



## SISTEMA NERVOSO E DOENÇAS AUTOIMUNES: UMA REVISÃO

Nervous system and autoimmune diseases: a review

Joelson Germano Crispim<sup>1#</sup>, Celina Cavalcante Muniz<sup>2</sup>, Ykaro Gabriel Menezes Bezerra<sup>3</sup>, Vanessa Emanuelle Pereira Santos<sup>4</sup>, Vanessa Ribeiro Leite Celestino<sup>5</sup>, Ariane Silva Vital de Souza<sup>6</sup>, Elton Junior Siqueira Gama<sup>7</sup>, Bruna Rafaelle Bernardo da Silva<sup>8</sup>, Camilla de Andrade Tenorio Cavalcanti<sup>9</sup>, Moacyr Jesus Barreto de Melo Rêgo<sup>10</sup>, Michelly Cristiny Pereira<sup>10</sup>, Maira Galdino da Rocha Pitta<sup>10</sup>, Michelle Melgarejo da Rosa<sup>10</sup>.

**RESUMO:** O sistema nervoso autônomo (SNA) atua na liberação de respostas inflamatórias agudas e crônicas, por meio de mecanismos de resposta distintos. Na presente revisão, exploraremos os principais mecanismos de regulação do sistema nervoso, central e periférico, associados aos processos inflamatórios e os seus mecanismos de resposta às doenças autoimunes. O sistema nervoso simpático (SNS) exerce um papel significativo na regulação da mobilização de linfócitos na corrente sanguínea. Esse controle é efetuado por meio da interação direta das catecolaminas com o  $\beta 2AR$ , receptor beta-adrenérgico, presente na superfície dos linfócitos, evidenciando a interconexão entre o sistema imunológico e o SNA. As células imunológicas desempenham um papel na síntese e liberação de substâncias tradicionalmente designadas como neurotransmissores e neuromoduladores, incluindo acetilcolina, dopamina e outras catecolaminas, desempenhando funções importantes na regulação imunológica local e em circuitos neuroimunomodulatórios mais complexos. Os avanços recentes na pesquisa sobre a comunicação neuro-imunológica ressaltam a necessidade de investigações adicionais sobre essas interações para identificar potenciais alvos terapêuticos a patologias auto-imunes que ainda apresentam desfecho clínico insatisfatório.

**Palavras-chave:** citocinas, inflamação, noradrenalina

## Abstract

The autonomic nervous system (ANS) mediates the release of acute and chronic inflammatory responses through distinct response mechanisms. In this review, we will explore the main regulatory mechanisms of the central and peripheral nervous systems associated with inflammatory processes and their responses to autoimmune diseases. The sympathetic nervous system (SNS) plays a significant role in regulating the mobilization of lymphocytes in the bloodstream. This control is exerted through the direct interaction of catecholamines with  $\beta 2AR$ , the beta-adrenergic receptor, found on the surface of lymphocytes, highlighting the interconnection between the immune system and the ANS. Immune cells play a role in the synthesis and release of substances traditionally designated as neurotransmitters and neuromodulators, including acetylcholine, dopamine, and other catecholamines, performing important functions in local immune regulation and in more complex neuroimmunomodulatory circuits. Recent advances in research on neuroimmune communication underscore the need for additional investigations into these interactions to identify potential therapeutic targets for autoimmune pathologies that still present unsatisfactory clinical outcomes.

Keywords: cytokines, inflammation, noradrenaline

1 Pós-Doutorando do Programa de Pós-graduação em Inovação Terapêutica (PPGIT) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Av. Prof. Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária, Recife – PE CEP: 50670-901. E-mail: joelson.crispim@ufpe.br

2 Mestranda em Inovação Terapêutica (PPGIT/UFPE)

3 Graduando em Farmácia na UFPE

4 Pós-Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Genética e Biologia Molecular da UFPE

5 Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Fisiologia e Bioquímica da UFPE.

