

EXISTE CORRELAÇÃO ENTRE DISFUNÇÃO AUTONÔMICA E SÍNDROME DE SJOGREN? - UMA REVISÃO DA LITERATURA

Professor orientador: Fernando Ferreira de Souza

Alunos: Gustavo Almeida Granja e Giovana Campista
Ciattei

PROGRAMA DE
INICIAÇÃO CIENTÍFICA
PIC/CEUB

RELATÓRIOS DE PESQUISA
VOLUME 10 Nº 1- JAN/DEZ
2024



**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - CEUB
PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA**

**GUSTAVO ALMEIDA GRANJA
GIOVANA CAMPISTA CIATTEI**

**EXISTE CORRELAÇÃO ENTRE DISFUNÇÃO AUTONÔMICA E SÍNDROME DE
SJOGREN? - UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica apresentado à Assessoria de Pesquisa e Extensão.

Orientação: Fernando Ferreira de Souza

**BRASÍLIA
2025**

AGRADECIMENTOS

Agradecemos em especial ao nosso orientador, Dr. Fernando Ferreira de Souza, pelo apoio, paciência e orientação, fundamentais durante a realização deste Trabalho. Sua dedicação, conhecimento e incentivo foram essenciais para o desenvolvimento deste projeto, contribuindo significativamente para o nosso crescimento acadêmico e pessoal.

*"Curar às vezes, aliviar frequentemente,
consolar sempre."*

(Hipócrates)

RESUMO

A disfunção autonômica (DA) tem sido progressivamente encontrada como uma manifestação extraglandular relevante na Síndrome de Sjögren primária (pSS), condição autoimune sistêmica tradicionalmente caracterizada por xerofthalmia e xerostomia. Diante da diversidade de sintomas autonômicos relatados por pacientes com pSS entre eles fadiga crônica, hipotensão ortostática, disfunções gastrointestinal e urinária esta revisão sistemática tem como objetivo investigar e revisar sistematicamente a evidência disponível na literatura médica relativa a essa associação. Com esse objetivo, foi realizada uma busca estruturada nas bases MEDLINE-PubMed e Embase por estudos publicados até 2024, em qualquer idioma, que abordassem a associação entre Síndrome de Sjogren primária e disfunção autonômica. A busca nas bases de dados encontrou 768 artigos, sendo 26 desses considerados elegíveis após screening primário e secundário e incluídos na presente revisão. Os métodos de avaliação da DA variaram amplamente entre os estudos, incluindo testes fisiológicos (HRV, tilt-test, Valsalva), questionários validados (COMPASS-31, ASP) e exames farmacológicos. As prevalências relatadas de DA oscilaram de 19% a 54,6%, sendo os sintomas mais comuns a fadiga, disfunção vasomotora, gastrointestinal e sudomotora. Estudos como os de Koh et al. (2016) e Mandl et al. (2010) revelaram forte correlação entre disfunção autonômica e maior gravidade de sintomas sistêmicos, especialmente fadiga e dor, além de impacto negativo em qualidade de vida, proposto por escores reduzidos em instrumentos de avaliação da qualidade de vida. Foram também observadas correlações entre DA e marcadores de atividade inflamatória, fenômeno de Raynaud e presença de autoanticorpos. Por outro lado, alguns estudos não encontraram diferenças significativas entre pacientes e controles saudáveis, sugerindo que a variabilidade nos critérios diagnósticos e métodos aplicados pode comprometer a comparabilidade dos resultados. Conclui-se que, embora evidências disponíveis sugiram associação potencialmente relevante entre DA e pSS, a ausência de padronização nos protocolos avaliativos e a predominância de delineamentos transversais ainda torna inviável que os dados de prevalência dessa associação sejam analisados em conjunto. Ainda assim, é possível que a disfunção autonômica na pSS possa ser parte significativa do espectro clínico da doença, com implicações diretas na sua gravidade, no bem-estar dos pacientes e na efetividade das abordagens terapêuticas. Dessa forma, o desenvolvimento de diretrizes diagnósticas padronizadas, aliado a estudos observacionais de maior escopo, é fundamental para o entendimento apropriado e elucidação de questões associadas a possível correlação entre essas condições, seu real impacto e prevalência.

Palavras-chave: 1 Síndrome de Sjögren; 2 disautonomia; 3 disfunção autonômica.

SUMÁRIO

1	Introdução	6
1.1	Objetivos	7
2	Fundamentação teórica	7
3	Método	10
3.1	Estratégia de Busca	10
3.2	Seleção de Estudos	10
3.3	Seleção e Extração de dados	10
4	Resultados	11
4.1	Características Gerais e dos estudos incluídos	11
4.2	Métodos de avaliação da disfunção autonômica	11
4.3	Prevalência e perfil clínica da disfunção autonômica	11
4.4	Achados fisiológicos e funcionais	12
4.5	Disfunção autonômica, atividade da doença e sintomatologia em pSS	12
4.6	Disfunção autonômica em outros sistemas de órgão	13
4.7	Associação com manifestações sistêmicas e qualidade de vida	14
4.8	Estudos com achados negativos ou inconclusivos	14
5	Discussão	15
5.1	Heterogeneidade dos métodos e populações	15
5.2	Relevância Clínica e Impacto Funcional	15
5.3	Limitações dos Estudos Incluídos	15
5.4	Perspectivas Futuras	16
6	Considerações finais	16
	REFERÊNCIAS	18
	ANEXOS	22
	Imagem 1 - PRISMA	22
	Tabela 1 - Newcastle-Ottawa Scale (NOS) e Sistema GRADE	23
	Tabela 2 - característica dos estudos	29

1 Introdução

A Síndrome de Sjögren (SS) é uma doença autoimune sistêmica crônica caracterizada pela infiltração linfoplasmocitária de glândulas exócrinas e produção de autoanticorpos específicos, como anti-Ro/SSA e anti-La/SSB. Embora classicamente descrita pelo fenótipo sicca: xeroftalmia e xerostomia, evidências crescentes indicam envolvimento extraglandular significativo, com manifestações neurológicas, incluindo alterações no sistema nervoso autônomo (SNA), sendo cada vez mais reconhecidas. Sua prevalência é estimada em cerca de 7 por 100.000 pessoas-ano, além de demonstrar uma alta proporção de mulheres para homens (9:1), e a idade média de início da doença é em torno da quarta e da quinta década de vida (Brunetta et al., 2019).

A forma primária da Síndrome de Sjögren (pSS) pode cursar com manifestações extraglandulares diversas, dentre as quais a disfunção autonômica (DA) tem ganhado destaque em estudos recentes, dada sua potencial associação com pior qualidade de vida, fadiga crônica e instabilidade hemodinâmica (Kam et al., 2021; Koh et al., 2016; Kovacs et al., 2003; Mori et al., 2005; Newton et al., 2012; NG et al., 2012; Niemela et al., 2003).

A DA é descrita como falência parcial ou completa da regulação autonômica simpática ou parassimpática, ou ainda como um funcionamento inadequado do Sistema Nervoso Autônomo (SNA). Pode ser avaliada por meio de diversos métodos, como testes cardiovasculares reflexos, variabilidade da frequência cardíaca (VFC ou HRV), escore COMPASS-31 (Composite Autonomic Symptom Scale) , resposta à inclinação ortostática (tilt-test), resposta à valsalva, teste da respiração profunda, análise espectral da pressão arterial e testes sudomotores quantitativos (QSART). E justamente por conta dessa diversidade de ferramentas avaliativas encontra-se a dificuldade na padronização e regulação metodológica dos estudos, sendo uma possível razão para observações inconsistentes (Imrich et al., 2015).

Ainda quanto à DA, encontrou-se sua importância em parte do espectro de manifestações neurológicas na pSS, frequentemente associada à neuropatia de pequenas fibras. Nesse contexto, o caminho inverso também é válido, havendo potenciais mecanismos para a DA na pSS, incluindo auto anticorpos (como anti-receptor muscarínico M3 e anti-gânglio acetilcolina), inflamação de nervos ou gânglios autonômicos e interferência de citocinas na sinalização nervosa. Esta ligação entre a DA e a pSS revelou-se como um fator potencializador de sintomas, o qual resulta em piora na qualidade de vida dos pacientes (Mandl et al., 2008; Newton et al., 2012; NG et al., 2012) .

Ao examinar a literatura, observa-se uma variedade de prevalências de sintomas autonômicos em pacientes com pSS, que vão desde 3% (Mori et al., 2005) até 70% de sintomas gastrointestinais e 56% urinários (Kovács et al., 2003). Por outro lado, estudos caso-controle bem delineados, como o de Niemelä et al. (2003), não identificaram diferenças significativas entre pacientes com pSS e controles saudáveis

em relação a parâmetros autonômicos objetivos. Em contraste, Brunetta et al. (2019) demonstraram redução no índice LF/HF (razão entre a potência na faixa de baixa frequência - LF - e a potência na faixa de alta frequência - HF) e maior atividade simpática muscular em repouso, sugerindo desequilíbrio autonômico em pSS. Ainda, (Koh et al., 2016) relataram correlação entre maior comprometimento autonômico e severidade da fadiga em uma coorte coreana com 154 pacientes.

