

CAPÍTULO 23

A INTERAÇÃO COMPLEXA ENTRE O DIAGNÓSTICO DE DOENÇA AUTOIMUNE E O RISCO DE COMPROMETIMENTO CARDIOVASCULAR

Carla Cecília Leite;
Carmen Lucia Ferrer Carneiro;
Clovis Ruben Monteiro Bona;
Felipe dos Santos Silva;
Hilton Luiz Moreira Dias Junior;
Oziel de Sousa e Sousa;
Tullyo Mychel Fernandes Ramos;
Victor Ramires Reynaux Borba

RESUMO

As doenças autoimunes (DA) representam um amplo espectro de condições crônicas que podem afetar órgãos-alvo específicos ou múltiplos sistemas, com um impacto significativo na qualidade de vida. Essas condições apresentam mecanismos comuns, incluindo fatores genéticos, disparidade de gênero, gatilhos ambientais, anormalidades fisiopatológicas e certos subfenótipos. A aterosclerose (AT) já foi considerada uma doença degenerativa consequente do envelhecimento. No entanto, estudos publicados nas últimas décadas mostraram que a AT não é degenerativa ou inevitável, mas sim uma doença autoimune inflamatória associada a fatores infecciosos e inflamatórios. É caracterizada por alteração do metabolismo das lipoproteínas, que leva à ativação do sistema imunológico e proliferação de células musculares lisas, estreitamento de artérias e formação de ateroma. Foi proposto que mecanismos imunológicos humorais e celulares participam do aparecimento e/ou progressão de lesões ateromatosas. Nos últimos anos, pesquisas abordaram o contexto imunológico da AT, que partilha várias vias autoimunes, e pode ser identificada em muitas DA. Desde então, a relação de DA e doenças cardíacas vem sendo estabelecida, representando mais um marco na complexidade característica da autoimunidade.

PALAVRAS-CHAVE: Doenças autoimunes, Autoimunidade, Aterosclerose, Inflamação, Doenças cardiovasculares

1. INTRODUÇÃO

As doenças autoimunes (DA) são síndromes inflamatórias que comumente envolvem múltiplas estruturas e órgãos. O envolvimento cardíaco é prevalente e está associado a elevadas taxas de morbidade e mortalidade cardiovascular. Nas últimas décadas, a prevalência de DA aumentou de forma significativa, devido à melhoria da detecção e vigilância, afetando aproximadamente 7,6 a 9,4% da população mundial¹⁻³.

A frequência das manifestações cardíacas em diversas DA sistêmicas permanece incerta e varia de acordo com os métodos diagnósticos utilizados e da seleção do paciente. Os avanços nas tecnologias de imagem e a maior acessibilidade aos diagnósticos por imagem levaram à identificação de uma maior frequência de anormalidades cardíacas em pacientes com DA sistêmicas em comparação com estudos de autópsia anteriores¹⁻³.

O coração pode ser afetado diretamente pelas DA, resultando em danos às suas estruturas, ou pode ser indiretamente envolvido por meio de inflamação crônica, danos a outros órgãos ou uso de medicamentos para o manejo da doença de base. Os mecanismos subjacentes ao envolvimento patológico do coração não são totalmente compreendidos, mas envolvem vários processos. Nos casos de envolvimento cardíaco primário, o comprometimento das estruturas cardíacas é atribuído ao infiltrado inflamatório, à deposição de imunocomplexos e à subsequente ativação do sistema complemento⁴.

A inflamação crônica, por outro lado, leva a processos ateroscleróticos acelerados e à regulação positiva das moléculas de adesão endotelial, promovendo um ambiente pró-trombótico. Além disso, a inflamação persistente gera estresse oxidativo e aumenta a atividade dos fibroblastos, resultando na deposição de colágeno e fibrose intersticial no miocárdio⁴. As manifestações clínicas precoces de dano cardíaco são, muitas vezes, insidiosas ou inespecíficas e, quando os sintomas se manifestam, o dano cardíaco é grave e irreversível⁵.

2. DOENÇAS AUTOIMUNES

As doenças autoimunes são um grupo diversificado de condições, caracterizadas por distúrbios imunológicos que causam reatividade aberrante das células B e T aos constituintes normais do hospedeiro. Estas doenças podem envolver essencialmente qualquer sistema orgânico e afetar indivíduos de qualquer idade, com uma prevalência muito maior entre as mulheres⁶.

