhe confere uma aparência clássica de máscara. Também pode ser observada fibrose de configuração variável, a retração dos lábios que leva às rugas periorais características é responsável pela abertura bucal prejudicada (BENZ, 2021; BURCHFIELD, 2019; BARON, 2015; DAGENAIS, 2015; KOBAK, 2013; CAZAL, 2008)

Além do mais, as limitações orais relacionadas à ES e as deformidades das mãos podem dificultar a realização da higiene oral individual e profissional. As glândulas salivares também estão envolvidas devido a alterações fibróticas, que podem causar hipossalivação grave e danos consideráveis às funções orais, apresentando ainda mais agravantes na sua qualidade de vida, onde o afeta de diversas formas: dificuldade para engolir, mastigar e/ou falar e podem apresentar ardor na boca, halitose, alteração do paladar, mucosa bucal seca, glossite, lábios rachados e descamados, candidíase oral e cárie dentária apesar da boa higiene bucal, causando ainda mais desgastes durante a trajetória de sua vida com a doença (GOMES DA SILVA, 2019; MILLSOP, 2017).

Além disso, cerca de um terço dos pacientes com ES evoluem com síndrome de Sjögren (SSj) associada e podem apresentar autoanticorpos relacionados a ambas as doenças. Apesar disso, os dados sobre o envolvimento de cabeça e pescoço na ES ainda são escassos e não foram adequadamente categorizados de acordo com o tipo de doença e alguns padrões de envolvimento orofacial não foram claramente descritos, levando a uma compreensão limitada do significado clínico das alterações orofaciais na ES (GOMES DA SILVA, 2019).

2. OBJETIVOS

Objetivo geral:

- Analisar a prevalência de xerostomia em indivíduos com diagnóstico de esclerose sistêmica.

Objetivos específicos:

- Avaliar a taxa de fluxo salivar em indivíduos com ES;
- Avaliar a frequência de xerostomia em indivíduos com ES;
- Avaliar as alterações histológicas em biópsia de glândulas salivares menores em indivíduos com ES.

3. METODOLOGIA

3.1 ESTRATÉGIA DE PESQUISA

Foi realizada uma estratégia de pesquisa abrangente para recuperar estudos nas bases de dados: PubMed, CINAHL, EMBASE, Scopus, Lilacs, Scielo e Web of Science, desde 1º de janeiro 2018 até 1º de fevereiro de 2023 avaliando prevalência de xerostomia em pacientes com esclerose sistêmica, utilizando uma combinação de palavras-chave ("salivary glands", "xerostomia", "xerostomias", "scleroderma, systemic", "systemic scleroderma") texto livre e operadores booleanos. Sem restrições de idioma ou local. Para ajudar a identificar quaisquer estudos adicionais, foi realizada uma pesquisa bibliográfica adicional, examinando as listas de referência de toda a literatura que cumpra os critérios de inclusão desta revisão.

3.2 TRIAGEM E SELEÇÃO

Foram incluídos estudos observacionais (desenhos de coorte, caso-controle e transversal) que abordassem a prevalência de xerostomia em indivíduos com ES. Para a triagem inicial, os estudos foram votados por dois autores independentemente com base no título e resumo, utilizando o software Rayyan, e os conflitos foram resolvidos com a participação de um terceiro autor. Na segunda parte, o texto completo foi lido por dois autores independentes, e os conflitos que houveram foram resolvidos após discussão mútua com o terceiro autor.

3.3 EXTRAÇÃO DE DADOS

Foi criado um formulário pré-definido para extração dos dados dos estudos por meio da plataforma Excel. Os formulários consistiram em itens relevantes como características do estudo, cenário do estudo, características da população do estudo, características e desfechos.

3.4 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

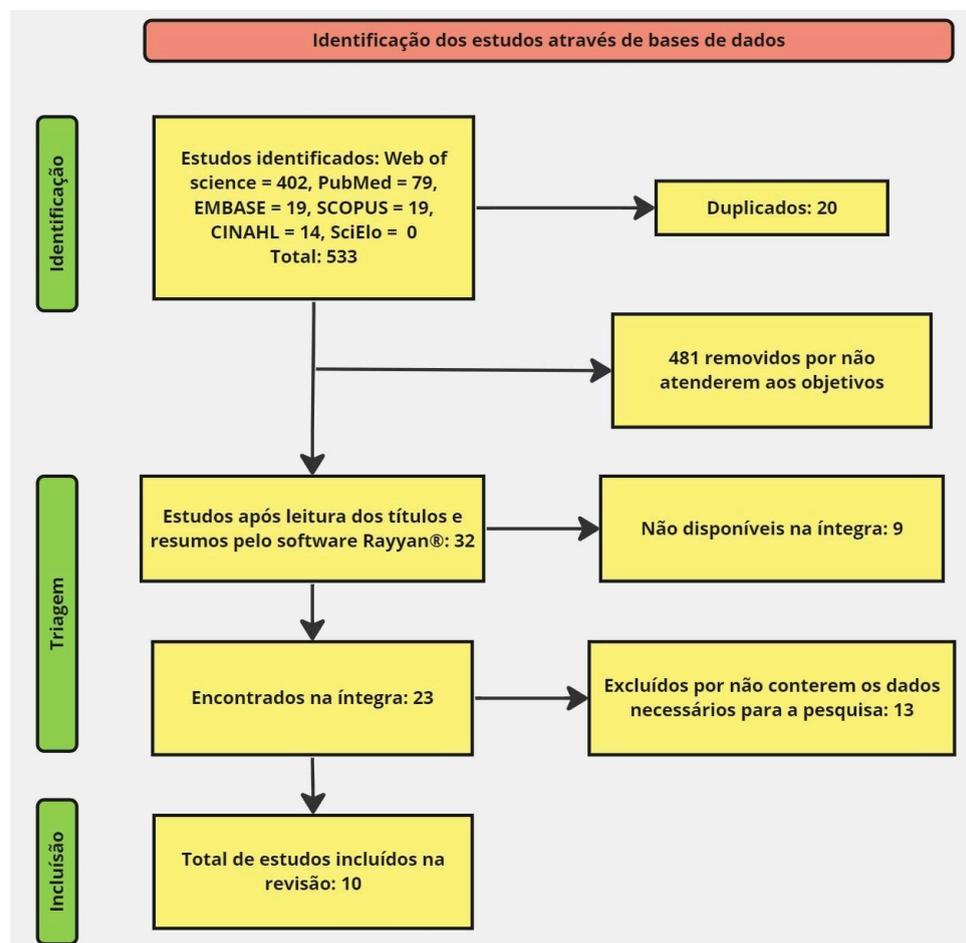
Dois revisores avaliaram independentemente o risco de viés nos estudos incluídos, usando a escala de Newcastle Ottawa. A escala é composta por 3 componentes amplos que avalia: viés de seleção, viés de comparabilidade e viés de resultados dos estudos incluídos.