A compreensão da disfunção autonômica em pacientes com síndrome de Sjögren primária (pSS) ainda apresenta lacunas importantes. Embora alguns estudos tenham explorado esse aspecto, não há consenso sobre sua real prevalência ou características específicas. Evidências sugerem que esses sintomas afetam a vida dos pacientes, mas a dimensão desse impacto precisa ser melhor estudada. Além disso, entender como e por que essas alterações ocorrem pode abrir caminho para tratamentos mais eficazes. Fatores genéticos e ambientais também podem influenciar esse quadro, e investigá-los pode ajudar a desvendar parte do mistério que ainda envolve a doença.

Assim, percebe-se a importância de se levar em conta como a disfunção autonômica interfere no dia a dia desses pacientes, para que seu manejo seja mais humanizado. Dessa forma, considerando a potencial importância clínica dessa associação - tanto na complexidade do tratamento quanto na influência na qualidade de vida dos pacientes - uma revisão sistemática cuidadosa se faz necessária para organizar o conhecimento existente e trazer respostas mais claras.

1.1 Objetivos

O presente trabalho tem como objetivo determinar a prevalência e a natureza da DA em pacientes com pSS, descrever a amplitude e frequência dos sintomas autonômicos, investigar os mecanismos fisiopatológicos potenciais, examinar fatores genéticos e ambientais contribuintes, e avaliar o impacto na qualidade de vida. Pretende-se assim, contribuir para a consolidação do conhecimento na área e subsidiar futuras abordagens diagnósticas e terapêuticas direcionadas.

2 Fundamentação teórica

A disfunção autonômica (DA) é caracterizada por um distúrbio do sistema nervoso autônomo (SNA), responsável pela regulação das funções automáticas do organismo, tais como frequência cardíaca, pressão arterial, sudorese e função gastrointestinal. A etiologia desta disfunção pode ser multifacetada, apresentando causas primárias, como em doenças genéticas ou idiopáticas, e secundárias, como observado na síndrome de Sjögren. Os principais sintomas correlacionados à DA incluem tontura, síncope (perda transitória de consciência), palpitações, hipotensão ortostática, taquicardia postural, disfunção gastrointestinal, disfunção sudomotora, distúrbios urinários, intolerância a variações térmicas, fadiga crônica, distúrbios do

sono, entre outros. Destaca-se que a prevalência da DA não é claramente estabelecida devido ao subdiagnóstico e à diversidade de condições que podem precipitar disfunção autonômica. Entretanto, estima-se que seja uma condição frequente e subdiagnosticada, sendo identificada em estágios avançados com sintomas debilitantes e incapacitantes. (ROCHA et al., 2021)

A Síndrome de Sjögren (SS) é um distúrbio autoimune crônico das glândulas exócrinas que pode ser sistêmico com envolvimento de múltiplas glândulas; no entanto, as glândulas salivares e lacrimais são principalmente afetadas. A doença é caracterizada por uma infiltração linfoplasmocitária com disfunção glandular resultante, que leva à secura da boca e dos olhos. A SS pode ter uma apresentação clínica variável, sendo denominada síndrome de Sjögren primária (pSS) quando confinada às glândulas exócrinas e secundária quando associada a outra doença autoimune. A prevalência estimada é de 1% a 3%, sendo mais comum em mulheres entre a quarta e quinta décadas de vida. (Cummings et al. 2014)

No Brasil, um dos estudos mais recentes sobre prevalência de SS, demonstrou que seguindo o rigor internacional para diagnóstico de SS, a prevalência da doença costuma ser em torno de 0,17%, assim como o resultado encontrado na cidade brasileira estudada. Esse dado levantou o questionamento da eficiência do atual critério diagnóstico de SS, e a possível subestimação de verdadeiros positivos. (VALIM et al., 2013)

A etiologia da SS é incerta, mas acredita-se que envolva uma interação entre genética, sistema imunológico e exposições ambientais. Fatores genéticos, incluindo complexo principal de histocompatibilidade e determinados alelos, como antígenos leucocitários humanos B8 e DR3, são considerados predisponentes para a doença. A reação auto imune resulta em uma densa infiltração linfocítica das glândulas exócrinas e na produção de autoanticorpos, como Ro (ou SS-A) e La (ou SS-B), que auxiliam no diagnóstico. A patogênese imunológica está relacionada à superestimulação de células B, resultando em excesso de imunoglobulinas e autoanticorpos.(Cummings et al. 2014)

Os sintomas principais da SS são boca e olhos secos, levando a dificuldades de mastigação, deglutição e fala, além de irritação corneana e de sintomas como neuropatia periférica, doença do sistema nervoso central (doença desmielinizante e neuromielite óptica). Outro sintoma não muito relacionado é a síndrome da fadiga crônica, ainda não muito bem entendida, mas explicada pela relação de disfunção do sistema nervoso. (Cummings et al. 2014)

Nesse contexto, um estudo de Koh et al. (2016), examinou a associação entre SS e disfunção autonômica em uma coorte de pacientes Coreanos. Os resultados revelaram uma prevalência significativamente maior de disfunção autonômica em pacientes com SS em comparação com controles saudáveis. Isso sugere uma possível ligação entre as duas condições, embora os mecanismos subjacentes ainda não estejam completamente elucidados, concordando com os estudos de Cai et al. (2008)

que também encontraram disfunções autonômicas leves em pacientes com SS, destacando a importância da avaliação e monitoramento desses sintomas.

Nesse contexto, foi observado que o Sistema Nervoso Autônomo apresenta maior fragilidade em pacientes com Sjögren, e a disfunção autonômica é mais comum nessa condição do que em outras doenças autoimunes (DAVIES; NG, 2021). Além disso, outro ponto relevante abordado é que a disfunção autonômica associada à SS não se restringe apenas aos sintomas cardiovasculares, mas também pode afetar o trato gastrointestinal, os olhos e outros sistemas do organismo, evidenciando a abrangência e complexidade dessa doença (Cummins et al., 2014).

Além disso, Davies e Ng (2021) conduziram um estudo controlado experimental que revelou uma menor sensibilidade dos barorreceptores cardíacos e aumento da atividade nervosa simpática em pacientes com SS. Esses achados sugerem uma resposta autonômica alterada nessa população, indicando uma possível interação entre DA e SS.

Outro aspecto relevante é a associação entre DA e sintomas específicos da SS, como a fadiga. Koh et al. (2016) demonstrou em um estudo prospectivo que a atividade autonômica diminuída e desequilibrada estava associada à fadiga em pacientes com SS. Esses resultados ressaltam a importância de abordagens multidisciplinares no manejo da SS, que levem em consideração não apenas os aspectos autoimunes, mas também os sintomas autonômicos.

No estudo conduzido por Newton et al. (2012), os pesquisadores investigaram os mecanismos imunológicos envolvidos na patogênese da SS, foi identificada a ativação anormal de células imunes, levando à inflamação crônica das glândulas exócrinas. Essa inflamação pode afetar também os nervos autonômicos adjacentes, potencialmente contribuindo para a disfunção autonômica observada em pacientes com SS.

Por outro lado, um estudo observacional conduzido por Niemelä et al. em 2003 não encontrou evidências de envolvimento autonômico em uma população específica com síndrome de Sjögren primária, ao comparar um grupo controle e um grupo teste. O estudo utilizou métodos abrangentes para avaliar a função autonômica, incluindo testes de função cardiovascular e sudomotor.

Além disso, estudos clínicos, como o de Brunetta et al., (2019), relataram casos de hipotensão ortostática com hiper ativação adrenérgica em pacientes com SS, condição que é caracterizada por uma resposta exagerada do sistema nervoso simpático à posição ortostática, o que pode ser indicativo de disfunção autonômica.

Diante do exposto, estudos clínicos e imunológicos sugerem uma correlação entre disfunção autonômica e a Síndrome de Sjogren. Entretanto, são necessárias mais pesquisas para compreender os mecanismos precisos subjacentes a essa relação e sua real prevalência na população com SS, a fim desenvolver abordagens terapêuticas eficazes, que considerem tanto a inflamação autoimune quanto a disfunção autonômica associada à SS.

3 Método

Foi realizada uma revisão sistemática com busca nas plataformas MEDLINE-PubMed e Embase por estudos que tratam tanto de “Sjogren’s Syndrome” como de “Autonomic Dysfunction” tendo sido utilizados termos de indexação adequados para cada banco de dados (MeSH e Emtree). A pesquisa seguiu como referência o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020 e foi registrada no The International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO). O protocolo do estudo está disponível na base de dados PRÓSPERO database (CRD420250626884) (Page et al., 2021). Dois pesquisadores (G.A.G e G.C.C) realizaram, independentemente da busca na literatura, a seleção dos estudos, a extração dos dados e a avaliação da qualidade. Quaisquer discrepâncias, que houveram, foram resolvidas em um segundo momento pelos mesmos (G.A.G e G.C.C).

3.1 Estratégia de Busca

Foi realizada uma busca sistematizada nas bases de dados MEDLINE-PubMed, Embase por artigos relevantes publicados antes do ano de 2025. Utilizaram-se termos indexados e palavras-chave relacionadas a “Síndrome de Sjögren”, “disautonomia” e “Disfunção Autonômica”. A busca foi complementada por revisão manual das listas de referência dos artigos selecionados.

3.2 Seleção de Estudos

Estudos foram considerados elegíveis se contemplassem os seguintes critérios: 1) tipos de estudos: observacionais (transversais, coortes, caso-controle); 2) população: pacientes com pSS diagnosticados segundo critérios estabelecidos (AECG, ACR/EULAR); 3) intervenção: avaliação da função autonômica por métodos validados; 4) estudos em português ou inglês. Os seguintes foram excluídos: 1) estudos realizados em animais; 2) revisões, meta-análises, relato de caso ou estudos ainda em andamento e pré-clínicos; 3) estudos em outras línguas, que não português ou inglês; 4) disfunção autonômica secundária a outras condições; 5) ausência de critérios diagnósticos claros ou de dados quantitativos.