6. Graduada em Biomedicina na UFPE

7. Médico vinculado ao Programa Médicos pelo Brasil

8. Graduanda em Psicologia na UNIBRA

9. Doutoranda do programa de Pós-graduação em Biociência Animal da Universidade Federal Rural de Pernambuco.

10. Docente adjunto(a) da UFPE.


## INTRODUÇÃO

As doenças autoimunes (DAs) são acarretadas por uma sucessão de eventos imunológicos estimulados por fatores ambientais associados à predisposição genética do indivíduo<sup>1</sup>. Um estudo de coorte populacional mostrou que nos últimos anos houve aumento da incidência das DAs<sup>2</sup>. Dentre os fatores ambientais ressaltam-se as infecções por microrganismos, microbioma e trauma tecidual<sup>1</sup>, além das disparidades socioeconômicas, sazonais e regionais<sup>2</sup>. As DAs mais comuns são diabetes tipo I, artrite reumatóide, psoríase e esclerose múltipla e afetam aproximadamente uma em cada dez indivíduos, principalmente mulheres<sup>2</sup>.

Em indivíduos saudáveis há uma seleção e deleção de linfócitos com potencial de autorreatividade na medula tímica<sup>1</sup>. No entanto, é possível que uma pequena quantidade de células autorreativas escapem desses mecanismos de deleção, amadureçam e entrem em regiões periféricas, sistema imunológico localizado fora dos órgãos linfoides centrais do organismo<sup>3</sup>. As DAs acarretam falhas nos mecanismos de tolerância central produzidas pelo timo e medula óssea, gerando linfócitos T e/ou B autorreativos na periferia do corpo<sup>3</sup>. Adicionalmente, há falha nas células T regulatórias e na manutenção da homeostase, por meio da produção de citocinas, quimiocinas e seus receptores<sup>1</sup>.

As manifestações clínicas das DAs variam desde leves alterações de exames laboratoriais, que podem passar despercebidas, até a falência aguda de órgãos vitais, podendo ser órgãos específicos ou não-órgão-específicos<sup>4,5</sup>. A variedade de manifestações das DAs se deve às interações moleculares entre autoantígenos e autoanticorpos. Os autoanticorpos interagem com receptores de superfície celular através de determinados sítios moleculares ou da formação de complexos imunes, alterando funções celulares e processos fisiológicos, como por exemplo processos inflamatórios<sup>5</sup>.

O sistema nervoso autônomo (SNA) atua na liberação de respostas inflamatórias agudas e crônicas, por meio de mecanismos de resposta distintos<sup>6,7,8</sup>. Na fase aguda da inflamação ocorre uma hiperativação imunológica, em contrapartida, na fase crônica da doença é observado o estado imunossupressor. A manutenção da homeostase consiste no equilíbrio entre os sistemas regulatórios, assim, o predomínio de um sistema pode resultar em uma patologia, como por exemplo, doenças autoimunes crônicas<sup>9,10</sup>. Diante dessas premissas, na presente revisão, exploraremos os principais mecanismos de regulação do sistema nervoso, central e



periférico, associados aos processos inflamatórios e os seus mecanismos de resposta às doenças autoimunes.


## MÉTODOS

Para a elaboração desta revisão narrativa, foram considerados artigos científicos publicados nas bases de dados MEDLINE/PubMed (*National Library of Medicine*), Scielo (*Scientific Electronic Library Online*) e EMBASE. Foram selecionados os seguintes descritores em inglês: 'Autoimmune Diseases', 'systemic lupus erythematosus', 'multiple sclerosis', 'Rheumatoid Arthritis', 'Autoantibodies' e 'Nervous System'. Os operadores booleanos variaram de acordo com as regras de cada base de dados. Foram incluídos estudos *in vivo* e *in vitro*, publicados até janeiro de 2024, que atendessem ao objetivo definido.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### *Alterações no Sistema Nervoso Central e Periférico ocasionadas por processos inflamatórios*