Foi realizada uma meta-análise de efeitos aleatórios para reunir estimativas de prevalência de xerostomia dos pacientes com esclerose sistêmica. A heterogeneidade foi

avaliada através do I^2 . O viés de publicação foi realizado utilizando o teste de Egger. Também foi gerado um gráfico de funil.

4. RESULTADOS

Fluxograma 1: Fluxograma da seleção dos estudos adaptado do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA, 2020).



Fonte: Autores (2023).

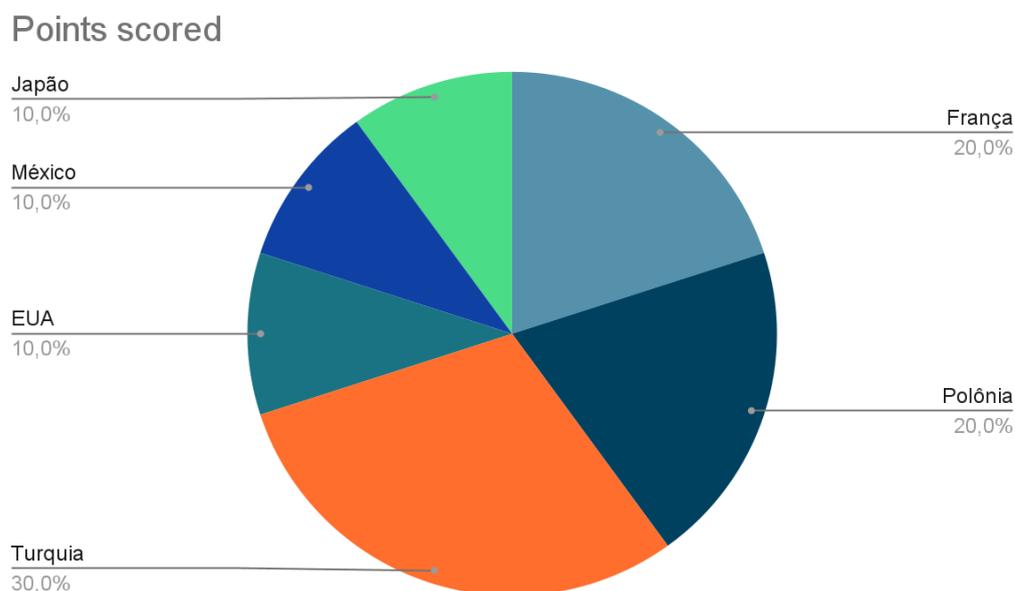
Foi realizada uma busca inicial, onde foram encontrados 533 artigos (Web of science = 402, PubMed = 79, EMBASE = 19, SCOPUS = 19, CINAHL = 14, SciElo = 0), dos quais foram analisados utilizando o software Rayyan® para triagem inicial de resumos e títulos. Inicialmente, 20 estudos foram removidos por serem duplicados. Após a triagem de resumos e títulos, foram selecionados 32 estudos. Logo após o processo de seleção, 23 foram encontrados na íntegra nas bases de dados, e 9 foram removidos por não estarem disponíveis na íntegra e não permitirem a análise dos dados. Durante a leitura completa dos artigos, 13 foram excluídos por não conterem os dados necessários para a pesquisa, enquanto 10 foram submetidos à extração de dados e metanálise (Fluxograma 1).

Foram totalizados 522 indivíduos analisados nos 10 estudos, sendo encontrada a prevalência de xerostomia em 50,5% (n=253). Dos estudos analisados, n= 8 tratam-se de

estudos transversais (KNAS et al., 2014, ZALEWSKA et al, 2014, CAN et al., 2021, KOBAK et al., 2012, HEBBAR et al., 1994, SOYPAÇACI et al., 2018, OSAIL et al., 1983, ALARCON-SEGOVIA et al., 1974) e dois estudos tratam-se de coorte prospectivo (AVOUAC et al., 2006, MAESHIMA et al, 2013).

A maior parte dos estudos incluídos foram realizados na europa (n=4), nos países da França (HEBBAR et al., 1994, AVOUAC et al., 2006) e Polônia (KNAS et al., 2014, ZALEWSKA et al, 2014). 03 estudos foram realizados no Oriente Médio, na Turquia (KOBAK et al., 2012, SOYPAÇACI et al., 2018, CAN et al., 2021). Dois estudos foram realizados na América, nos Estados Unidos da América (OSAIL et al., 1983) e México (ALARCON-SEGOVIA et al., 1974). 01 estudo foi realizado na Ásia, no Japão (MAESHIMA et al, 2013). A distribuição dos países em que foram realizados os estudos encontra-se no gráfico 1. Os principais resultados dos artigos analisados encontram-se presentes no quadro 1.

Gráfico 1: Países onde os estudos selecionados foram realizados.



Fonte: Autores (2023).