3.3 Seleção e Extração de Dados

Após busca inicial, a remoção de duplicatas foi realizada usando o aplicativo de manejo de referências Zotero (Versão 6.8.0, Corporation for Digital Scholarship, George Mason University, Fairfax, Virginia, USA).

Todos os registros foram triados (título e resumo) de modo independente por dois pesquisadores (G.A.G e G.C.C).

Os estudos considerados elegíveis foram avaliados (texto completo) igualmente de forma independente por dois pesquisadores.

Eventuais divergências na aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram resolvidas por consenso em conjunto em um segundo momento.

As variáveis extraídas incluíram: autor, ano, país, tipo de estudo, tamanho amostral, métodos diagnósticos, instrumentos utilizados para avaliação autonômica e principais achados clínicos, presença de cegamento no estudo, duração do estudo.

Após dados extraídos, os artigos foram avaliados quanto ao seu risco de viés pelo Critério de risco de Vieses da Cochrane, assim como pela escala de NewCastle (NOS), além do sistema GRADE de evidência científica em cada um dos artigos analisados.

(IMAGEM 1 e TABELA 1 em [ANEXOS:](#))

4 Resultados:

4.1 Características Gerais dos Estudos incluídos

Foram incluídos 26 estudos originais publicados entre 1993 e 2023, com delineamento predominantemente observacionais (transversais, caso-controle e coortes prospectivos). O total de pacientes avaliados em todos artigos totalizaram mais de 1.663 indivíduos com Síndrome de Sjogren primária (pSS), em sua maioria mulheres, com idade média entre 45 e 62 anos. Os estudos foram conduzidos em países diversos, como Suécia, Coréia do Sul, Itália, Reino Unido, Hungria e Austrália, refletindo ampla diversidade geográfica e populacional.

(TABELA 2 em [anexos](#))

4.2 Métodos de Avaliação da Disfunção Autonômica

Os instrumentos utilizados para avaliação da disfunção autonômica variaram substancialmente entre os estudos. Entre os métodos objetivos, destacaram-se:

- Variabilidade da frequência cardíaca (HRV) em repouso e em resposta a estímulos, edrophonium test (Brunetta et al., 2019; Koh et al., 2016; Mandl et al., 2010);
- Testes de reflexos autonômicos padronizados, como manobra de Valsalva, respiração profunda e tilt-test (Newton et al., 2012; Mandl et al., 2001);
- Índice de vasoconstrição cutânea (VAC), barorreflexo e pressão arterial (Kovács et al., 2004; Barendregt et al., 2002);
- Questionários validados, como o COMPASS-31 e o Autonomic Symptom Profile (ASP), que avaliam sintomas em múltiplos domínios autonômicos (Mandl et al., 2008; Cai et al., 2008).

A heterogeneidade metodológica foi uma limitação recorrente, dificultando a comparação direta entre os estudos e a padronização de medidas.

4.3 Prevalência e Perfil Clínico da Disfunção Autonômica

A prevalência de disfunção autonômica variou amplamente, de 19% a 54,6% entre os estudos que utilizaram critérios quantitativos. Newton et al. (2012) observaram que 54,6% dos pacientes com pSS apresentaram escores COMPASS > 32,5, indicativos de disautonomia, em comparação com 20% dos controles saudáveis ($p < 0,0001$). Da mesma forma, Mandl et al, (2008) reportaram sintomas compatíveis com disfunção autonômica em mais de 40% dos pacientes.

As manifestações clínicas mais comuns incluíram fadiga persistente, hipotensão ortostática, intolerância ao exercício, disfunção gastrointestinal (Constipação e gastroparesia), disfunção urinária (urgência e retenção), sudorese alterada e secura exacerbada (Brunetta et al., 2019; Cai et al., 2008; Imrich et al., 2015).

4.4 Achados Fisiológicos e Funcionais

Os estudos fisiológicos revelaram padrões distintos de disfunção simpática e parassimpática. Brunetta et al. (2019) encontraram diminuição do índice LF/HF em repouso, sugerindo predomínio parassimpático. Tumiaty et al. (2000) identificaram aumento da variabilidade dos intervalos R-R e do desvio padrão da média, também indicativos de predomínio vagal. Por outro lado, Kovács et al. (2003) relataram atraso significativo no esvaziamento gástrico e anormalidades urodinâmicas em mais da metade dos pacientes.

Imrich et al. (2015) relataram respostas cardiovasculares anormais ao tilt-test e ao teste do edrofônio, além de sudorese reduzida e função salivar comprometida em mais de 50% da amostra. Já Cai et al. (2008) observaram queda atenuada da pressão arterial ao ortostatismo e índices alterados nas subescalas de disfunção vesical, vasomotora e pupilar do COMPASS.

4.5 Disfunção autonômica, atividade da doença e sintomatologia em pSS

Além dos estudos que se concentram em medições objetivas da função autonômica, diversas pesquisas investigaram a frequência dos sintomas relacionados à disfunção autonômica na síndrome de Sjögren primária (pSS) e como esses sintomas se associam a outros aspectos clínicos da doença. Um estudo de grande porte, realizado com 317 pacientes participantes do Registro Britânico de Síndrome de Sjögren Primária (Koh et al., 2016), utilizou o instrumento validado Composite Autonomic Symptom Scale (COMPASS) para essa avaliação.

Os resultados demonstraram que os pacientes com pSS apresentaram escores COMPASS significativamente mais elevados do que os controles pareados por idade, sendo que cerca de 55% dos pacientes atingiram pontuações compatíveis com disfunção autonômica. Além disso, observou-se uma correlação significativa e independente entre os escores do COMPASS e dois importantes índices clínicos: o ESSPRI (Índice de Sintomas Relatados pelo Paciente da EULAR), que reflete a carga geral de sintomas, e o ESSDAI (Índice de Atividade da Doença da EULAR), que avalia a atividade inflamatória sistêmica da pSS.

Embora análises univariadas não tenham identificado correlação entre os escores do COMPASS e variáveis como idade, tempo de doença, pressão arterial, presença de autoanticorpos, sexo, velocidade de hemossedimentação (VHS) ou proteína C reativa (PCR), a análise multivariada revelou que os escores do Índice de relatos de pacientes com síndrome de Sjögren da EULAR (ESSPRI), Índice de Atividade da Doença da Síndrome de Sjögren EULAR (ESSDAI) e níveis de ansiedade foram os principais preditores independentes da pontuação total no COMPASS.

Esses achados são consistentes com outras publicações que também demonstraram associação entre COMPASS e ESSPRI (Brunetta et al., 2019), ESSDAI e ansiedade (Mandl et al., 2010). O ESSPRI é composto por três domínios principais: fadiga, dor e ressecamento. Dado que o COMPASS inclui um domínio específico para sintomas secretomotores, seria razoável esperar que o sintoma de ressecamento fosse

o principal responsável pela correlação entre os dois instrumentos. No entanto, observou-se que a dor e a fadiga, avaliadas separadamente, foram preditores mais fortes do escore total do COMPASS do que a secura (Koh et al., 2016).

Apesar da correlação observada entre os sintomas de disfunção autonômica e o ESSDAI, medições objetivas da função autonômica, como hemodinâmica batimento a batimento e resposta pressórica a testes ortostáticos ou à manobra de Valsalva, não demonstraram associação com o ESSDAI (Ng et al., 2012).

De forma semelhante, Mandl et al., (2010), relataram que, embora sintomas autonômicos sejam frequentes em pacientes com pSS, há pouca relação entre esses sintomas e os dados objetivos de função autonômica. As avaliações realizadas nesses estudos incluíram variabilidade da frequência cardíaca (HRV) durante respiração profunda, resposta pressórica à ortostase e fluxo sanguíneo cutâneo digital em testes de aquecimento e resfriamento.

Koh et al. analisaram 154 pacientes com pSS, dividindo-os em dois grupos: aqueles com disfunção autonômica detectada por HRV (n=55) e aqueles sem essa disfunção (n=99). Os pacientes com disfunção autonômica apresentaram maior frequência de fenômeno de Raynaud (p=0,048) e escores mais elevados de fadiga no ESSPRI (p=0,024), também evidenciada por outros estudos como, Kam et al., o qual relata que o Fenômeno de Raynaud (21,6% dos pacientes) é mais prevalente em pacientes com pSS que apresentam disfunção autonômica, e atribui isso a um "comprometimento simpático na regulação do fluxo sanguíneo periférico", assim como em Mandl et al. Identifica-se o Fenômeno de Raynaud como um dos sintomas não-exócrinos presentes em 28% dos pacientes com pSS. (Kam et al., 2021; Mandl et al., 2007; Koh et al., 2016)

4.6 Disfunção autonômica em outros sistemas de órgãos

Alterações autonômicas em outros sistemas orgânicos também têm sido observadas na Síndrome de Sjögren primária. Um exemplo é a disfunção no esvaziamento gástrico, que foi identificada em diversos estudos envolvendo pacientes com pSS (Kovács et al., 2003). Os sintomas gastrointestinais são relatados com maior frequência entre indivíduos com pSS do que na população geral, e há indícios de que casos de gastroparesia podem estar sendo subdiagnosticados nesse grupo (Mandl et al., 1997, 2008, 2010).