A imunidade adaptativa pode ser considerada um segmento especializado do sistema imunológico capaz de adquirir memória imunológica ao longo do tempo. Os linfócitos B e T são as células primárias envolvidas nesse processo. O sistema nervoso simpático (SNS) exerce um papel significativo na regulação da mobilização de linfócitos na corrente sanguínea. Esse controle é efetuado por meio da interação direta das catecolaminas com o  $\beta 2AR$ , receptor beta-adrenérgico, presente na superfície dos linfócitos, evidenciando a interconexão entre o sistema imunológico e o SNA<sup>11</sup>. Além disso,  $\beta 2AR$  é expresso de forma seletiva em células T virgens, CD4<sup>+</sup> T helper (Th)1 e células T reguladoras (Tregs)<sup>12,13</sup>. As implicações dos receptores  $\beta 2AR$  em células B ainda não foram bem descritas, no entanto, sabe-se que a ativação do  $\beta 2AR$  regula positivamente a expressão de B7-2, já induzidos pelo BCR, em células B. Este aumento ocorre, potencialmente, por meio de mecanismos dependentes de proteína tirosina quinase e proteína quinase A<sup>14,15</sup>.




As fibras pós-ganglionares e os linfócitos são capazes de liberar noradrenalina NA e acetilcolina, viabilizando a regulação autócrina e parácrina das respostas imunológicas. A NA mediada por  $\beta 2AR$ , atua como agente inibitório no sistema imunológico. Este efeito se manifesta através de vários mecanismos, incluindo a diminuição da proliferação de linfócitos, a redução na secreção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-2, IL-12, IFN-gama e TNF-alfa, a atenuação da quimiotaxia e atividade de células NK e linfócitos T, e a inibição da produção de anticorpos por células B. Adicionalmente, a NA promove a expressão de citocinas com propriedades anti-inflamatórias, tais como IL-4, IL-5 e IL-10<sup>16,17</sup>. Este sistema complexo reflete a interação entre o sistema nervoso e imunológico, destacando a importância de compreender esses mecanismos para avançar no entendimento fisiopatológico e nas abordagens terapêuticas.

As citocinas presentes no Sistema Nervoso Periférico (SNP) têm um impacto importante na regulação da atividade cerebral e na função dos neurônios. Elas conseguem alcançar o cérebro através de diferentes rotas e, uma vez lá, afetam o funcionamento cerebral por meio de diversos processos. Essas citocinas têm a capacidade de estimular diretamente células do sistema nervoso central (SNC), como microglia, astrócitos e neurônios, o que pode desencadear a produção adicional de citocinas. O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) é estimulado, desencadeando a liberação de fator liberador de corticotropina e hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e o cortisol, que exerce influência sobre uma variedade de processos fisiológicos no SNC<sup>18</sup>.

Danos ao cérebro podem ser desencadeados por inflamações originadas em outras regiões do organismo. Células como microglias e astrócitos podem sofrer alterações e causar inflamação no cérebro ao receberem sinais de que há inflamação em outras partes do corpo<sup>19</sup>. Süß et al.<sup>20</sup> observaram células mielóides em camundongos, os autores constataram aumento significativo na ativação das microglias caracterizada pela perda de marcadores que indicam equilíbrio celular, e pela aquisição de outros marcadores associados à inflamação, sendo esta resposta suprimida de maneira eficaz pela inibição do fator de necrose tumoral (TNF) periférico.

A modulação imunológica por meio do nervo vago é um dos principais mecanismos de resposta do sistema nervoso. Este nervo é essencial na regulação da produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF, através de vias neurais<sup>21</sup>. Esse efeito é mediado pelo nervo esplênico, o qual ativa diretamente os receptores  $\beta 2AR$  nas células TCD4+ localizadas no baço, que



expressam colina acetiltransferase. Essas células T, ao serem estimuladas, são capazes de inibir a produção de citocinas em outras células do sistema imunológico, transmitindo sinais colinérgicos através do receptor nicotínico de acetilcolina  $\alpha 7$ <sup>16,22</sup>.