Embora certos mecanismos unam essas condições em uma única categoria, as manifestações clínicas da DA são altamente variadas. Essas manifestações variam desde falência aguda de órgãos com risco de vida até anormalidades laboratoriais sutis que podem facilmente passar despercebidas. Clinicamente, as DA podem ser restritas no padrão de

envolvimento de órgãos (órgão-específico) ou generalizadas (sistêmicas ou não-órgão-específicas)⁶.

A diversidade das DA é impressionante e desafia toda a comunidade médica. Para o profissional de saúde, o desafio é obter um diagnóstico para um paciente que apresenta sinais e sintomas preocupantes, que podem surgir de uma variedade de etiologias, cada uma das quais pode exigir uma abordagem de tratamento distinta e, muitas vezes, divergente. Para os pesquisadores, o desafio é explicar o papel da autorreatividade em uma síndrome clínica e determinar se essa autorreatividade é essencial ou meramente incidental, enquanto para o sistema de saúde, o desafio consiste em desenvolver estratégias custo-efetivas para o diagnóstico e tratamento precoces e, de forma otimizada, para a prevenção⁶.

2.1 CRITÉRIOS PARA DOENÇAS AUTOIMUNES

Como as DA são clinicamente heterogêneas, é necessária uma busca concertada pela autorreatividade aberrante das células B e T para identificar as condições nas quais os mecanismos autoimunes conduzem a patogênese e determinam o resultado. Um conjunto de critérios clínicos e laboratoriais fornece uma estrutura para orientar essas investigações⁶.

2.1.1 Achados clínicos e laboratoriais

A autoimunidade pode ocorrer na ausência de sinais e sintomas de doença. Nesse caso, apenas alguns pacientes que apresentam autorreatividade aberrante de células B e/ou T desenvolverão manifestações clínicas de qualquer tipo. A elucidação da doença autoimune requer, portanto, uma compreensão não apenas dos processos subjacentes ao desenvolvimento da autoimunidade – definida pela presença de autorreatividade das células B e/ou T –, mas também da transição para a doença real com achados clínicos característicos⁷.

Conforme indicado pela diversidade de doenças classificadas como autoimunes, nenhum conjunto simples ou uniforme de sinais e sintomas significa uma etiologia autoimune. Uma doença autoimune, portanto, pode apresentar manifestações capazes de resultar de muitos processos patológicos diferentes. No campo da nefrologia, por exemplo, as glomerulonefrites surgem de diversos processos, incluindo autoimunidade e infecção⁸.

As manifestações clínicas, assim como os achados da biópsia renal, podem ser semelhantes, independentemente da etiologia. A determinação da autoimunidade subjacente requer, nesse caso, testes laboratoriais adjuvantes, sendo a medição de autoanticorpos a modalidade mais comum e informativa atualmente disponível. Embora as células T sejam críticas em muitas DA, os ensaios de autorreatividade das células T são desafiadores e

não são realizados rotineiramente, levando à importância dos autoanticorpos nesse cenário⁸.

Os testes laboratoriais para DA utilizam ensaios bem validados para estabelecer a presença de autoanticorpos. Embora muitas doenças renais tenham sido consideradas de origem autoimune, em alguns casos, a identificação do alvo da autorreatividade só aconteceu recentemente. Na nefropatia membranosa, os autoanticorpos para o receptor 1 da fosfolipase A2 do tipo M (PLA2R), por exemplo, foram descritos pela primeira vez em 2009⁹, enquanto anticorpos para o domínio da trombospondina tipo 1 contendo 7a (THSD7A) foram descritos em 2014 e antígenos adicionais foram identificados nos anos subsequentes¹⁰. Em algumas condições, a identificação de antígenos alvo está apenas começando, a exemplo da demonstração de autoanticorpos contra nefrina em um subconjunto de pacientes com doença de lesão mínima¹¹.

A determinação de que uma doença é autoimune envolve critérios semelhantes aos postulados de Koch para doenças infecciosas e às vezes são denominados postulados de Witebsky. Especificamente, essa determinação requer a presença de células B ou células T autorreativas no sangue do paciente; indução da doença por transferência de células ou anticorpos para animais experimentais; passagem transplacentária da doença; demonstração de fisiopatologia característica em modelo *in vitro* ou animal; e demonstração de autorreatividade, como, por exemplo, a presença de complexos imunes no local da lesão. Porém, muitas doenças consideradas autoimunes não atendem totalmente a esses critérios¹².