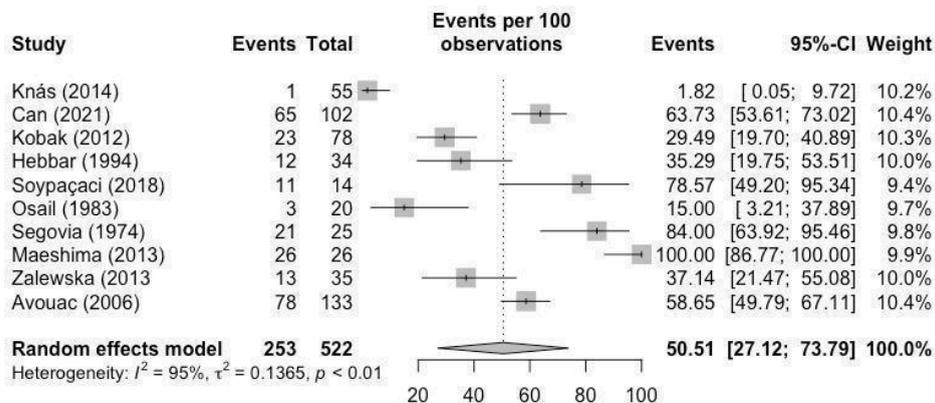
Quadro 1: Resumo dos principais resultados dos artigos analisados.

| AUTOR/ANO | PROTOCOLO DIAGNÓSTICO | CRITÉRIOS ANALISADOS | PRINCIPAIS ACHADOS |
|------------------------|-----------------------|---|---|
| Knás et al., 2014 | AECG | Questionário de xerostomia e xeroftalmia, Teste de Schirmer-I, Mensuração de saliva não estimulada e biópsia de glândulas salivares | Fluxo salivar em repouso foi reduzido em pacientes com ES com a média de 0,2 ml/min, sendo significativamente menor quando comparado ao grupo controle de pacientes saudáveis, cujo fluxo salivar em repouso foi em média de 0,47 ml/min. |
| Hebbar et al., 1994 | AECG | Teste de Schirmer-I, Biópsia de glândulas salivares, cintilografia de glândulas salivares, teste de Rosa Bengala | SS secundária presente em 16 dos 31 pacientes (51%). |
| Avouac et al., 2006 | AECG | Critério de LeRoy (Subdivisão da ES), Questionário de xerostomia e xeroftalmia, Teste de Schirmer-I, Biópsia de glândulas salivares menores. | 14% apresentaram SS secundária associada a ES. |
| Kobak et al., 2012 | AECG | Questionário de xerostomia e xeroftalmia, Teste de Schirmer-I, Avaliação do fluxo salivar (não especificado), Biópsia de glândulas salivares menores. | Quarenta (33,9%) dos 118 pacientes com esclerose sistêmica foram diagnosticados com SS. |
| Zalewska et al., 2014 | AECG | Avaliação fluxo salivar estimulado e não estimulado, Teste de Schirmer-I, Biópsia de glândulas salivares menores, análise sialoquímica. | Não houve diferença significativa de saliva estimulada e em repouso entre pacientes com esclerose sistêmica com fluxo de salivação normal e os que apresentam queixa de hipossalivação. |
| Soypaçacı et al., 2018 | AECG e ACR/EULAR | Questionário de xerostomia e xeroftalmia, Teste de Schirmer-I. | A frequência de sintomas de secura foi maior nos pacientes com SS (90%) do que nos casos de ES (77%). |
| Can et al., 2021 | AECG | Avaliação do fluxo salivar não estimulado, Teste de Schirmer-I, Biópsia de glândulas salivares menores, Escala Visual Analógica para boca seca | Fluxo total de saliva não estimulado (UWS) foi positivo em pacientes 35% dos pacientes. |

| | | | |
|------------------------------|----------------|--|---|
| Maeshima et al., 2013 | STESF | Avaliação do fluxo salivar estimulado, Escala Visual Analógica para avaliação subjetiva de boca seca. | 84 pacientes (58,3%) de 144 pacientes apresentaram distúrbios salivares, dentre esses, 26 possuíam ES e xerostomia. |
| Osial et al., 1983 | Não específica | Teste de Schirmer-I, teste de Rosa Bengala, Biópsia de glândulas salivares menores, Sorologia, Avaliação subjetiva de sensação de boca seca. | 17 dos 58 pacientes com SS (29%), apresentaram infiltrados de células inflamatórias diagnósticos de síndrome de Sjögren na biópsia de glândulas salivares menores. 19 (33%) apresentaram apenas alterações fibróticas e 22 (38%) apresentaram apenas anormalidades morfológicas limitadas ou nenhuma anormalidade na biópsia |
| Alercon-Segovia et al., 1974 | Não específica | Questionário de xerostomia e xeroftalmia, Teste de Schirmer-I, teste de Rosa Bengala, Cintilografia de glândulas salivares, Sialografia da parótida. | 21 de 25 pacientes disseram ter secreta significativa na boca e 21 apresentaram aumento da glândula parótida e/ou submandibular. Destes, apenas 1 negou ter xerostomia. 18 de 25 pacientes descreveram sintomas oculares sugestivos de diminuição da produção lacrimal. Anormalidades foram encontradas em 18 dos 24 pacientes nos quais foram obtidos sialogramas de parótida. |

Fonte: Autores (2023).

Gráfico 2: Análise da prevalência de xerostomia de acordo com os estudos selecionados.



Fonte: Autores (2023).

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada utilizando a escala Newcastle-Ottawa, cujo escores variaram de 3 a 9, evidenciando-se grande heterogeneidade, mas a qualidade geral das evidências dos resultados foram de moderadas a alta (Quadros 2 e 3, Anexo A e B).