A compreensão da regulação cerebral na redução da inflamação crônica em todo o corpo através do SNA ainda não foi elucidada. Entretanto, há evidências da associação entre a estimulação de regiões específicas do cérebro, como o córtex parietal e o *locus coeruleus*, com a regressão da artrite reumatoide em modelos animais. Este efeito foi associado a mediação de sinais nervosos simpáticos direcionados às articulações afetadas, resultando na atenuação da inflamação e dos sintomas da doença<sup>23,24</sup>.

#### *Resposta do sistema nervoso as doenças autoimunes*

A interação entre neurônios e células imunológicas é crucial para a manutenção da homeostase e, conseqüentemente, para a sobrevivência das espécies. Além disso, as células imunológicas desempenham um papel na síntese e liberação de substâncias tradicionalmente designadas como neurotransmissores e neuromoduladores, incluindo acetilcolina, dopamina e outras catecolaminas, desempenhando funções importantes na regulação imunológica local e em circuitos neuro imunomodulatórios mais complexos<sup>16,21,25</sup>.

O SNA e o sistema imunológico comunicam-se por meio de dois mecanismos principais: a inervação direta dos tecidos linfóides, no qual o SNS eferente contém fibras noradrenérgicas pós-ganglionares que liberam NA nos órgãos linfóides primários e secundários; e a ação indireta, que consiste na liberação de NA na circulação sanguínea pela medula adrenal, estimulada pelo SNS e na produção de esteróides pelo eixo HPA, ativado pela resposta do sistema nervoso<sup>16,17</sup>. DAs como Artrite Reumatoide (AR), Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e Esclerose Sistêmica (ES) podem apresentar disfunção do SNA, a qual está mutuamente relacionada ao aumento da inflamação e do risco cardiovascular<sup>26</sup>.

Em indivíduos diagnosticados com AR, um desequilíbrio na estimulação do sistema nervoso parassimpático pode resultar na liberação e ligação de acetilcolina a receptores  $\alpha 7nAChR$  defeituosos em macrófagos esplênicos e sinoviócitos com características semelhantes a fibroblastos nas articulações. Esse fenômeno conduz a uma liberação



descontrolada de citocinas pró-inflamatórias, como TNF, IL-1 e IL-6, desencadeando uma inflamação crônica autossustentável em órgãos-alvo, como lesões articulares e ósseas, além de contribuir para a aceleração da aterosclerose<sup>27</sup>.


A AR pode influenciar o SNC e SNP, sendo o comprometimento do SNC ocasionado por mielopatia cervical subsequente à subluxação atlantoaxial. Este acometimento atlantoaxial ocorre entre 43 e 86% dos casos de AR<sup>28</sup>. Pacientes com AR que apresentam sintomas no relacionados ao SNC ressaltam a possibilidade de uma predisposição genética associada com doenças neurológicas ou psiquiátricas, especialmente as envolvendo degeneração cerebral<sup>29</sup>.

Estudos genéticos identificaram variações no DNA, conhecidas como polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs), associadas tanto à AR quanto à demência frontotemporal (DFT). Esses polimorfismos estão localizados na região do antígeno leucocitário humano (HLA) no cromossomo 6, contendo genes cruciais para apresentação de antígenos e função imunológica, no SNP e SNC<sup>30</sup>. A inflamação periférica crônica é sinalizada para o SNC por meio de vias neurais diretas. Citocinas pró-inflamatórias, como IL-1b, IL-6 e IL-17, estão presentes em vias aferentes de nociceptores periféricos, assim, o SNC pode exercer efeitos significativos na gravidade e progressão da AR, através da influência do SNA<sup>31,32</sup>.