Evidências apontam ainda para a presença de autoanticorpos funcionais dirigidos contra receptores muscarínicos de acetilcolina — especialmente o subtipo M3R — no soro de pacientes com pSS. Esses autoanticorpos são considerados um dos principais mecanismos patogênicos da síndrome, pois o M3R desempenha papel essencial na função secretora das glândulas exócrinas, como as glândulas salivares e lacrimais. Além disso, esse receptor é funcionalmente dominante nos sistemas gastrointestinal e geniturinário (Cai et al., 2008; Kovács et al., 2003; Mandl et al., 2007; Mukaino et al., 2016; Newton et al., 2012; Ng et al., 2012; Imrich et al., 2015; Sivadasan et al., 2017).

Dado que os receptores muscarínicos estão presentes no trato gastrointestinal, e que autoanticorpos contra esses receptores foram identificados em pacientes com pSS, levanta-se a hipótese de que a disfunção autonômica possa desempenhar um papel nos sintomas gastrointestinais observados nesse grupo (Kovács et al., 2003).

Nesse contexto, Imrich e colaboradores (2015) realizaram uma investigação com 21 pacientes diagnosticados com pSS e 13 indivíduos saudáveis como controles, utilizando edrofônio — um inibidor da acetilcolinesterase que aumenta temporariamente a disponibilidade de acetilcolina — para avaliar o sistema parassimpático colinérgico. Após a administração do fármaco, os participantes passaram por uma ampla bateria de testes avaliando diferentes componentes do sistema nervoso autônomo: simpático, parassimpático, simpato-neural e adrenomedular. Os resultados revelaram alterações discretas em múltiplos domínios autonômicos, com destaque para o comprometimento da função exócrina. Quatro dos 21 pacientes com pSS (e nenhum dos controles) apresentaram uma resposta sudorípara significativamente reduzida. Além disso, mais da metade dos pacientes com pSS demonstraram esvaziamento gástrico retardado. Curiosamente, a redução na secreção salivar induzida por edrofônio não apresentou correlação com os escores histológicos de foco ou atrofia glandular, sugerindo que outros mecanismos patológicos — além da inflamação ou destruição tecidual — podem estar implicados na disfunção glandular observada.

4.7 Associação com Manifestações Sistêmicas e Qualidade de Vida

Estudos mostraram correlação entre DA e maior gravidade de sintomas sistêmicos. Newton et al. (2012) e Mandl et al. (2010) demonstraram forte associação entre escores autonômicos e níveis elevados de fadiga, ansiedade e depressão. NG et al. (2012) relataram que pacientes com maior disfunção autonômica apresentaram queda significativa da pressão arterial na fase IV da manobra de Valsalva, e escores reduzidos no EQ-5D, sugerindo impacto negativo na qualidade de vida.

Outros estudos identificaram relação entre disfunção autonômica e fenômeno de Raynaud, disfunção glandular grave (xerostomia e xeroftalmia intensas), além de maior carga inflamatória medida por testes laboratoriais (anti-SSA, anti-SSB, FAN) (Koh et al., 2016; Sène et al., 2013).

4.8 Estudos com Achados Negativos ou Inconclusivos

Embora a maioria dos estudos tenha encontrado evidências de disfunção autonômica, alguns resultados foram inconclusivos ou negativos. Niemelä et al. (2003), por exemplo, não observaram diferenças significativas entre pacientes com pSS e controle em nenhum dos testes cardiovasculares reflexos aplicados. Barendregt et al. (2001) tampouco identificaram correlação entre sintomas autonômicos e marcadores laboratoriais, apesar de achados clínicos relevantes.

Essas divergências ressaltam a necessidade de estudos mais padronizados, com uso combinado de testes objetivos e instrumentos subjetivos, bem como amostras maiores e seguimento longitudinal.

5 Discussão:

5.1 Heterogeneidade dos Métodos e Populações

A diversidade dos instrumentos diagnósticos utilizados nos estudos limita a comparabilidade dos resultados. Enquanto alguns estudos aplicaram testes fisiológicos padronizados (HRV, tilt-test, Valsalva), outros utilizaram exclusivamente questionários clínicos como o COMPASS-31 ou ASP, com diferentes limiares de pontuação (Mandl et al., 2008; Newton et al., 2012). Essa heterogeneidade metodológica, combinada a amostras populacionais distintas, dificulta a generalização dos achados.

Além disso, os critérios diagnósticos para Síndrome de Sjögren primária e para disfunção autonômica também variaram. Isso pode justificar a discrepância entre estudos como o de Niemelä et al. (2003), que não encontraram diferenças estatísticas relevantes, e o de Koh et al. (2016) ou Brunetta et al. (2019), que reportaram disfunção autonômica significativa em múltiplos domínios.

5.2 Relevância Clínica e Impacto Funcional

A associação consistente entre disfunção autonômica e maior carga sintomática, especialmente fadiga e dor crônica, reforça a importância clínica da DA no contexto da pSS. Estudos como os de Newton et al. (2012) e Mandl et al. (2010) demonstraram correlações entre escores autonômicos elevados e maior comprometimento funcional e psicológico, incluindo ansiedade e depressão.

Ademais, pacientes com pSS e disfunção autonômica apresentam maiores alterações hemodinâmicas em resposta ao ortostatismo, maior prevalência de fenômeno de Raynaud, e maior comprometimento na qualidade de vida conforme medido pelo EQ-5D e Avaliação Funcional da Terapia de Doenças Crônicas-Fadiga (FACIT-F), uma avaliação de 13 itens de fadiga (Cai et al., 2008; NG et al., 2012). Esses achados sugerem que a DA, mesmo quando não reconhecida clinicamente, pode agravar o curso da doença e reduzir a efetividade terapêutica global.

5.3 Limitações dos Estudos Incluídos

Entre as principais limitações identificadas estão o pequeno tamanho amostral de muitos estudos, a ausência de grupos controle em alguns casos, o viés de seleção e a falta de padronização nos protocolos de avaliação autonômica. Além disso, a maioria dos estudos teve delineamento transversal, o que impossibilita inferências causais e acompanhamento da progressão da disfunção autonômica ao longo do tempo.

A variabilidade na definição de disfunção autonômica e na sensibilidade dos métodos aplicados também compromete a consistência dos resultados, sendo necessária cautela na interpretação dos dados agregados.

Na avaliação da qualidade das evidências utilizando o sistema GRADE, a maioria dos 26 estudos incluídos foi classificada como de qualidade moderada (18 estudos), indicando confiança razoável nos achados, embora com algumas limitações, como risco de viés ou imprecisão. Cinco estudos foram classificados como de baixa qualidade e dois como muito baixa, refletindo preocupações com heterogeneidade, tamanhos amostrais reduzidos ou aplicabilidade indireta, o que sugere cautela na interpretação

desses resultados. Um único estudo alcançou qualidade alta, reforçando a robustez de suas conclusões. Esses achados indicam que, embora a base de evidências seja predominantemente confiável, incertezas persistem, especialmente para os desfechos com avaliações de baixa e muito baixa qualidade. Pesquisas futuras com maior rigor metodológico e amostras maiores poderiam fortalecer a confiança nas estimativas de efeito. (Tabela 1 - anexos)

Além disso, A avaliação da qualidade metodológica dos 26 estudos incluídos, utilizando a Escala de Newcastle-Ottawa (NOS), revelou que 16 estudos foram classificados como de qualidade moderada (4–6/9), 9 como boa (7–8/9) e apenas 1 como baixa (2/9). A predominância de estudos com qualidade moderada sugere confiabilidade aceitável, mas limitações em domínios como seleção, comparabilidade ou avaliação de desfechos podem reduzir a robustez de alguns achados. Os 9 estudos de boa qualidade reforçam a confiança em certos desfechos, enquanto o estudo de baixa qualidade indica necessidade de cautela na interpretação de seus resultados. Essas variações na qualidade metodológica destacam a importância de interpretar os achados com atenção às limitações identificadas. (Tabela 1 - anexos)

5.4 Perspectivas Futuras

A análise crítica da literatura aponta para a necessidade de estudos multicêntricos, com padronização de critérios diagnósticos e métodos avaliativos, incluindo HRV, barorreflexo, testes farmacológicos e escalas sintomáticas validadas. A utilização combinada de medidas subjetivas e objetivas pode aprimorar a detecção precoce da DA e permitir a identificação de subgrupos clínicos específicos dentro do espectro da pSS.

Além disso, estudos longitudinais devem ser incentivados para elucidar a cronologia entre o início da DA e as demais manifestações da pSS, bem como para avaliar o impacto de intervenções imunomoduladoras no curso da disfunção autonômica. Investigações translacionais sobre biomarcadores séricos e neurofisiológicos também poderão contribuir para uma abordagem personalizada e baseada em evidências.

6 Considerações finais:

A presente revisão da literatura evidencia que a disfunção autonômica (DA) constitui uma manifestação prevalente, heterogênea e clinicamente significativa na Síndrome de Sjögren primária (pSS). Os dados apontam para uma alta frequência de alterações autonômicas, tanto em avaliações objetivas quanto em autorrelatos, envolvendo sintomas simpáticos e parassimpáticos que afetam múltiplos sistemas: cardiovascular, gastrointestinal, urinário, sudomotor e secretomotor.