Quadro 2: Risco de viés em estudos transversais com base na Escala de Avaliação de Qualidade Newcastle-Ottawa.

| Autor, ano | Seleção | | | | Comparabilidade | Desfecho | |
|-----------------|---------|----|----|-----|-----------------|----------|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | | 5 | 6 |
| Knas, 2014 | C | B | A* | A** | A*B* | B** | A* |
| Can, 2021 | B* | B | A* | A* | A*B* | B** | A* |
| Kobak, 2012 | B* | B | A* | A* | A* | B** | A* |
| Hebbar, 1994 | D | B | A* | A* | A*B* | A** | B |
| Soypaçacı, 2018 | B* | B | A* | A** | A*B* | B** | A* |
| Osiak, 1983 | D | B | A* | A** | A*B* | B** | A* |
| Segovia, 1973 | B* | B | A* | A* | A* | A** | B |
| Zalewska, 2014 | B* | A* | A* | A** | A*B* | B** | A* |

Fonte: Autores (2023).

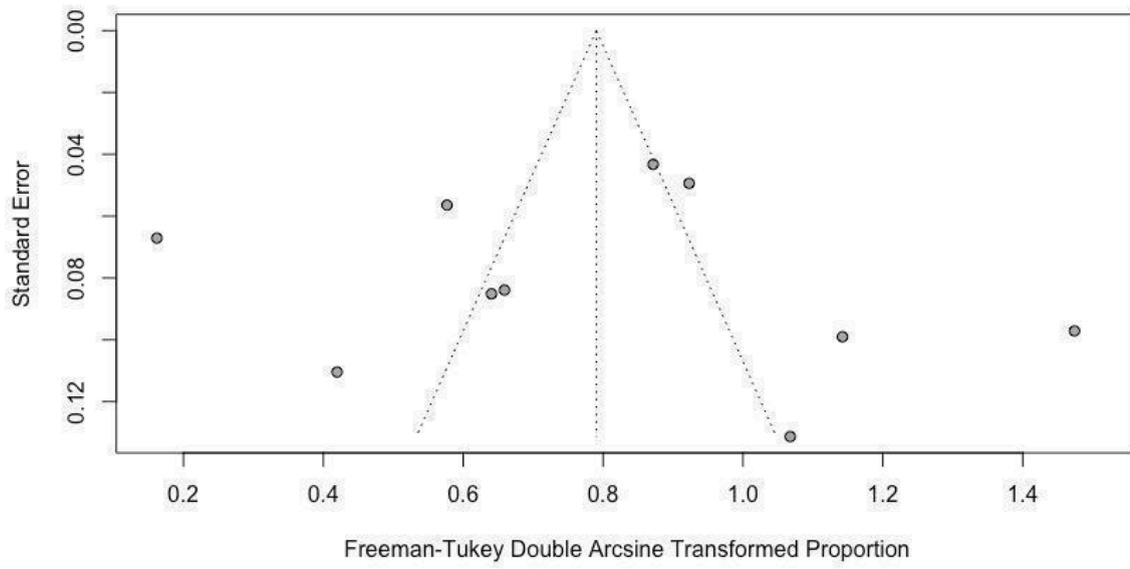
Quadro 3: Risco de viés em estudo coorte prospectivo com base na Escala de Avaliação de Qualidade Newcastle-Ottawa.

| Autor, ano | Seleção | | | | Comparabilidade | Desfecho | | |
|----------------|---------|---|----|----|-----------------|----------|----|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | | 5 | 6 | 7 |
| Avouac, 2006 | C | C | B* | B* | A* | B* | B | D |
| Maeshima, 2013 | B | B | B | B | A*B* | C | A* | C |

Fonte: Autores (2023).

O viés de publicação foi avaliado pela construção de um gráfico de funil Arcoseno duplo de Freeman-Tukey (Gráfico 3), constatando-se alto grau de heterogeneidade ($I^2 = 95\%$).

Gráfico 3: Gráfico de funil para verificação de viés de publicação.



Fonte: Autores (2023).

5. DISCUSSÃO

Foi encontrada maior prevalência de xerostomia em portadores de ES em comparação à população saudável. Contudo, sua taxa é bastante variável e desconhecida na literatura. Através desta revisão sistemática e metanálise, foi possível constatar uma alta heterogeneidade dos dados, que pode estar relacionada à ausência de padronização entre os estudos quanto aos critérios diagnósticos de xerostomia, apesar de que o consenso dos critérios de classificação do grupo Americano-Europeu (AECG) tenha sido o mais amplamente utilizado entre os estudos analisados.

Além disso, a alta heterogeneidade dos dados obtidos neste estudo também podem estar relacionados com outros fatores como diferenças geográficas nas faixas etárias, como também à interação entre fatores genéticos e ambientais (vírus, hormônios, vitaminas, estresse). Conseqüentemente também evidenciou-se um alto risco de viés na análise dos dados obtidos (gráfico de funil).

Em indivíduos saudáveis, o fluxo de saliva total estimulado é considerado normal quando superior a 0,7 ml/min, e o fluxo não estimulado maior que 0,2 ml/min (KNÁS et al., 2014). Uma taxa de fluxo salivar inferior a 0,1 ml/min é considerada como sinal de hipofunção salivar, que mudará o equilíbrio da microbiota oral (MAESHIMA et al., 2012, CHU et al., 2011). Para delinear o efeito específico da esclerose na função da glândula salivar, a redução expressa da taxa de fluxo salivar não estimulada de 0,2 ml/min é reconhecida como um indicador clínico de disfunção da glândula salivar (ZALEWSKA e al., 2014). Estudo realizado por Chu et al. (2011) com uma amostra composta por 42 pacientes com ES, foi encontrado um fluxo salivar em repouso em média de 0,18 +- 0,17 ml/min a média de fluxo salivar estimulado em 0,60 +- 0,52 ml/min, demonstrando um fluxo salivar significativamente diminuído. A presença/ausência de secreção salivar alterada foi comparada entre 2 grupos constituídos por pacientes com SSj e livre de SSJ com ES, cuja prevalência de secreção salivar alterada não diferiu dependendo da doença de base, e sua prevalência foi alta em todos os grupos de doenças (MAESHIMA et al., 2012).