A disfunção do SNA também é caracterizada por redução da função parassimpática<sup>33</sup>. Na ES a diminuição do SNA tem início nos estágios iniciais da doença, correlacionando-se com o envolvimento fibrótico do órgão, especialmente do coração, que variam conforme os subgrupos da doença. Observa-se que formas mais fibróticas, como a ES cutânea difusa, apresentam maior comprometimento do SNA, enquanto pacientes na fase pré-clínica exibem semelhanças com indivíduos saudáveis<sup>34,35,36</sup>.

O LES, está entre as DAs mais prevalentes, apresenta um quadro inflamatório crônico com envolvimento multissistêmico. Assim como em outras DAs, o LES desencadeia a ativação anormal de células T, células B e células apresentadoras de antígenos, resultando em uma resposta imune autorreativa caracterizada pela produção de autoanticorpos e deposição de imunocomplexos, além de inflamação nos locais afetados<sup>37,38,39</sup>.

As manifestações de atividade inflamatória no sistema nervoso em pacientes com LES, conhecidos como o lúpus neuropsiquiátrico (*Neuropsychiatric lúpus* - NPSLE), podendo ocorrer em mais de 50% dos casos de LES, no entanto, devido a complexidade dos sintomas os dados referentes ao do NPSLE não são bem estabelecidos, variando de 6% a 93%<sup>40,41, 42</sup>.



Sendo este acometimento a segunda causa de morbidade e mortalidade mais frequente em pacientes com LES cabe salientar que o NPSLE pode afetar o SNC e o SNP<sup>43</sup>.


No NPSLE, citocinas podem romper a barreira hematoencefálica (BHE), permitindo a passagem de autoanticorpos para o SNC. A deposição desses autoanticorpos acarreta neurotoxicidade, neurodegeneração e ativação das células gliais. As células gliais, por sua vez, elevam a produção excessiva de citocinas enriquecendo o ambiente do SNC, o que pode levar a anormalidades comportamentais, como disfunções cognitivas, convulsões, psicose, transtornos de humor, entre outros<sup>44</sup>.


## CONSIDERAÇÕES FINAIS


A interação entre o sistema nervoso, central e periférico, com o sistema imune é responsável por diversos mecanismos de regulação da resposta imunológica e na fisiopatologia de diversas doenças. Essa interconexão desempenha um papel direto na modulação da resposta imune, bem como no comprometimento do sistema nervoso central e periférico. Os avanços recentes na pesquisa sobre a comunicação neuro-imunológica ressaltam a necessidade de investigações adicionais sobre essas interações para identificar potenciais alvos terapêuticos a patologias auto-imunes que ainda apresentam desfecho clínico insatisfatório.


## REFERÊNCIAS

1. WANG, Lifeng; WANG, Fu-Sheng; GERSHWIN, M. Eric. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. **Journal of internal medicine**, v. 278, n. 4, p. 369-395, 2015.
2. CONRAD, Nathalie et al. Incidence, prevalence, and co-occurrence of autoimmune disorders over time and by age, sex, and socioeconomic status: a population-based cohort study of 22 million individuals in the UK. **The Lancet**, v. 401, n. 10391, p. 1878-1890, 2023.