Na ausência de resultados serológicos característicos, a classificação de uma doença em termos da sua etiologia pode ser incerta e conduzir a uma terminologia inespecífica, como doença inflamatória; doença imunomediada ou autoimunidade seronegativa. Uma vez encontrados autoanticorpos, a doença pode ser reclassificada e sua etiologia melhor estabelecida. A classificação de uma doença como autoimune, porém, não significa que os autoanticorpos mediem as manifestações clínicas. Estudos adicionais são necessários para mostrar que o autoanticorpo induz patologia. Além disso, os autoanticorpos podem ser apenas um elemento na fisiopatologia porque as células T, os neutrófilos e os macrófagos também podem mediar a inflamação e o dano tecidual¹².

2.2 CONTRIBUIÇÃO GENÉTICA

Embora explorar a arquitetura genética da autoimunidade seja uma tarefa enorme, um aumento no número de pacientes inscritos em estudos e de marcadores genéticos testados permitiu identificar genes que conferem apenas um risco limitado de doença¹³. Estudos demonstraram que os mesmos genes podem aumentar o risco de diferentes DA, consistente com uma propensão subjacente à autorreatividade. Os estudos genéticos também podem fornecer uma perspectiva sobre os mecanismos das doenças. Apesar

de a doença neuromielite óptica ser clinicamente semelhante à esclerose múltipla, por exemplo, ela é geneticamente mais semelhante ao lúpus eritematoso sistêmico (LES). A neuromielite óptica é caracterizada por autoanticorpos contra a proteína aquaporina 4 que levam a manifestações como cegueira ou paralisia de membros¹⁴.

Várias conclusões importantes surgiram de estudos genéticos. Primeiramente, é que muitos genes contribuem para uma predisposição à autoimunidade. Para doenças como artrite reumatoide (AR), LES e diabetes mellitus tipo 1 (DM1), mais de 100 loci genéticos diferentes podem conferir risco. Variações na região do MHC geralmente conferem o maior risco, embora o desequilíbrio de ligação entre os genes nessa região possa aumentar a magnitude desse efeito. Para outros genes, a contribuição de cada locus é menor, sendo comum um risco relativo da ordem de 1,2. O número de genes identificados sugere ainda que a suscetibilidade à doença é multigênica, com um conjunto de genes que afetam processos como apresentação de antígenos, quimiotaxia ou sinalização de células B e T¹⁵.

Uma segunda conclusão importante é que as variantes genéticas em geral não afetam as sequências codificantes das proteínas^{16,17}. Em vez disso, as variantes associadas a DA parecem regular o nível de expressão genética que poderia influenciar, por exemplo, os efeitos a jusante da estimulação de citocinas, não apenas na magnitude da resposta inflamatória, mas também no que diz respeito à sua capacidade de induzir danos diretos a células-alvo, como as células beta do pâncreas¹⁸.

Embora um locus candidato possa estar próximo de um gene estrutural envolvido na capacidade de resposta imunitária, muitas vezes não é possível determinar se existe uma ligação causal. Padrões de transcrição genética, assim como alterações epigenéticas em tipos de células individuais podem fornecer informações adicionais¹⁹. Nesse sentido, fatores epigenéticos podem modificar a expressão de genes que predispõem à autoimunidade, fortalecendo a relevância desses genes na patogênese da doença^{20,21}.

Esses estudos também identificaram os papéis dos genes associados a diferentes DA. Por exemplo, estudos demonstraram uma contribuição do PTPN22 para diversas doenças diferentes, como artrite reumatoide, LES e/ou DM1, nas quais representa um dos genes de suscetibilidade mais fortes, além dos genes da região do MHC. O PTPN22 codifica o não receptor de tirosina fosfatase tipo 2, uma enzima que pode remover grupos fosfato de proteínas reguladoras que determinam a sinalização celular^{22,23}. No caso da variante Arg620Trp, que predispõe à autoimunidade, o aumento da atividade da fosfatase pode aumentar a sinalização do receptor de células T ou do receptor de células B, afetando a tolerância e promovendo a autorreatividade. A situação não é simples, pois a biologia do PTPN22 é complexa. Sua proteína codificada é expressa em diferentes tipos de células linfoides e mieloides e participa de diversas interações distintas que afetam a capacidade de resposta imunológica. Além

disso, os polimorfismos do PTPN22 também podem diminuir o risco de algumas doenças inflamatórias, como a doença de Crohn, sem afetar outras²⁴.