O avanço da ES aumenta a gravidade do trismo (devido à esclerose da pele facial) e da contratatura em flexão dos dedos, dificultando a escovação e a manipulação dentária, requerendo que os reumatologistas que lidam com esses casos devem levar em consideração a possibilidade de alteração da secreção salivar, independentemente da presença ou ausência de SSj, e iniciar os cuidados bucais nos estágios iniciais, em cooperação com enfermeiros, dentistas, cirurgiões-dentistas e outros (MAESHIMA et al., 2012).

Quanto a avaliação do fluxo salivar em repouso, realizado por KNAS et al. (2014), foi reduzido em pacientes com ES com a média de 0,2 ml/min, sendo significativamente menor quando comparado ao grupo controle de pacientes saudáveis, cujo fluxo salivar em repouso foi em média de 0,47 ml/min, o que segundo autores, tal resultado pode estar relacionado com o possível declínio na capacidade das glândulas devido a fibrose e degeneração.

Não houve diferença significativa de saliva estimulada e em repouso entre pacientes com esclerose sistêmica com fluxo de salivação normal e os que apresentaram queixa de hipossalivação, evidenciado no estudo de ZALEWSKA et al. (2014), apesar de a queixa de hipossalivação estar relacionada com o tempo de evolução da doença, sendo mais presentes após 5 anos, sugerindo que em uma fase inicial da crise sistêmica, os mecanismos que governam a secreção salivar lidam com os efeitos prejudiciais da doença.

É esperado que a frequência de sintomas de sicca seja maior nos pacientes com SS do que nos casos de ES ou SS secundária, como foi observado por SOYPAÇACI et al., 2018. Todavia, um estudo demonstrou que pacientes com esclerose sistêmica perdem a função das glândulas salivares não estimuladas e estimuladas ao longo do tempo (ZALEWSKA et al., 2014).

Com maior duração da doença, há uma resposta secretora deficiente das glândulas salivares que leva a uma diminuição do fluxo salivar não estimulado e estimulado, que são provavelmente causadas, por alterações morfológicas histológicas das glândulas salivares, pela considerável substituição do tecido glandular por tecido fibroso e pela diminuição do número de unidades secretoras (ácinos e ductos) (ZALEWSKA et al., 2014).

De acordo com Lee k-ann et al, 2020 a prevalência de SS é bastante variável, compreendendo entre 14 a 28%. No entanto, o estudo realizado por Can et al. (2012) com finalidade de avaliar a prevalência de sintomas da síndrome sicca em paciente com ES, obteve uma amostra com 102 pacientes, composta em 89% por indivíduos do sexo feminino e média de idade de 52.5 anos (variância entre +-12 anos), que entre estes 65 apresentaram xerostomia (64%).

Resultado semelhante foi encontrado no estudo realizado por Maeshima et al., 2012 que avaliou a presença de xerostomia em pacientes com doença autoimune, dos quais foram observados que 84 pacientes (58,3%) de 144 pacientes apresentaram distúrbios salivares, dentre esses, 26 possuíam ES e xerostomia.

Em contraposição dos resultados obtidos através da análise dos dados deste estudo, da qual foi encontrada a prevalência em média de 50,5% de indivíduos com sintomas de

xerostomia. A grande heterogeneidade da taxa de prevalência pode estar relacionada com a definição de SS, bem como o critério de classificação/diagnóstico (CAN et al., 2012).

A diminuição do fluxo salivar pode predispor doenças em cavidade oral, requerendo a prevenção de doença periodontal e cárie, ocasionando numa das principais preocupações no plano de tratamento para pacientes com ES. Além disso, devido a condição clínica da doença, a higiene oral pode ser prejudicada devido ao comprometimento da destreza manual prejudicada e dificuldade no manuseio, e portanto, o dentista tem como papel a monitoração e reforço de orientações de higiene oral (CHU et al., 2011).

Até o momento, diferentes critérios diagnósticos têm sido utilizados mas nenhum é comumente aceito universalmente para definição de síndrome de Sjögren, requerendo maior cuidado na análise e comparação de dados obtidos em estudos clínicos, principalmente quando critérios de inclusão neles utilizados forem diferentes.

O consenso dos critérios de classificação do grupo Americano-Europeu (AECG) abrange uma avaliação subjetiva e objetiva referente a presença de secura nos olhos e na boca, como também leva em consideração anormalidades sorológicas e os achados histológicos (KOBAK et al., 2012).

Esta abordagem pode ser aplicada para os pacientes com suspeita de SS com finalidade de questionar sinais e sintomas de secura oculares e bucais, aplicar o teste de Schirmer, além de avaliar quantidades de saliva e buscar evidências histológicas como também a presença de anormalidades sorológicas, sendo estes achados considerados como tendo especificidade e sensibilidade suficientes para diagnóstico exato de SS, assim como podem ser facilmente aplicado na prática diária (KOBAK et al., 2012).

O critério AECG foi um dos critérios validados mais comumente usados nos estudos de SS (CAN et al., 2012). Dentre os estudos incluídos, 07 utilizaram os critérios de classificação AECG (HEBBAR et al., 1994, AVOUAC et al., 2006, KOBAK et al., 2012, KNAS et al., 2014, ZALEWSKA et al., 2014, SOYPAÇACI et al., 2018, CAN et al., 2021).