Do ponto de vista fisiopatológico, os mecanismos envolvidos são multifatoriais e incluem desde a presença de autoanticorpos específicos (como anti-M3 e anti-gAChR), até inflamação de pequenas fibras nervosas e disfunção colinérgica glandular. Essas alterações contribuem para agravar sintomas como fadiga, hipotensão

ortostática, dor crônica e secura intensa, impactando diretamente a qualidade de vida dos pacientes.

Apesar disso, a disfunção autonômica ainda é pouco reconhecida e subdiagnosticada na prática clínica, frequentemente ofuscada pelas manifestações glandulares clássicas da pSS. A ausência de protocolos padronizados, somada à variabilidade nos instrumentos de avaliação, dificulta o rastreamento sistemático e a construção de consensos clínicos.

Portanto, torna-se imprescindível o desenvolvimento de diretrizes diagnósticas padronizadas para investigação da DA em pacientes com pSS, assim como a implementação de estudos longitudinais e multicêntricos que permitam avaliar sua evolução, impacto funcional e resposta terapêutica. O reconhecimento precoce da disfunção autonômica pode representar um marco na abordagem integrada da pSS, contribuindo para tratamentos mais eficazes, personalizados e humanizados.

Em síntese, a disfunção autonômica não deve ser vista como uma manifestação periférica da pSS, mas como um componente central do seu espectro clínico, com implicações diretas na gravidade da doença e no bem-estar dos pacientes.

REFERÊNCIAS

MANDL, Thomas *et al.* Autonomic nervous dysfunction development in patients with primary Sjögren's syndrome: a follow-up study. **Rheumatology**, v. 49, n. 6, p. 1101–1106, 1 jun. 2010.

KOH, Jung Hee *et al.* Autonomic dysfunction in primary Sjogren's syndrome: a prospective cohort analysis of 154 Korean patients. **The Korean Journal of Internal Medicine**, v. 32, n. 1, p. 165–173, 25 mar. 2016.

BRUNETTA, Enrico *et al.* Autonomic Abnormalities in Patients With Primary Sjogren's Syndrome – Preliminary Results. **Frontiers in Physiology**, v. 10, 27 ago. 2019.

IMRICH, R. *et al.* Predominant glandular cholinergic dysautonomia in patients with primary Sjögren's syndrome. **Arthritis and Rheumatology**, v. 67, n. 5, p. 1345–1352, 2015.

KAM, Jeggrey Kay-Wee *et al.* Clinical features and outcomes from the Singapore Sjögren's syndrome study. **Lupus**, v. 30, n. 2, p. 248–255, 1 fev. 2021.

ROCHA, E. A. *et al.* Disautonomia: Uma Condição Esquecida – Parte 1. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, n. 4, p. 814–835, 2021.

VALIM, V. *et al.* Prevalência da síndrome de Sjögren primária em importante área metropolitana no Brasil. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 53, p. 29–34, fev. 2013.

CAI, Fin ZJ; LESTER, Sue; LU, Tim; KEEN, Helen; BOUNDY, Karyn; PROUDMAN, Susanna M.; TONKIN, Anne; RISCHMUELLER, Maureen. Mild autonomic dysfunction in primary Sjögren's syndrome: a controlled study. **Arthritis Research & Therapy**, [s. l.], v. 10, n. 2, p. R31, 7 mar. 2008.

CUMMINGS, C. W. *et al.* Cummings Otolaryngology: Head and Neck Surgery. 6th ed. Philadelphia: **Elsevier Saunders**, 2014.

DAVIES, K.; NG, W.-F. Autonomic Nervous System Dysfunction in Primary Sjögren's Syndrome. **Frontiers in Immunology**, v. 12, 26 jul. 2021.

KOVÁCS, L. *et al.* Autonomic nervous system dysfunction involving the gastrointestinal and the

urinary tracts in primary Sjögren's syndrome. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 21, n. 6, p. 697–703, 2003.

MANDL, T. et al. Autonomic nervous symptoms in primary Sjogren's syndrome. **Rheumatology (Oxford, England)**, v. 47, n. 6, p. 914–919, jun. 2008.

MORI, K. et al. The wide spectrum of clinical manifestations in Sjögren's syndrome-associated neuropathy. **Brain**, v. 128, n. 11, p. 2518–2534, 2005a.

NEWTON, J. L. et al. Autonomic symptoms are common and are associated with overall symptom burden and disease activity in primary Sjögren's syndrome. **Annals of the Rheumatic Diseases**, n. (Newton J.L.; Frith J.; Powell D.; Hackett K.; Wilton K.) Institute of Ageing and Health and NIHR Biomedical Research Centre for Ageing, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK, 2012.

NG, W. F. et al. Primary Sjögrens syndrome is associated with impaired autonomic response to orthostasis and sympathetic failure. **QJM: An International Journal of Medicine**, v. 105, n. 12, p. 1191–1199, 2012.

NIEMELÄ, R. K. et al. Comprehensive study of autonomic function in a population with primary Sjögren's syndrome. No evidence of autonomic involvement. **Journal of Rheumatology**, v. 30, n. 1, p. 74–79, 2003.

PAGE, Matthew J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 372, p. n71, 29 mar. 2021.

MANDL, T. *et al.* Sympathetic dysfunction in patients with primary Sjögren's syndrome. **The Journal of Rheumatology**, v. 28, n. 2, p. 296–301, fev. 2001.

KOVÁCS, László *et al.* Cardiovascular autonomic dysfunction in primary Sjögren's syndrome. **Rheumatology**, v. 43, n. 1, p. 95–99, 1 jan. 2004.

BARENDREGT, P. *et al.* Spectral analysis of heart rate and blood pressure variability in primary Sjögren's syndrome. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 61, n. 3, p. 232–236, mar. 2002.

TUMIATI, B. *et al.* Heart Rate Variability in Patients with Sjögren's Syndrome. **Clinical**

Rheumatology, v. 19, n. 6, p. 477–480, 1 nov. 2000.

MANDL, Thomas *et al.* Autonomic and Orthostatic Dysfunction in Primary Sjögren's Syndrome. **The Journal of Rheumatology**, 2007.

MANDL, T. *et al.* Disturbances of autonomic nervous function in primary Sjögren's syndrome. **Scandinavian Journal of Rheumatology**, v. 26, n. 5, p. 401–406, 1997.

MUKAINO, Akihiro *et al.* Insights from the ganglionic acetylcholine receptor autoantibodies in patients with Sjögren's syndrome. **Modern Rheumatology**, v. 26, n. 5, p. 708–715, 2 set. 2016.

SIVADASAN, Ajith *et al.* Clinical Spectrum, Therapeutic Outcomes, and Prognostic Predictors in Sjögren's Syndrome-associated Neuropathy. **Annals of Indian Academy of Neurology**, v. 20, n. 3, p. 278–283, 2017.

SÈNE, Damien *et al.* Sjögren Syndrome-Associated Small Fiber Neuropathy: Characterization From a Prospective Series of 40 Cases. **Medicine**, v. 92, n. 5, p. e10, set. 2013.

BARENDREGT, P. *et al.* Involvement of the peripheral nervous system in primary Sjögren's syndrome. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 60, n. 9, p. 876–881, set. 2001.

DENIGLI, M.; MEH, D. Neurophysiological assessment of peripheral neuropathy in primary Sjögren's syndrome. mar. 1994.

FERNÁNDEZ-EULATE, Gorka *et al.* Sjögren syndrome and RFC1-CANVAS sensory ganglionopathy: co-occurrence or misdiagnosis? **Journal of Neurology**, v. 270, n. 1, p. 460–465, 1 jan. 2023.

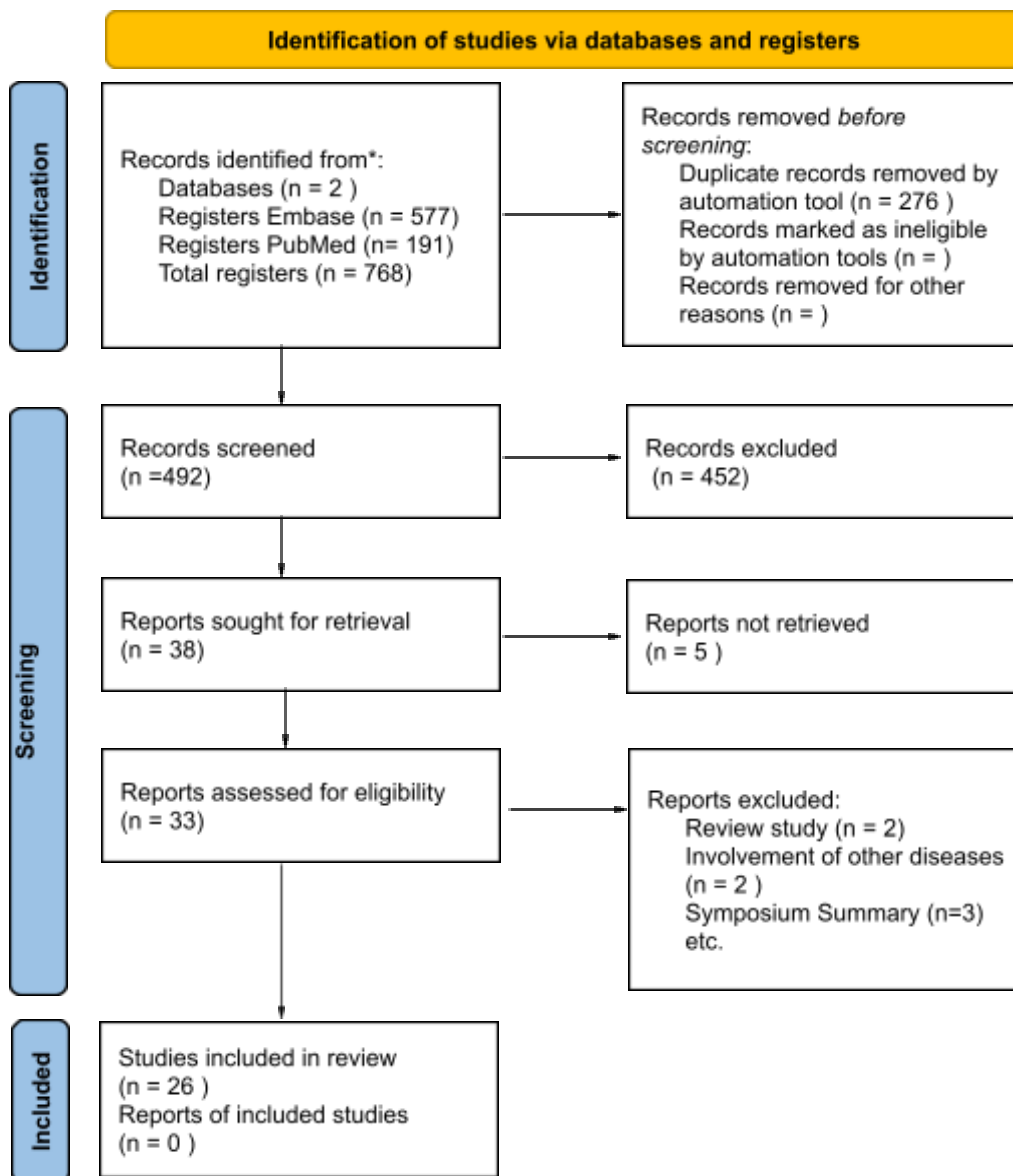
GOODMAN, Brent P. *et al.* Spectrum of Autonomic Nervous System Impairment in Sjögren Syndrome. **The Neurologist**, v. 22, n. 4, p. 127–130, jul. 2017.