- 
3. SALINAS, Gabriela Franco et al. The role of B lymphocytes in the progression from autoimmunity to autoimmune disease. **Clinical immunology**, v. 146, n. 1, p. 34-45, 2013.
  4. DAVIDSON, Anne; DIAMOND, Betty. Autoimmune diseases. **New England Journal of Medicine**, v. 345, n. 5, p. 340-350, 2001.
  5. PISETSKY, David S. Pathogenesis of autoimmune disease. **Nature Reviews Nephrology**, p. 1-16, 2023.
  6. SANVICTORES, Terrence; TADI, Prasanna. Neuroanatomy, autonomic nervous system visceral afferent fibers and pain. In: **StatPearls** [Internet]. StatPearls Publishing, 2021.
  7. KOOPMAN, F. A. et al. Balancing the autonomic nervous system to reduce inflammation in rheumatoid arthritis. **Journal of internal medicine**, v. 282, n. 1, p. 64-75, 2017.
  8. THANOU, Aikaterini et al. Impact of heart rate variability, a marker for cardiac health, on lupus disease activity. **Arthritis Research & Therapy**, v. 18, p. 1-10, 2016.
  9. PONGRATZ, Georg; STRAUB, Rainer H. The sympathetic nervous response in inflammation. **Arthritis research & therapy**, v. 16, p. 1-12, 2014.
  10. DHABHAR, Firdaus S. Enhancing versus suppressive effects of stress on immune function: implications for immunoprotection versus immunopathology. **Allergy, Asthma & Clinical Immunology**, v. 4, n. 1, p. 2, 2008.
  11. DIMITROV, Stoyan; LANGE, Tanja; BORN, Jan. Selective mobilization of cytotoxic leukocytes by epinephrine. **The journal of immunology**, v. 184, n. 1, p. 503-511, 2010.
  12. GUERESCHI, Marcia G. et al. Beta2-adrenergic receptor signaling in CD 4+ F oxp3+ regulatory T cells enhances their suppressive function in a PKA-dependent manner. **European journal of immunology**, v. 43, n. 4, p. 1001-1012, 2013.
  13. SANDERS, Virginia M. The beta2-adrenergic receptor on T and B lymphocytes: do we understand it yet?. **Brain, behavior, and immunity**, v. 26, n. 2, p. 195-200, 2012.
  14. KASPROWICZ, Deborah J. et al. Stimulation of the B cell receptor, CD86 (B7-2), and the  $\beta$ 2-adrenergic receptor intrinsically modulates the level of IgG1 and IgE produced per B cell. **The Journal of Immunology**, v. 165, n. 2, p. 680-690, 2000.

- 
15. KOHM, Adam P.; MOZAFFARIAN, Afsaneh; SANDERS, Virginia M. Regulação induzida por receptor de células B e receptor  $\beta$ 2-adrenérgico da expressão de B7-2 (CD86) em células B. **The Journal of Immunology** , v. 12, pág. 6314-6322, 2002.
  16. ROSAS-BALLINA, Mauricio et al. Acetylcholine-synthesizing T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit. **Science**, v. 334, n. 6052, p. 98-101, 2011.
  17. KAWASHIMA, Koichiro et al. Critical roles of acetylcholine and the muscarinic and nicotinic acetylcholine receptors in the regulation of immune function. **Life sciences**, v. 91, n. 21-22, p. 1027-1032, 2012.
  18. LOGGIA, Marco L. et al. Evidence for brain glial activation in chronic pain patients. **Brain**, v. 138, n. 3, p. 604-615, 2015.
  19. KORIN, Ben et al. High-dimensional, single-cell characterization of the brain's immune compartment. **Nature neuroscience**, v. 20, n. 9, p. 1300-1309, 2017.
  20. SÜß, Patrick et al. Chronic peripheral inflammation causes a region-specific myeloid response in the central nervous system. **Cell Reports**, v. 30, n. 12, p. 4082-4095. e6, 2020.
  21. CHAVAN, Sangeeta S.; PAVLOV, Valentin A.; TRACEY, Kevin J. Mechanisms and therapeutic relevance of neuro-immune communication. **Immunity**, v. 46, n. 6, p. 927-942, 2017.
  22. WANG, Hong et al. Nicotinic acetylcholine receptor  $\alpha$ 7 subunit is an essential regulator of inflammation. **Nature**, v. 421, n. 6921, p. 384-388, 2003.
  23. BASSI, Gabriel Shimizu et al. Modulation of experimental arthritis by vagal sensory and central brain stimulation. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 64, p. 330-343, 2017.
  24. BASSI, Gabriel Shimizu et al. Cortical stimulation in conscious rats controls joint inflammation. **Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry**, v. 84, p. 201-213, 2018.
  25. MARINO, Franca; COSENTINO, Marco. Adrenergic modulation of immune cells: an update. **Amino acids**, v. 45, p. 55-71, 2013
  26. BELLOCCHI, Chiara et al. The interplay between autonomic nervous system and inflammation across systemic autoimmune diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 5, p. 2449, 2022.
  27. INGEGNOLI, Francesca et al. The link between autonomic nervous system and rheumatoid arthritis: from bench to bedside. **Frontiers in Medicine**, v. 7, p. 589079, 2020.