Embora os polimorfismos genéticos possam afetar a função das células imunitárias ou o reconhecimento de antígenos, variantes de genes que codificam antígenos também podem afetar a suscetibilidade a doenças²⁵. Na nefropatia membranosa, por exemplo, os genes tanto na região HLA como no locus PLA2R1 representam os principais determinantes genéticos desta doença. Porém, essa doença é incomum, pois somente quatro loci são responsáveis pela maior parte do seu risco genético²⁶.

2.3 HISTÓRICO FAMILIAR

Estudos genéticos também identificaram a ascendência como um importante determinante de doenças, embora, em algumas regiões do mundo, o status socioeconômico possa complicar a avaliação deste impacto. No LES, por exemplo, os pacientes de ascendência africana apresentam doença renal mais grave do que os pacientes de outras ascendências, assim como produção mais abundante de autoanticorpos, como exemplificado por níveis mais elevados de anticorpos contra proteínas de ligação ao RNA²⁷.

Os grupos ancestrais também podem diferir na variedade de distúrbios imunológicos celulares demonstráveis no sangue periférico. Embora as variantes genéticas possam influenciar a expressão de células mieloides em europeus americanos com LES, em pacientes de ascendência africana, as variantes genéticas podem estar associadas a alterações funcionais nas células B, além de outros processos biológicos, como o estresse celular²⁸⁻³⁰. As variantes genéticas também podem afetar o resultado da doença e a resposta a certos agentes terapêuticos^{31,32}.

Uma vez que os genes para a autoimunidade provavelmente evoluíram para a defesa contra a infecção, as diferenças nas infecções endêmicas em qualquer local podem levar à seleção de variantes genéticas que afetam o risco ou o resultado da doença. Variantes de APOL1 (que codifica a apolipoproteína L1) são um exemplo chave dessa seleção. Embora as variantes do APOL1 não estejam associadas ao LES em si, elas estão relacionadas a piores resultados em pacientes com nefrite lúpica de ascendência africana. O papel do APOL1 na defesa contra a tripanossomíase pode ter mantido a presença de alelos de risco em algumas populações, apesar da sua associação com o risco de doença renal³³.

Os estudos atuais podem explicar apenas parte da herdabilidade das doenças autoimunes, pois variantes raras que aumentam o risco da doença podem não ser detectadas pelas abordagens analíticas atuais. No futuro, a sequenciação completa dos genomas dos pacientes afetados irá provavelmente identificar variantes adicionais que aumentam o risco da doença e, assim, reduzir a herdabilidade³³.

3. A RELAÇÃO ENTRE DOENÇAS AUTOIMUNES E DOENÇAS CARDÍACAS

As manifestações clínicas dos danos cardíacos nas DA são complexas. O mecanismo do dano cardíaco não é claro, sendo relacionado a uma combinação de distúrbios regulatórios autoimunes e inflamação crônica. A deposição de complexos imunes em diferentes áreas do coração pode causar reações inflamatórias autoimunes e ativar o sistema complemento do corpo³⁴. O estresse oxidativo causado pela inflamação persistente, juntamente com o aumento da atividade dos fibroblastos induzido por citocinas, pode levar à deposição de colágeno no miocárdio e à fibrose intersticial do miocárdio³⁵.

Além disso, a inflamação crônica resulta em acumulação de monócitos no sangue e promove a regulação positiva de moléculas de adesão intercelular, a liberação de citocinas pró-inflamatórias e a produção de enzimas que degradam a matriz. Isso levar à disfunção endotelial vascular e ao início precoce da aterosclerose coronariana. O mecanismo e a extensão do envolvimento cardíaco variam entre as doenças autoimunes, o que resulta em fisiopatologia e manifestações clínicas variadas³⁶.

3.1 ARTRITE REUMATOIDE

A artrite reumatoide (AR) é a doença autoimune sistêmica crônica mais comum. As alterações patológicas da AR incluem inflamação crônica da membrana sinovial, formação de pannus e destruição gradual da cartilagem articular e do osso. Esses processos acabam ocasionando deformidade articular e perda de função³⁷. As doenças cardíacas precoces são muito comuns, mas frequentemente subclínicas em pacientes com AR. No entanto, danos cardíacos graves aumentam o risco de doença cardíaca isquêmica (DCI) e insuficiência cardíaca (IC), sendo uma das principais causas de morte prematura em pacientes^{38,39}.

A maioria dos pacientes com AR não desenvolve manifestações cardíacas graves mesmo após anos de doença. Seus corações apresentam alterações subclínicas e assintomáticas. As lesões cardiovasculares da AR incluem principalmente insuficiência cardíaca (IC), doença isquêmica do coração (DIC), pericardite, miocardite, cardiomiopatia, amiloidose cardíaca, vasculite coronariana, arritmias e doenças valvares⁴⁰. O risco aumentado de morte cardíaca súbita em pacientes com AR é secundário à doença cardíaca isquêmica, doença cardíaca não isquêmica e arritmias cardíacas⁴¹.