MORI, Keiko *et al.* The wide spectrum of clinical manifestations in Sjögren's syndrome-associated neuropathy. **Brain**, v. 128, n. 11, p. 2518–2534, 1 nov. 2005.

TEIXEIRA, Filipa *et al.* Neurological involvement in Primary Sjögren's Syndrome. **Acta Reumatol Port.** 2013

ANEXOS:

Imagem 1: PRISMA



From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

Tabela 1 : Newcastle-Ottawa Scale (NOS) e Sistema GRADE

Estudo	Pontuação NOS / Qualidade	Qualidade e de evidência GRADE	Justificativa principal NOS	Justificativa principal GRADE
Barendregt et al. (2001)	6/9 - Moderada	Moderada	Amostra consecutiva, diagnóstico adequado, desfechos bem avaliados; carece de grupo controle não exposto e controle completo de fatores de confusão.	Bem conduzido, mas limitado pela ausência de grupo controle e tamanho amostral pequeno.
Barendregt et al. (2002)	6/9 - Moderada	Moderada	Amostra representativa, controles adequados, desfecho objetivo; carece de acompanhamento e controle completo de fatores de confusão.	Risco de viés moderado, imprecisão devido ao tamanho amostral limitado, mas resultados consistentes e aplicáveis.
Brunetta et al. (2019)	6/9 - Moderada	Moderada	Boa representatividade da amostra e controle parcial de fatores de confusão; sem acompanhamento longitudinal.	Métodos bem descritos, mas limitações no tamanho amostral e ausência de cegamento. Resultados consistentes e aplicáveis.
Cai et al. (2008)	7/9 - Boa	Moderada	Amostra representativa, controle adequado de fatores de confusão, desfechos objetivos validados; perde ponto por ser transversal.	Boa consistência e aplicabilidade direta, mas limitações no cegamento e tamanho amostral pequeno reduzem a confiança geral.
Denigl & Meh (1994)	2/9 - Baixa	Muito Baixa	Ausência de grupo controle, acompanhamento, amostra pequena e controle de fatores de confusão; apenas exposição confirmada e desfechos avaliados com métodos apropriados.	Estudo observacional descritivo com alto risco de viés, amostra muito pequena, sem estimativas de efeito ou controle de fatores de confusão; validade externa comprometida.

Estudo	Pontuação NOS / Qualidade	Qualidade e de evidência GRADE	Justificativa principal NOS	Justificativa principal GRADE
Fernández-Eulat e et al. (2023)	8/9 - Boa	Moderada	Seleção bem definida, exposição confirmada por critérios genéticos/clínicos, desfechos bem avaliados; a ausência de grupo controle limita a comparabilidade.	Validade clínica apesar do desenho retrospectivo e tamanho amostral limitado reduzindo a confiança geral.
Goodman, B. P. et al. (2017)	4/9 - Moderada	Baixa	Seleção relativamente adequada; ausência de grupo controle; desfechos bem avaliados, mas sem seguimento sistemático.	Estudo observacional sem controle, pequeno, com risco de viés e indiretividade importante. Melhor evidência seria proveniente de estudos comparativos.
Imrich, R. et al. (2015)	6/9 - Moderada	Moderada	Boa representatividade, instrumentos validados; limitada pelo desenho transversal e controle parcial de fatores de confusão.	Testes padronizados e resultados consistentes, mas tamanho amostral pequeno, ausência de cegamento e imprecisão moderada reduzem a confiança.
Kam et al. (2021)	6/9 - Moderada	Muito Baixa	Coorte bem definida, exposição confirmada, tempo de seguimento adequado; ausência de grupo controle, definição clara de desfecho e controle multivariado de fatores de confusão.	Alto risco de viés, grande imprecisão e indiretividade; disautonomia mencionada sem critérios diagnósticos definidos; nenhum controle estatístico de fatores de confusão.
Koh et al. (2016)	6/9 - Moderada	Moderada	Boa representatividade e controle de variáveis importantes; carece de acompanhamento e cegamento, limitando a pontuação.	Métodos objetivos e população-alvo adequada, mas ausência de controle estatístico multivariado e possíveis limitações na precisão de alguns desfechos.

Estudo	Pontuação NOS / Qualidade	Qualidade e de evidência GRADE	Justificativa principal NOS	Justificativa principal GRADE
Kovács et al. (2003)	4/9 - Moderada	Baixa	Amostra representativa e diagnóstico bem definido; carece de grupo controle adequado, controle de fatores de confusão e acompanhamento.	Métodos diagnósticos confiáveis e coerência, mas limitações importantes quanto ao viés, ausência de controle e tamanho amostral reduzido.
Kovács et al. (2004)	6/9 - Moderada	Moderada	Amostra bem definida, controle pareado, métodos de avaliação apropriados; estudo transversal sem acompanhamento e sem comprovação da ausência de desfecho no início.	Métodos validados e população bem definida, mas sem cegamento e com amostra limitada, além de ausência de estimativas de precisão detalhadas.
Mandl et al. (1997)	6/9 - Moderada	Baixa	Amostra com critérios claros e testes validados, mas sem pareamento por sexo ou cegamento. Estudo transversal sem acompanhamento ou relato de perdas.	Pequena amostra, ausência de cegamento, sem pareamento adequado. Resultados consistentes e aplicáveis, mas com precisão limitada.
Mandl et al. (2007)	6/9 - Moderada	Moderada	Boa representatividade e uso de controles apropriados, mas ausência de pareamento por sexo e falta de acompanhamento reduzem a pontuação.	Estudo bem conduzido, com métodos válidos e coerentes, mas com limitações em controle de fatores de confusão e tamanho amostral reduzido.
Mandl, T. et al. (2001)	7/9 - Boa	Moderada	Amostra bem definida, métodos adequados e desfecho avaliado com instrumentos válidos. Perdeu pontos por ausência de pareamento por sexo e por ser transversal.	Desenho transversal, amostra pequena, mas medidas diretas e consistentes. Baixo risco de viés de publicação e boa aplicabilidade dos desfechos.

Estudo	Pontuação NOS / Qualidade	Qualidade e de evidência GRADE	Justificativa principal NOS	Justificativa principal GRADE
Mandl et al. (2008)	5/9 - Moderada	Moderada	Amostra representativa, controles bem selecionados, critérios diagnósticos válidos e instrumentos validados; sem acompanhamento e com limitações no controle de perdas e outros fatores de confusão.	Bem conduzido para desenho transversal, mas com limitações metodológicas (viés de aferição, amostra reduzida e ausência de cegamento). Resultados aplicáveis, consistentes e com baixa suspeita de viés de publicação.
Mandl et al. (2010)	7/9 - Boa	Moderada	Boa seleção da coorte e dos controles, instrumentos válidos, acompanhamento suficiente; perde pontos por falta de análise multivariada e informações sobre perdas no seguimento.	Rebaixada por risco de viés (sem cegamento) e imprecisão (tamanho amostral pequeno); consistência e aplicabilidade foram adequadas.
Mori, K. et al. (2005)	8/9 - Boa	Moderada	Coorte bem definida, critérios diagnósticos claros, avaliações clínicas e complementares robustas. Perde ponto apenas por controle parcial de confundidores.	Estudo observacional com desenho adequado, mas com limitações estatísticas e ausência de grupo controle que impedem classificação como alta evidência.
Mukai et al. (2016)	5/9 - Moderada	Baixa	Boa confirmação da exposição e avaliação de desfechos; falta de controle de confusão.	Estudo retrospectivo, pequeno n, sem generalização clara nem controle de viés.
Newton et al. (2012)	7/9 - Boa	Moderada	Amostra representativa, pareamento adequado, instrumentos validados; limitação principal: natureza transversal e perda de dados.	Validade interna razoável com instrumentos confiáveis e análise ajustada; limitações relacionadas ao autorrelato e à ausência de acompanhamento longitudinal.