- 
28. RAMOS-REMUS, Cesar; DURAN-BARRAGAN, Sergio; CASTILLO-ORTIZ, Jose Dionisio. Beyond the joints: neurological involvement in rheumatoid arthritis. **Clinical rheumatology**, v. 31, p. 1-12, 2012.
  29. BROCE, Iris et al. Immune-related genetic enrichment in frontotemporal dementia: An analysis of genome-wide association studies. **PLoS medicine**, v. 15, n. 1, p. e1002487, 2018.
  30. WITOELAR, Aree et al. Genome-wide pleiotropy between Parkinson disease and autoimmune diseases. **JAMA neurology**, v. 74, n. 7, p. 780-792, 2017.
  31. SCHAIBLE, Hans-Georg. Nociceptive neurons detect cytokines in arthritis. **Arthritis research & therapy**, v. 16, n. 5, p. 1-9, 2014.
  32. HESS, Andreas et al. Blockade of TNF- $\alpha$  rapidly inhibits pain responses in the central nervous system. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 108, n. 9, p. 3731-3736, 2011.
  33. DESSEIN, Patrick H. et al. Autonomic dysfunction in systemic sclerosis: sympathetic overactivity and instability. **The American journal of medicine**, v. 93, n. 2, p. 143-150, 1992.
  34. RODRIGUES, Gabriel Dias et al. Cardiac autonomic modulation at rest and during orthostatic stress among different systemic sclerosis subsets. **European Journal of Internal Medicine**, v. 66, p. 75-80, 2019.
  35. COZZOLINO, D. et al. Cardiac autonomic dysfunction precedes the development of fibrosis in patients with systemic sclerosis. **Rheumatology**, v. 41, n. 5, p. 586-588, 2002.
  36. OTHMAN, Khaled M. et al. Autonomic dysfunction predicts early cardiac affection in patients with systemic sclerosis. **Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders**, v. 3, p. CMAMD. S4940, 2010.
  37. D'CRUZ, D. P. Khamashta M a, Hughes GR V. Systemic lúpus erythematosus. **Lancet**, v. 369, n. 9561, p. 587-596, 2007.
  38. UVA, Luís et al. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. **Autoimmune diseases**, v. 2012, 2012.
  39. TSOKOS, George C. et al. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 12, n. 12, p. 716-730, 2016.
  40. BERTSIAS, G. K. et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of



the EULAR standing committee for clinical affairs. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 69, n. 12, p. 2074-2082, 2010

41. UNTERMAN, Avraham et al. Neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. In: **Seminars in arthritis and rheumatism**. WB Saunders, 2011. p. 1-11.
42. BOROWOY, Alan M. et al. Neuropsychiatric lupus: the prevalence and autoantibody associations depend on the definition: results from the 1000 faces of lupus cohort. In: **Seminars in arthritis and rheumatism**. WB Saunders, 2012. p. 179-185.
43. SCHWARTZ, Noa; STOCK, Ariel D.; PUTTERMAN, Chaim. Neuropsychiatric lupus: new mechanistic insights and future treatment directions. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 15, n. 3, p. 137-152, 2019.
44. WEN, Jing et al. The role of B cells and autoantibodies in neuropsychiatric lupus. **Autoimmunity reviews**, v. 15, n. 9, p. 890-895, 2016.