Em estudo realizado por Can et al., (2021) foi detectada prevalência de 35,3% para SSj secundária em pacientes com ES, sendo esta uma prevalência superior a encontrada por Avouac et al. (2006), que também utilizaram os critérios do AECG; entretanto, este estudo não atendeu ao 5º item (fluxo salivar não estimulado) deste conjunto de critérios, o que pode ter contribuído para a baixa prevalência de SSj relatada neste estudo, como relatado pelos autores (can et al ano)

01 estudo utilizou como critério de classificação a análise de todos os testes objetivos e subjetivos para SjS, teste de Schirmer I, Testes de rosa Bengala, sialografia e cintilografia

de parótida, além de biópsias glândulas salivares menores, sendo dentre os estudos, o que apresentou uma das maiores prevalências de SSj secundária, presentes em 90% dos pacientes com ES, dos quais eles considerando o paciente com SSj secundária caso algum dos critérios fossem positivos (ALARCON-SEGOVIA et al., 1974, CAN et al. 2021).

Todavia, alguns com finalidade de responder a perguntas específicas de suas pesquisas, fizeram adaptações, tais como utilização da cintilografia para determinação de fluxo salivar de glândulas salivares maiores (HEBBAR et al., 1994), Escala visual analógica (EVA) a fim de graduar de 0 a 10 a intensidade dos sintomas (CAN et al., 2021) e a associação da classificação AECG aos critérios ACR/EULAR de esclerose sistêmica (SOYPAÇACI et al., 2018).

A viabilidade dos critérios AECG é superior à dos critérios ACR, porém seu desempenho é semelhante entre pacientes com doenças autoimunes sistêmicas, havendo alta concordância entre os dois conjuntos de classificação, assim como não há evidências de valor de desempenho superior do conjunto ACR-EULAR em relação ao conjunto AECG (HERNANDEZ-MOLINA et al., 2015, BILLINGS, HADAVAND, ALEVIZOS adavand, 2018).

Estudo realizado por Osail et al., (1983) não especifica em seu estudo qual o critério de classificação foi adotado, no entanto, para o diagnóstico de xerostomia os pacientes foram submetidos a questionário para análise subjetiva dos sintomas, entretanto testes específicos como Teste de Schirmer, mensuração de fluxo salivar, exames sorológicos e biópsias para análise histológica de glândulas salivares menores não foram realizados aplicados para todos os pacientes.

Como critério diagnóstico utilizado no artigo realizado por Maeshima et al. (2013), o volume de saliva secretada foi mensurado através da técnica de triagem para estimativa de fluxo salivar (STESF), cujo consiste em um método não invasivo que utiliza um filtro de papel inserido durante 2 minutos na região sublingual, da qual há mudança de coloração de ponto marrons para azul indicando o fluxo de salivação.

Além do STESF, também foi realizado em conjunto a análise subjetiva da xerostomia com auxílio da EVA, bem como comparando a quantidade de pontos azuis aos escores da EVA, da qual foi evidenciado que houve correlação positiva significativa entre o número de manchas coloridas e escore VAS oral ($r = 0,45$, $P < 0,0001$), indicando que o volume de saliva secretado diminuiu com o aumento na sensação subjetiva de secura bucal (Maeshima et al., 2013).

Anormalidades em cavidade oral são comuns em pacientes portadores de esclerose sistêmica (ES), uma vez que as glândulas salivares podem ser acometidas, sendo descritos como Síndrome de Sjögren(SS) secundária, dentre elas a presença de xerostomia que podem ser ocasionadas devido ao processo de fibrose das glândulas salivares (BARON et al., 2015, KNÁS et al., 2014).

O estudo histológico das glândulas salivares menores revelaram em vários estágios a presença de infiltração de células plasmáticas linfocíticas e proliferações de células ductulares que levam a danos glandulares, além do depósito de colágeno que tendem a penetrar na glândula salivar, rompendo seus ácinos, sendo encontrados essas anormalidades em 18 espécimes de biópsias dos 20 analisados (ALARCÓN-SEGOVIA et al., 1974).

De acordo com esses autores, o envolvimento das glândulas salivares parece ser mais frequente do que o envolvimento das glândulas lacrimais em pacientes com esclerodermia sistêmica progressiva (ALARCÓN-SEGOVIA et al., 1974). Também foi observado que a presença de olhos secos ocorreram em 13% dos pacientes com ES que apresentaram biópsias normais, dos quais autores afirmaram que a presença da xerostomia e a xeroftalmia não são necessariamente indicativas da síndrome de Sjögren em indivíduos com ES (OSIAL et al., 1983).

Dentre os pacientes biopsiados no estudo realizado por Knas 2014, não foram observados a presença de infiltração linfocítica típica para SS, sugerindo que a xerostomia seja mais atribuída a doença esclerosante primária. No entanto, este estudo apresenta como limitação um pequeno número de pacientes submetidos a biópsia (n=5) o que deve ser considerado na interpretação desses resultados.

Foram realizadas biópsias de glândulas salivares menores em 50 pacientes com SS (correspondendo 55% da amostra) no estudos de Avouac et al. (2006), da qual foram observados diferentes graus de fibrose variando de leve a grave, no entanto destes pacientes, 14% apresentaram SS secundária associada a ES. O processo pode ser explicado pela fibrose que acontece ao redor dos capilares dos ductos excretores e consequentemente induzindo a anormalidade funcional da glândula, sendo a síndrome SICCA na ES uma das principais complicações, embora que não tenha sido possível demonstrar formalmente neste estudo (AVOUAC, et al., 2006).

Observou-se também através do exame histológico no estudo de ZALEWSKA (2014) a substituição considerável do tecido glandular por tecido fibroso, assim como a diminuição de unidades secretoras, além de que os autores sugerem que a redução do fluxo salivar também pode comprovar a existência de perturbações a nível de neurotransmissão, uma vez

que a degeneração acinar, acúmulo de proteínas da matriz extracelular e os fatores relacionados à fibrose, talvez impeçam a função e/ou comunicação dos resíduos do sistema neural e no secretor residual. Contudo, para confirmar ou excluir estes mecanismos são necessários mais estudos.

Também é possível em alguns casos ser identificados células inflamatórias diagnósticas de síndrome de Sjögren em glândulas salivar menor (anticorpos SSA ou SSB, o que sugere uma associação da ES e a SS, além de que o grupo positivo para anticorpos tinham uma tendência de células inflamatórias mais graves (OSIAL et al., 1983).