Estudo	Pontuação NOS / Qualidade	Qualidade e de evidência GRADE	Justificativa principal NOS	Justificativa principal GRADE
Ng et al. (2012)	5/9 - Moderada	Moderada	Boa seleção da amostra e controles pareados; pontuação reduzida devido à natureza transversal e falta de ajustes multivariados.	Métodos objetivos e aplicabilidade direta, mas limitações metodológicas e amostrais afetam a confiança geral.
Niemelä et al. (2003)	8/9 - Boa	Alta	Seleção adequada dos grupos, pareamento por idade e sexo, uso de testes validados; penalizado apenas por não ter acompanhamento.	Estudo bem conduzido, métodos robustos, resultados consistentes e diretamente aplicáveis, sem sinais de viés relevante.
Sène et al. (2013)	6/9 - Moderada	Moderada	Seleção adequada e diagnóstico confirmado; pontuação reduzida devido à falta de acompanhamento.	Boa aplicabilidade, mas limitações metodológicas (ex: ausência de cegamento, biópsia parcial).
Sivadasan et al. (2017)	7/9 - Boa	Moderada	Boa representatividade clínica e definição de exposição/desfecho; ausência de grupo controle e controle limitado de fatores de confusão.	Risco de viés moderado por ausência de cegamento e controle; imprecisão por tamanho amostral reduzido em subgrupos; demais domínios com boa qualidade.
Teixeira et al. (2013)	6/9 - Moderada	Baixa	Seleção adequada e confirmação da exposição; carece de acompanhamento e controle formal multivariado.	Estudo observacional retrospectivo, com limitações de precisão e controle de viés; boa aplicabilidade, mas fraca robustez da evidência.

Estudo	Pontuação NOS / Qualidade	Qualidade e de evidência GRADE	Justificativa principal NOS	Justificativa principal GRADE
Tumiati et al. (2000)	6/9 - Moderada	Baixa	Amostra pareada, avaliação adequada do desfecho, mas sem acompanhamento nem ajuste para fatores de confusão adicionais.	Amostra reduzida, critérios diagnósticos não especificados, ausência de cegamento e possíveis fatores de confusão não controlados.

TABELA 2 : Características dos artigos

Autor (Ano)	Local do Estudo	Desenho do Estudo	Ferramenta Diagnóstica – SS	Ferramenta Diagnóstica – Disautonomia	Total, n	pSS, n	Controles, n	Homens, %	Idade Média	Desvio Padrão (idade)	Desfechos	Avaliação de Exposição/Desfecho	Cegamento	Controles de Fatores de Conclusão	Seguimento	Risco Global de Viés (COCHRANE)
Barendregt, P. J. et al. (2001)	Ambulatório de reumatologia	Transversal	Critérios europeus pSS (biópsia, sialografia, sorologia)	Testes cardiovasculares (desafio ortostático, Valsalva, pupilografia)	39	39	0	2,5	49	N/A	Distúrbios subclínicos (15%) Exame neurológico (18%) Exame sensorial quantificado (50%) Sinais Neurofisiológicos (23%)	Disautonomia avaliada por testes cardiovasculares padronizados	Não Reportado	Análises compararam subgrupos, sem ajuste estatístico para confundidores	N/A	Moderado
Barendregt, P. J. et al. (2002)	Departamento hospitalar de reumatologia	Caso-controle	Critérios europeus para pSS	Análise espectral de HRV / PA repouso / inclinação)	73	43	30	2,3	52	14.1	FC e PAS médias mais altas; valores menores do módulo entre PAS e IBI	Análise espectral validada para função autonômica	Não Reportado	Ajuste consistente para idade	N/A	Moderado
Brunetta, E. et al. (2019)	Centro Humanitas Clinical and Research - Itália	Caso-controle	Critérios 2002 AECG	COMPASS 31, análise espectral HRV, sensibilidade barorreflexa, MSNA	33	17	16	5,9	57,2	13,7	COMPASS 31 significativamente maior no grupo pSS vs. controles	Instrumentos validados amplamente usados em pesquisa autonômica	Não Reportado	Pareamento por idade e sexo no desenho	N/A	Moderado
Cai, F. Z. et al. (2008)	Clínica de reumatologia (não específica)	Transversal	Critérios AECG 2002	COMPASS, 5 testes de reflexo cardiovascular, análise HRV	52	27	25	0	40	N/A	COMPASS elevado em pSS (34,2 vs 15,3)	Medidas validadas utilizadas	Não Reportado	Pareamento, controle medicamentoso e métodos estatísticos (ANOVA, análise multivariada)	N/A	Moderado

Autor (Ano)	Local do Estudo	Desenho do Estudo	Ferramenta Diagnóstica – SS	Ferramenta Diagnóstica – Disautonomia	Total, n	pSS, n	Controles, n	Homens, %	Idade Média	Desvio Padrão (idade)	Desfechos	Avaliação de Exposição/Desfecho	Cegamento	Controles de Fatores de Conclusão	Seguimento	Risco Global de Viés (COCHRANE)
Denigli, A. & Meh, D. (1994)	Não especificado (pacientes encaminhados)	Transversal	Critérios modificados da Califórnia	SSR, SuCV, HRV, outros testes autonômicos	6	6	0	0	55,8	N/A	Testes autonômicos anormais e respostas reduzidas a estímulos	métodos neurofisiológicos e testes sensoriais quantitativos padronizados		Considerados no desenho por meio de critérios de exclusão; sem análise multivariada	N/A	Alto
Fernández-Eulate, G. et al. (2023)	Hospital Pitié-Salpêtrière, Paris	Coorte retrospectiva	Critérios ACR-EULAR 2016	Sintomas clínicos (constipação, taquicardia, urgência urinária)	6 pacientes (CANVAS + suspeita/diagnóstico prévio de pSS).	6 pacientes (4 confirmaram pSS pelos critérios).	0	0	61	N/A	Constipação, taquicardia e disfagia em 2/6 pacientes	Exame clínico com sintomas registrados retrospectivamente; RFC1 confirmados por testes moleculares	Não Reportado	Discussão narrativa de confundidores, sem controle analítico	6,5 anos (média)	Moderado
Goodman, B. P. et al. (2017)	Clínica de distúrbios autonômicos	Série de casos	Diagnóstico por reumatologista	Testes autonômicos reflexos (respiração profunda, Valsalva, tilt-table)	13	13	0	15,4	39	N/A	100% com intolerância ortostática; sintomas GI e geniturinários em 11/13 e 9/13	Feito por meio de testes objetivos e validados de função autonômica.	Não Reportado	Não descrito método para controle de fatores de confusão.	N/A	Moderado
Imrich, R. et al. (2015)	Protocolos NIH	Transversal	Critérios AECG	QSART, teste edrofônio, HRV, tilt, barorreflexo	34	21	13	8	44.2	N/A	Suor reduzido (19%), esvaziamento gástrico alterado (20%)	Ferramentas padronizadas e validadas	Não Reportado	Condições padronizadas de teste, sem ajuste estatístico	N/A	Moderado

Autor (Ano)	Local do Estudo	Desenho do Estudo	Ferramenta Diagnóstica – SS	Ferramenta Diagnóstica– Disautonomia	Total, n	pSS, n	Controles, n	Homens, %	Idade Média	Desvio Padrão (idade)	Desfechos	Avaliação de Exposição/Desfecho	Cegamento	Controles de Fatores de Conclusão	Seguimento	Risco Global de Viés (COCHRANE)
Kam et al. (2021)	Registros Hospitalares (1993-2013)	Coorte retrospectiva	Critérios ACR/EULAR 2016 (escore ≥4)	Diagnóstico clínico indefinido (apenas 1 caso identificado)	102	102	0	5,9	49.3	11,8	ANA positivo em 92%; disfunção autonômica GI (3%) e cardiovascular	Nenhuma ferramenta validada para disautonomia relatada	Não Reportado	Nenhum método para controle de confundidores além de testes estatísticos simples	9 anos (média)	Alto
Koh et al. (2016)	Coreia (coorte KISS)	Coorte prospectiva	AECG 2002 e/ou ACR 2012	Análise HRV (SDNN <30ms [<50a] ou <20ms [≥50a]) + ESSDAI/ESSPRI	308	154	154	0	55	N/A	DA em 35,7% via HRV; redução da atividade parassimpática	Avaliação objetiva com métricas HRV validadas (SDNN, RMSSD, LF/HF) usando SA-3000P	Não Reportado	Controle por desenho do estudo (critérios de exclusão rigorosos e pareamento)	N/A	Moderado
Kovács et al. (2004)	Hungria (Univ. de Szeged)	Caso-controle	Crítérios AECG 2002	Testes reflexos cardiovasculares (Ewing), HRV/BPV, Sensibilidade barorreflexa (BRS)	78*	39	39	5,1	53	N/A	Disfunção parassimpática em 100% dos pacientes com pSS	Testes reflexos cardiovasculares padronizados; métodos fisiológicos validados	Não Reportado	Exclusão (DM, idade >75, medicações, doenças cardíacas); pareamento (idade/sexo); análise de correlação	N/A	Moderado
Kovács, L. et al. (2003)	Departamento de reumatologia, Universidade de Szeged, Hungary	Transversal	Crítérios AECG	Cintilografia de esvaziamento gástrico, urodinâmica, questionários estruturados	58	51	7	5,9	53	N/A	Disfunção autonômica em 85% vs. 18% dos controles (p<0,0001)	Métodos usados padronizados e validados (ex. cintilografia e urodinâmica)	Não Reportado	Controle por exclusão; sem ajuste multivariado formal	N/A	Moderado