No nível coronariano, a disfunção endotelial em grandes e pequenas artérias coronárias pode levar à doença cardíaca isquêmica, secundária ou não à aterosclerose. No miocárdio, a presença de inflamação local – como miocardite e pericardite – e fibrose pode causar disfunção diastólica ou sistólica e subsequente hipertrofia cardíaca. Estas alterações na vasculatura

coronária e no tecido miocárdico podem resultar em arritmias cardíacas, insuficiência auditiva e morte cardíaca súbita⁴².

A IC é uma das principais causas de mortalidade cardiovascular em pacientes com AR⁴³. Estudos demonstraram que esses indivíduos apresentam maior incidência de IC com fração de ejeção preservada (ICFep) em comparação com pacientes sem AR⁴⁴. Eles também apresentam incidência aumentada de insuficiência cardíaca congestiva (ICC), e estímulos inflamatórios parecem desempenhar um papel importante no desenvolvimento da doença⁴⁵. A disfunção diastólica do ventrículo esquerdo é uma manifestação comum da IC com AR e o risco aumenta à medida que a doença progride⁴⁶.

A IC induzida pela AR normalmente não se apresenta com disfunção sistólica. Muitos medicamentos para alívio dos sintomas da AR, como esteroides e AINEs, apresentam um risco potencial de danos cardíacos⁴⁷. A AR também predispõe os pacientes a uma variedade de lesões nas artérias coronárias, como doença arterial coronariana (DAC), vasoespasmos e doença microvascular. Tudo isso pode desestabilizar a DAC aterosclerótica e levar à isquemia cardíaca⁴⁸. Além disso, o uso de glicocorticoides está associado a um risco aumentado de IC, infarto do miocárdio (IM), acidente vascular cerebral (AVC) e mortalidade por todas as causas, de forma dose-dependente⁴⁷.

A pericardite é outra complicação cardíaca comum na AR. Embora a pericardite com sintomas clínicos possa ser inferior a 15%, a ecocardiografia pode mostrar 20 a 50% dos pacientes com AR com envolvimento pericárdico, dos quais 20 a 40% são pericardites, principalmente fibrinosas^{49,50}. Geralmente, a pericardite por AR tem prognóstico favorável e raramente resulta em tamponamento cardíaco. No entanto, a pericardite fibrinosa pode levar à constrição pericárdica e até à morte⁵¹.

A pericardite na AR é caracterizada patologicamente por exsudação, pericardite fibrofibrinosa difusa e graus variados de aderências ao coração. As principais manifestações clínicas são decorrentes de oclusão pericárdica fibrinosa ou derrame pericárdico crônico. Um pequeno número de pacientes pode apresentar febre, dor torácica, aumento da borda cardíaca e fricção pericárdica na fase aguda. Sua apresentação clínica pode não estar correlacionada com a duração ou gravidade da doença articular. Os sintomas são frequentemente vagos e inespecíficos, o que frequentemente causa atrasos no diagnóstico e tratamento subsequente⁵².

A doença, nesse caso, é causada por reações inflamatórias crônicas, enquanto o derrame pericárdico é resultado, principalmente, da vasculite extensa, que pode preceder a doença articular. Casos graves associados a tamponamento cardíaco, derrame pericárdico causando comprometimento hemodinâmico ou pericardite constritiva podem necessitar de tratamento cirúrgico, como, por exemplo, pericardiocentese, pericardiectomia ou pericardiectomia⁵³.

A arritmia cardíaca é uma importante manifestação clínica do dano cardíaco causado pela AR. Os processos inflamatórios no coração podem causar fibrose miocárdica excessiva, levando à esclerose ventricular, que resulta em disfunção sistólica e diastólica, assim como em arritmias cardíacas. A fibrilação atrial é a arritmia cardíaca mais comum nas arritmias relacionadas à AR. A disfunção do sistema imunológico que leva à arritmia em pacientes com AR pode apresentar os seguintes mecanismos⁵⁴⁻⁵⁶:

1. interferência entre células imunes e fibroblastos e/ou cardiomiócitos, levando à fibrose e, portanto, à fibrilação atrial;
2. as células imunes participam diretamente da remodelação elétrica dos leucócitos, por meio de junções integradas com CX-43, levando à fibrilação atrial;
3. o sistema imunológico pode afetar diretamente a função específica do canal iônico na superfície dos cardiomiócitos por meio de autoanticorpos e/ou citocinas inflamatórias, levando à fibrilação atrial.