A presença de sintomas, como olhos secos, e sinais como teste de Schirmer anormal, da síndrome de Sjögren foi associada a uma probabilidade aumentada de alterações inflamatórias na biópsia das glândulas salivares; mas esta não foi de forma alguma uma correlação perfeita (OSIAL et al., 1983).

6. CONCLUSÃO

Foi possível observar que metade dos dos indivíduos com esclerose sistêmica relataram queixa de xerostomia. Além disso, o estudo encontrou uma diminuição significativa do fluxo salivar, com sintomas que progrediram ao longo do tempo. Os dados podem ter sido influenciados pelos diferentes critérios utilizados para avaliar a frequência da síndrome de Sjögren secundária, já que ainda não há uma padronização universal. Também foi observado que indivíduos com ES apresentam uma substituição considerável do tecido glandular por tecido fibroso, o que contribui para a redução do fluxo salivar. No entanto, em alguns estudos essa relação não pôde ser evidenciada devido ao número reduzido de pacientes avaliados, o que dificulta a correlação dos dados.

REFERÊNCIAS

- ALARCÓN-SEGOVIA, Donato et al. Sjögren's syndrome in progressive systemic sclerosis (scleroderma). **The American journal of medicine**, v. 57, n. 1, p. 78-85, 1974.
- ALIKO, Ardita et al. Oral mucosa involvement in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. **International dental journal**, v. 60, n. 5, p. 353-358, 2010.
- AVOUAC, J. et al. Systemic sclerosis–associated Sjögren's syndrome and relationship to the limited cutaneous subtype: Results of a prospective study of sicca syndrome in 133 consecutive patients. **Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology**, v. 54, n. 7, p. 2243-2249, 2006.
- BILLINGS, Monisha; AMIN HADAVAND, M.; ALEVIZOS, Ilias. Comparative analysis of the 2016 ACR-EULAR and the 2002 AECG classification criteria for Sjögren's syndrome: Findings from the NIH cohort. **Oral diseases**, v. 24, n. 1-2, p. 184-190, 2018.
- HERNANDEZ-MOLINA, Gabriela et al. Utility of the American–European Consensus Group and American College of Rheumatology Classification Criteria for Sjögren's syndrome in patients with systemic autoimmune diseases in the clinical setting. **Rheumatology**, v. 54, n. 3, p. 441-448, 2015.
- RIEGA-TORRES, Janett Carmen Luzmila et al. Síndrome de Sjögren (SS), revisión del tema y saliva como método diagnóstico. **Gaceta médica de México**, v. 152, n. 3, p. 371-380, 2016.
- BARON, Murray et al. Relationship between disease characteristics and orofacial manifestations in systemic sclerosis: Canadian Systemic Sclerosis Oral Health Study III. **Arthritis care & research**, v. 67, n. 5, p. 681-690, 2015.
- BELLANDO-RANDONE, Silvia; MATUCCI-CERINIC, Marco. Very early systemic sclerosis. **Best practice & research Clinical rheumatology**, v. 33, n. 4, p. 101428, 2019.

BENZ, Korbinian et al. Prevalence of Oral and Maxillofacial Disorders in Patients with Systemic Scleroderma—A Systematic Review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 10, p. 5238, 2021.

BROWN, Melvyn; O'REILLY, Steven. The immunopathogenesis of fibrosis in systemic sclerosis. **Clinical & Experimental Immunology**, v. 195, n. 3, p. 310-321, 2019.

BUKIRI, Heather; VOLKMANN, Elizabeth R. Current advances in the treatment of systemic sclerosis. **Current opinion in pharmacology**, v. 64, p. 102211, 2022.

BURCHFIELD, Charles; VORRASI, John. Maxillofacial implications of scleroderma and systemic sclerosis: a case report and literature review. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 77, n. 6, p. 1203-1208, 2019.

CAZAL, Cláudia et al. Oral complaints in progressive systemic sclerosis: two cases report. 2008.

CHU, C. H. et al. Oral health of Chinese people with systemic sclerosis. **Clinical oral investigations**, v. 15, p. 931-939, 2011.

CUTOLO, Maurizio; SOLDANO, Stefano; SMITH, Vanessa. Pathophysiology of systemic sclerosis: current understanding and new insights. **Expert review of clinical immunology**, v. 15, n. 7, p. 753-764, 2019.

DAGENAIS, Marie et al. The Canadian Systemic Sclerosis Oral Health Study IV: oral radiographic manifestations in systemic sclerosis compared with the general population. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology**, v. 120, n. 2, p. 104-111, 2015.

GOMES DA SILVA, Guilherme Soares et al. Oral features of systemic sclerosis: A case-control study. **Oral Diseases**, v. 25, n. 8, p. 1995-2002, 2019.

HEBBAR, M. et al. Corrélations entre expression endothéliale salivaire de la E-sélectine et paramètres cliniques et biologiques au cours de la sclérodermie systémique. **La Revue de médecine interne**, v. 19, n. 8, p. 537-541, 1998.

KNAŚ, Małgorzata et al. Salivary: flow and proteins of the innate and adaptive immunity in the limited and diffused systemic sclerosis. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 43, n. 7, p. 521-529, 2014.

KOBAK, Senol et al. The frequency of sicca symptoms and Sjögren's syndrome in patients with systemic sclerosis. **International journal of rheumatic diseases**, v. 16, n. 1, p. 88-92, 2013.

LEE, Kyung-Ann et al. High prevalence of salivary gland ultrasound abnormalities in systemic sclerosis. **Joint Bone Spine**, v. 88, n. 2, p. 105113, 2021.

LI, Suzanne C. Scleroderma in children and adolescents: localized scleroderma and systemic sclerosis. **Pediatric Clinics**, v. 65, n. 4, p. 757-781, 2018.