Autor (Ano)	Local do Estudo	Desenho do Estudo	Ferramenta Diagnóstica – SS	Ferramenta Diagnóstica – Disautonomia	Total, n	pSS, n	Controles, n	Homens, %	Idade Média	Desvio Padrão (idade)	Desfechos	Avaliação de Exposição/Desfecho	Cegamento	Controles de Fatores de Conclusão	Seguimento	Risco Global de Viés (COCHRANE)
Mandl et al. (1997)	Suécia (Hospital Universitário Malmö)	Transversal	Critérios Copenhague + Europeus	Respiração profunda (E/I), tilt-table test (AI, BI, resposta PA)	75	19	56	0	45	N/A	Alterações no índice E/I e na PA sistólica em repouso	Testes fisiológicos validados para função autonômica	Não reportado	Idade considerada; excluídos possíveis confundidores farmacológicos; sem ajuste para duração da doença	N/A	Moderado
Mandl et al. (2007)	Suécia (Hospital Universitário Malmö)	Caso-controle	Critérios AECC 2002	E/I ratio (respiração profunda), PA ortostática, escore VAC (Laser Doppler)	420	46	374 = 56 (E/I) + 238 (BP) + 80 (VAC)	6,5	55	N/A	E/I alterado em 4% dos pacientes	Testes fisiológicos objetivos com protocolos padronizados	Não reportado	Sem ajuste multivariado para sexo, duração da doença, sorologia etc.	N/A	Moderado
Mandl et al. (2010)	Não especificado nos excertos (presumir Suécia).	Coorte prospectiva	SS primário. Critérios não especificados.	Testes reflexos autonômicos objetivos (ARTs) e domínios ASP. Lowest diastolic and systolic blood pressure (ISBP ratio and IDBP ratio). Avaliados na linha de base e acompanhamento.	574	27	56/80/238/200	7	45	N/A	Redução significativa no índice E/I e parâmetros cardiovasculares	Disautonomia avaliada por ARTs validados + questionário ASP (validado inglês/sueco)	Não reportado	Comparações de subgrupos realizadas; uso de escores padronizados	5 anos (ART) e 4 anos (ASP)	Moderado

Autor (Ano)	Local do Estudo	Desenho do Estudo	Ferramenta Diagnóstica – SS	Ferramenta Diagnóstica– Disautonomia	Total, n	pSS, n	Controles, n	Homens, %	Idade Média	Desvio Padrão (idade)	Desfechos	Avaliação de Exposição/Desfecho	Cegamento	Controles de Fatores de Conclusão	Seguimento	Risco Global de Viés (COCHRANE)
Mandl, T. et al. (2001)	Clínicas de reumatologia	Caso-controle	Crítérios europeus de 1993	Tilt test, teste da mão fria, respostas cardiovasculares	60	30	30	1	48	N/A	Índice vasoconstritor (VAC) aumentado e E/I reduzido	testes fisiológicos objetivos e padronizados de função autonômica simpática	Não reportado	Pareamento, mas sem ajuste estatístico adicional	N/A	Moderado
Mandl, T. et al. (2008)	Hospital Universitário de Malmö, Suécia	Transversal	Crítérios AECC 2002	Questionário ASP, testes autonômicos (respiração profunda, ortostático, fluxo sanguíneo cutâneo)	238	38	200	7,9	56	N/A	Perfil de Sintomas Autonômicos (ASP) positivo em 45%	Baseado em sintomas subjetivos (ASP) e testes objetivos	Não reportado	Padronização de escores ASP por idade, sexo, altura e peso	N/A	Moderado
Mori, K. et al. (2005)	Japão (centro neurológico de referência)	Coorte retrospectiva	Crítérios europeus de 1993	Tilt test, testes de função autonômica (sudomotor, HRV)	92	92	0	16	54,7	N/A	Neuropatia autonômica pura em 4% (3/70); várias outras neuropatias descritas	Neuropatia sensitiva atáxica (n = 36) Neuropatia sensitiva dolorosa sem ataxia (n = 18) Mononeuropatia múltipla (n = 11) Neuropatia craniana múltipla (n = 5) – Afeta principalmente nervos cranianos. Neuropatia do trigêmeo (n = 15) Neuropatia autonômica (n = 3) Radiculoneuropatia (n = 4)	Não reportado	Não descrito método para controle de fatores de confusão.	N/A	Moderado

Autor (Ano)	Local do Estudo	Desenho do Estudo	Ferramenta Diagnóstica – SS	Ferramenta Diagnóstica – Disautonomia	Total, n	pSS, n	Controles, n	Homens, %	Idade Média	Desvio Padrão (idade)	Desfechos	Avaliação de Exposição/Desfecho	Cegamento	Controles de Fatores de Conclusão	Seguimento	Risco Global de Viés (COCHRANE)
Mukaino et al. (2016)	Japão	Transversal	AECG e/ou critério do Ministério da Saúde japoneses	Sintomas clínicos + testes autonômicos (Schellong, CV R-R, cintilografia MIBG, resposta pupilar)	78 (Estudo 1), 83 (Estudo 2)	39 (Study 1), 10 (Study 2)	39 (HC Study 1), 73 (HC Study 2), 34 (OND)	5.1 (Study 1), 20 (Study 2)	58.4 (Study 1), 52.6 (Study 2)	11.8 (Study 1), 21.7 (Study 2)	Disfunção autonômica em 23% dos pacientes	Sintomas clínicos + testes de função autonômica	Não reportado	Nenhum declarado explicitamente	N/A	Moderado
Newton, J. L. et al. (2012)	Reino Unido (registro multicêntrico de SS primária)	Transversal	Critérios AECG	Escore COMPASS >32,5 (questionário validado)	634	317	317	5	59,9	N/A	Disfunção autonômica em 54,6% dos pacientes com pSS	COMPASS utilizado como ferramenta validada para sintomas autonômicos	Não reportado	Regressão múltipla stepwise e logística para preditores independentes	N/A	Moderado
Ng, W-F. et al. (2012)	Reino Unido (registro unicêntrico SS primária)	Transversal	Critérios AECG	Testes autonômicos cardiovasculares (Valsalva, HRV, desafio ortostático)	42	21	21	0	59	18	Disfunção autonômica cardiovascular detectada	Avaliação objetiva com testes autonômicos validados	Não reportado	Pareamento por idade e sexo	N/A	Moderado
Niemelä et al. (2003)	Finlândia (Hosp. Univ. Oulu)	Caso-controle	Critérios europeus (EULAR)	Testes reflexos cardiovasculares (Valsalva, E/I, 30/15), BRS, HRV de 24h	60	30	30	0	52	11	Sem evidência de disfunção autonômica cardiovascular	Métodos padronizados com valores de referência populacionais	Não reportado	Controle por pareamento e análise de subgrupos	N/A	Baixo
Sène, D. et al. (2013)	Departamentos de clínica médica, Paris	Coorte prospectiva	Critérios AECG	Questionário dedicado, testes neurofisiológicos (SSR, LEP, QST)	240	140	100	7	55,3	13,1	100% com sintomas autonômicos	Testes validados (LEP, QST, SSR) e histologia (IENFD)	Não reportado	Controle por critérios de inclusão/exclusão e análises	N/A	Moderado

(terciário)

estatísticas ajustadas

Autor (Ano)	Local do Estudo	Desenho do Estudo	Ferramenta Diagnóstica – SS	Ferramenta Diagnóstica – Disautonomia	Total, n	pSS, n	Controles, n	Homens, %	Idade Média	Desvio Padrão (idade)	Desfechos	Avaliação de Exposição/Desfecho	Cegamento	Controles de Fatores de Conclusão	Seguimento	Risco Global de Viés (COCHRANE)
Sivadasan et al. (2017)	Índia (CMC Vellore)	Coorte retrospectiva	AECG 2002 ou ACR 2012	Sintomas clínicos + ausência de SSR (50% dos pacientes)	54	54	0	31,5	49,28	14,07	Disfunção autonômica em 64,8% (35/54)	Baseado em sinais clínicos e domínios autonômicos afetados	Não reportado	Regressão logística multivariada para preditores de resposta ruim	13,8 meses (média)	Moderado
Teixeira, F. et al. (2013)	Centro único (não especificado)	Caso-controle	Critérios AECG 2002	Exame neurológico, estudos de condução nervosa, QST	93	93	0	3	41,2	18,4	Neuropatia autonômica em 1 de 26 pacientes	Desfechos avaliados pela escala validada MOHS	Não reportado	Testes estatísticos simples usados; sem controle multivariado	N/A	Moderado
Tumiati et al. (2000)	Não especificado	Caso-controle	Critérios estabelecidos (não especificados)	Análise espectral HRV (LF, HF, SDNN, RMSSD) + tilt test	46	16	30	5,6	42	11	Disfunção autonômica em 54% (14/26) dos pacientes	HRV é método validado e padronizado para avaliação autonômica	Não reportado	Pareamento por idade e sexo	N/A	Moderado