Pacientes com AR desenvolveram progressivamente um prolongamento pró-arrítmico do intervalo QTc ao longo do tempo⁵⁷. Dai et al⁵⁸ relataram, em um estudo em animais, que a AR pode induzir fibrilação atrial por estimular o número de fibroblastos cardíacos de ratos com AR e expressa fatores inflamatórios, como TNF- α e IL-6. Esses fatores inflamatórios estão envolvidos em processos fisiopatológicos como fibrose atrial (FA), apoptose miocárdica atrial e autofagia, assim como o remodelamento elétrico atrial e autonômico. Os pesquisadores também verificaram que a duração da FA está positivamente correlacionada com os níveis plasmáticos de IL-6 e TNF- α .

Além disso, o envolvimento valvar em pacientes com AR também é comum na prática clínica. Existem dois tipos de envolvimento da válvula cardíaca^{59,60}:

- **Fibrose e esclerose inespecífica e espessamento da válvula** – as lesões se localizam, principalmente, na base dos folhetos e no anel. Complexos antígeno-anticorpo são depositados no local da lesão, de modo que as fibras colágenas sofrem degeneração fibroide, edema intersticial e infiltração de células inflamatórias, o que pode resultar em grave distorção valvar, deformação e má coaptação;

- **Uma forma de envolvimento relativamente específica** – onde nódulos, semelhantes aos formados no tecido subcutâneo, se desenvolvem no miocárdio e no tecido valvar. Os granulomas reumáticos podem invadir o anel e a base da válvula, e as lesões se localizam, principalmente, no centro do folheto e, portanto, não afetam a parte circundante. As principais válvulas envolvidas são as válvulas mitral e aórtica, sendo a fibrose valvular causadora de insuficiência a mais comum.

Os sinais e sintomas dos pacientes com valvopatia induzida pela AR são insidiosos e não facilmente detectados pelo exame clínico. Por isso, é

necessário utilizar a ultrassonografia para determinar se a válvula cardíaca está danificada e se ocorreram lesões^{59,60}.

3.1 LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

O coração é um dos órgãos-alvo envolvidos no lúpus eritematoso sistêmico (LES), e todas suas partes podem ser afetadas, incluindo pericárdio, miocárdio, endocárdio, sistema de condução e artéria coronária. Alguns pesquisadores acreditam que complexos imunes formados por anticorpos específicos, como ds-DNA, anticorpo anti-Sm e autoantígenos, existem em qualquer tecido do coração em pacientes com LES⁶¹.

Esses anticorpos induzem linfócitos, fatores imunológicos, entre outros, que se acumulam amplamente ao redor do miocárdio, pericárdio, parede dos vasos coronários e sistema de condução, promovendo ainda mais a resposta inflamatória em cascata e causando danos ao tecido cardíaco, disfunção e disritmia cardíaca⁶¹. As manifestações sistêmicas do LES são graves e o dano cardíaco causado pela doença é facilmente ignorado no estágio inicial, devido a sintomas imperceptíveis ou sinais clínicos sutis, dificultando o tratamento à medida que a doença progride⁶².

As principais manifestações das doenças pericárdicas no LES são o espessamento pericárdico e o derrame pericárdico. Clinicamente, os pacientes apresentam dor precordial, falta de ar, aperto no peito, fricção pericárdica transitória, entre outros sinais e sintomas. Histologicamente, o envolvimento pericárdico agudo é caracterizado por alterações exsudativas ou fibrinosas. Caso a lesão persista e recorra, a cicatrização também pode ser observada⁶³.

As doenças pericárdicas ocorrem frequentemente nos estágios iniciais ou recorrentes do LES, sugerindo que elas, especialmente o derrame pericárdico, estejam relacionadas à atividade do LES. As reações autoimunes durante a atividade dessa DA produzem deposição de complexos imunes no pericárdio, causando aumento da permeabilidade pericárdica e, conseqüentemente, derrame pericárdico. Exsudações serosas ou fibrinosas são observadas na fase aguda e podem ocorrer aderências pericárdicas na fase crônica⁶⁴.