MAESHIMA, Etsuko et al. Hyposalivation in autoimmune diseases. **Rheumatology international**, v. 33, p. 3079-3082, 2013.

MILLSOP, Jillian W.; WANG, Elizabeth A.; FAZEL, Nasim. Etiology, evaluation, and management of xerostomia. **Clinics in dermatology**, v. 35, n. 5, p. 468-476, 2017.

OSIAL JR, Thaddeus A. et al. Clinical and serologic study of Sjögren's syndrome in patients with progressive systemic sclerosis. **Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology**, v. 26, n. 4, p. 500-508, 1983.

PERELAS, Apostolos et al. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. **The Lancet respiratory medicine**, v. 8, n. 3, p. 304-320, 2020.

PRISMA. Transparent Reporting of Systematic Reviews and Meta-Analyses [Internet]. 2021. Disponível em: <https://www.prisma-statement.org/>

RONGIOLETTI, Franco et al. Scleroderma with an update about clinico-pathological correlation. **Giornale italiano di dermatologia e venereologia: organo ufficiale, Società italiana di dermatologia e sifilografia**, v. 153, n. 2, p. 208-215, 2018.

ROSENDAHL, Ann-Helen; SCHÖNBORN, Katrin; KRIEG, Thomas. Pathophysiology of systemic sclerosis (scleroderma). **The Kaohsiung journal of medical sciences**, v. 38, n. 3, p. 187-195, 2022.

SEABRA, S. et al. Laserterapia no controle da xerostomia após radioterapia na região da cabeça e do pescoço. **Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária E Cirurgia Maxilofacial**, v. 62, n. 2, 2021.

SOYPAÇACI, Zeki et al. Role of the mTOR pathway in minor salivary gland changes in Sjogren's syndrome and systemic sclerosis. **Arthritis Research & Therapy**, v. 20, n. 1, p. 1-6, 2018.

STOCHMAL, Anna et al. Antinuclear antibodies in systemic sclerosis: an update. **Clinical reviews in allergy & immunology**, v. 58, p. 40-51, 2020.

THOREAU, Benjamin et al. Treatment of systemic sclerosis. **La Presse Médicale**, v. 50, n. 1, p. 104088, 2021.

ZALEWSKA, Anna et al. Salivary antioxidants in patients with systemic sclerosis. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 43, n. 1, p. 61-68, 2014.

ANEXO A

Risco de viés em estudos transversais com base na Escala de Avaliação de Qualidade Newcastle-Ottawa

Seleção

1. Representatividade da amostra

- (A) Verdadeiramente representativo da média da população-alvo. * (Todos os indivíduos ou amostragem aleatória)
- (B) Um pouco representativo da média da população-alvo. * (Amostragem não aleatória)
- (C) Grupo selecionado de usuários
- (D) Sem descrição da estratégia de amostragem

2. Tamanho da amostra

- (A) Justificado e satisfatório *
- (B) Não justificado

3. Não respondentes

- (A) A comparabilidade entre as características do respondente e não respondente é estabelecida, e a resposta a taxa é satisfatória *
- (B) A taxa de resposta é insatisfatória, ou a comparabilidade entre respondentes e não respondentes é insatisfatório
- (C) Nenhuma descrição da taxa de resposta ou das características dos respondentes e não respondentes

4. Verificação da exposição (fator de risco):

- (A) Ferramenta de medição validada **
- (B) Ferramenta de medição não validada, mas a ferramenta está disponível ou descrita *
- (C) Sem descrição da ferramenta de medição

Comparabilidade

5. Os sujeitos em diferentes grupos de resultados são comparáveis, com base no desenho ou análise do estudo.

Fatores de confusão são controlados

- (A) O estudo controla pelo menos um destes fatores: idade, sexo, esclerose sistêmica Limitada ou Difusa *
- (B) O estudo controla mais de um dos fatores descritos anteriormente*

Desfecho

6. Avaliação do resultado

- (A) Avaliação cega independente **
- (B) Ligação de registro **
- (C) Auto-relato *
- (D) Sem descrição

7. Teste estatístico

- (A) O teste estatístico usado para analisar os dados é claramente descrito e apropriado, e a medição de a associação é apresentada, incluindo os intervalos de confiança e nível de probabilidade (valor de p) *
- (B) O teste estatístico não é apropriado, não descrito ou incompleto

ANEXO B

Risco de viés em estudo coorte prospectivo com base na Escala de Avaliação de Qualidade Newcastle-Ottawa

Seleção

1. A definição de caso é adequada?

a) sim, com validação independente *

b) sim, por exemplo, registro de pareamento ou baseado em auto-relato c) sem descrição

2. Representatividade dos casos.

a) consecutivos ou obviamente representativo de série de casos* b) potencial para viés de seleção ou não indicado

3. Seleção dos Controles.

a) controles provenientes da comunidade *

b) controles provenientes do hospital

c) sem descrição

4. Definição dos controles.

a) sem história de doenças (desfecho) *

b) sem descrição da fonte

Comparabilidade

5. Comparabilidade de casos e controles baseados no desenho ou na análise.

a) controles do estudo para portadores e não portadores de esclerose sistêmica (selecione o fator mais importante) *

b) controles do estudo para qualquer fator adicional (Idade e sexo)* (este critério pode ser modificado para indicar controle específico para um segundo fator importante)

Exposição

6. Determinação da exposição.

- a) registro seguro (p. ex., registros cirúrgicos) *
- b) entrevista estruturada onde o status caso/controle é “cego/mascarado”*
- c) entrevista aberta para o status caso/controle
- d) auto relatório escrito ou registro médico apenas
- e) sem descrição

7. Mesmo método de determinação para casos e controles.

- a) sim *
- b) não

8. Taxa de não-resposta.

- a) mesma taxa para ambos os grupos *
- b) não-respondedores descritos
- c) taxa diferente e s em designação