Exsudatos inflamatórios e autoanticorpos dominados por neutrófilos foram encontrados em derrames pericárdicos de pacientes com LES⁶⁵. A pericardite também é uma manifestação comum de dano pericárdico no LES, sendo sua histopatologia típica caracterizada por infiltração de monócitos, deposição de substâncias de fibrina e complexos imunes^{66,67}.

O LES também apresenta uma alta taxa de lesão miocárdica. Frequentemente, a cardiomiopatia causada pela doença são características clínicas ocultas e atípicas. A autópsia revelou LES com lesão miocárdica em até 63% dos pacientes⁶⁸. A miocardite é uma manifestação grave da lesão miocárdica do LES e a apresenta uma variedade de apresentações clínicas,

incluindo dispneia, dor torácica não relacionada ao esforço, edema periférico, febre, diaforese, dispneia paroxística noturna, náusea, vômito e palpitações⁶⁹.

Os complexos imunológicos depositados anormalmente no miocárdio podem causar edema do tecido conjuntivo, infiltração de células inflamatórias e, eventualmente, levar à degeneração e necrose de cardiomiócitos, fibrose miocárdica e cicatrizes. As biópsias geralmente mostram placas fibróticas no miocárdio, infiltração de células mononucleares intersticiais e ocasional necrose de células miocárdicas com deposição de imunocomplexos, que pode ser observada mesmo em áreas sem lesões inflamatórias⁷⁰.

O LES com valvopatia também é uma manifestação clínica comum de lesão cardíaca. Um estudo observou anormalidades valvulares em 61% dos pacientes com LES por ecocardiografia, com 51% apresentando espessamento valvar, 43% vegetações, 25% regurgitação valvar e 4% estenose⁷¹. No microscópio, as lesões valvares do LES são caracterizadas por células proliferativas e degeneradas, formando fibrina e tecido fibroso, ocasionalmente com trombos e tecido necrótico. Eles estão mais comumente localizados no tendão supraespinhoso, no músculo papilar e na borda da válvula⁷².

Geralmente, a valvopatia é caracterizada por espessamento valvar, graus variados de fibrose, formação de cicatriz, calcificação e excrescência valvar. As manifestações clínicas podem incluir febre, bradicardia, taquicardia e sopro cardíaco⁷³. Os anticorpos anticardiolipina são considerados intimamente relacionados ao envolvimento valvar do LES⁷⁴, principalmente valvas mitrales e aórticas, levando a espessamento valvar, fibrose, estenose e disfunção. Shapiro et al⁷⁵ verificaram que a imunoglobulina e o complemento foram depositados seletivamente ao longo da parede vascular, indicando que os complexos imunes circulantes podem participar na formação de vegetação não infectada na válvula.

Atualmente, especula-se que o LES com doença valvar possa ser causado por inflamação valvar proveniente da deposição de complexos imunes circulantes e da ativação do complemento. Valvulites e cicatrizes promovem espessamento e deformação vascular, levando à disfunção valvar em pacientes idosos com LES. Além disso, alguns estudiosos acreditam que os anticorpos antifosfolípidos podem contribuir para a ocorrência de doenças valvares cardíacas e promover trombose. A doença valvular grave leva ao aumento ventricular e à ICC, o que está associado a um mau prognóstico⁷¹.

Os mecanismos das arritmias cardíacas no LES não são totalmente compreendidos. As manifestações de arritmia nesses pacientes são complexas e diversas. A taquicardia sinusal tem a maior incidência, podendo ser causada por regulação autonômica anormal do nó sinoatrial, devido a dano imunológico cardíaco, tônus simpático excessivo e enfraquecimento vagal. Isso foi seguido por bradicardia sinusal, que pode estar relacionada a danos no nó sinoatrial, levando à redução da função. Estudos demonstraram que arritmias supraventriculares, bloqueio atrioventricular, especialmente de

alto grau, e outras arritmias estão associadas a anticorpos positivos para ribonucleoproteína (RNP)⁷⁶.

Também foi relatado que anticorpos anti-SSA e SSB no soro de mães com LES podem ser transmitidos ao feto por via transplacentária, causando bloqueio cardíaco congênito em recém-nascidos⁷⁴. Em estudo, Logar et al⁷⁷ sugeriram que anticorpos anti-SSA e/ou anti-SSB estão associados ao desenvolvimento de bloqueio de condução em pacientes adultos com LES. Além disso, foi demonstrada a existência de uma correlação significativa entre o aumento do átrio esquerdo e a FA⁷⁸. Outras arritmias observadas em pacientes com LES incluem bloqueio atrioventricular, bloqueio de ramo ou ramo, diversas extra-sístoles, síndrome do nó sinusal e fibrilação atrial^{79,80}.

3.2 POLIMIOSITE/DERMATOMIOSITE

A polimiosite/dermatomiosite (PM/DM) é um grupo heterogêneo de doenças caracterizadas por inflamação crônica do músculo estriado e da pele. Podem envolver múltiplos órgãos e uma parcela significativa de pacientes desenvolve danos cardíacos que afetam o tratamento e o prognóstico. Os dois tipos de miosite apresentam características histopatológicas diferentes. O DM é uma microangiopatia com lesão capilar e alterações isquêmicas secundárias nas fibras musculares, enquanto o PM manifesta infiltração celular nos principais locais endomisiais com infiltração de linfócitos CD8+ nas fibras musculares positivas para MHC I⁸¹.

As principais manifestações da lesão cardíaca são arritmia, lesão miocárdica, pericardite, valvopatia, hipertensão arterial pulmonar e isquemia miocárdica. Clinicamente, os pacientes podem apresentar elevação dos marcadores de lesão miocárdica (TnT, peptídeo natriurético cerebral), achados rítmicos anormais no ECG e disfunção sistólica e diastólica detectada pelo ecocardiograma⁸². As células miocárdicas também podem ser afetadas na miopatia inflamatória. A infiltração de células inflamatórias no miocárdio é a alteração patológica mais comum, representando cerca de 38% dos pacientes, seguida por fibrose miocárdica focal, com aproximadamente 22% dos acometidos⁸³.

O dano miocárdico causado por PM/DM é muito semelhante às características patológicas do músculo esquelético, se manifestando principalmente como infiltração difusa de células mononucleares no interstício miocárdico e na área perivascular. Além disso, o miocárdio pode apresentar fibrose, apresentando aumento, degeneração e necrose. O dano cardíaco, como complicação comum da PM/DM, apresenta manifestações complexas e diversas, tem início insidioso e gravidade variável dos sintomas, exigindo alta vigilância na prática clínica⁸³.

A miocardite pode ser uma das manifestações mais importantes para o envolvimento do sistema cardiovascular em pacientes com PM/DM. O principal efeito da miocardite inclui hipertrofia miocárdica, isquemia miocárdica, IM, aumento cardíaco e disfunção sistólica e diastólica do

ventrículo esquerdo. O sistema imunológico anormal ataca as próprias células musculares esqueléticas, ao mesmo tempo que ataca os cardiomiócitos, que sofre diferentes tipos de lesões. A biópsia miocárdica em pacientes com DM mostra infiltração de linfócitos T CD4+ na camada superficial dos feixes musculares e na região epimisial que circunda pequenos vasos. Também há atrofia dos tecidos ao redor dos feixes musculares. Mudanças semelhantes também podem ser encontradas no sistema de condução cardíaca⁸³.

O exame sérico das enzimas musculares é uma base importante para o diagnóstico de PM/DM. Assim como níveis elevados de creatina quinase, pode haver níveis elevados de enzimas cardíacas, como a troponina I cardíaca. As alterações nas enzimas miocárdicas cardíacas podem ser mascaradas por mudanças nas enzimas musculares séricas em lesões extensas do músculo esquelético. Os sintomas clínicos da lesão miocárdica também são insidiosos, atípicos e facilmente ignorados⁸⁴.

Arritmia e anormalidades de condução são mais comuns no dano miocárdico causada por PM/DM. As alterações do eletrocardiograma e do Holter observadas se referem a contrações atriais ou ventriculares prematuras, taquicardia atrial, taquicardia ventricular, fibrilação atrial, bloqueio atrioventricular, bloqueio de ramo, ondas Q anormais e alterações inespecíficas das ondas ST-T⁸⁵. O bloqueio de ramo e o bloqueio atrioventricular são predominantes no bloqueio de condução, sendo o bloqueio fascicular anterior esquerdo e o bloqueio de ramo direito os mais comuns⁸⁶.

O sistema de condução cardíaco é afetado por processos imunológicos, como miocardite e fibrose miocárdica – envolvendo o nó sinoatrial e o sistema de condução –, acompanhados por infiltração de linfócitos e necrose da banda de contração. Doenças cardíacas de pequenos vasos, como estreitamento luminal, hiperplasia do músculo liso e hiperplasia da íntima vascular, por sua vez, podem causar arritmia, estrangulamento cardíaco e outros sintomas. O prognóstico da PM/DM está relacionado ao grau de envolvimento cardíaco, portanto a detecção e tratamento da disfunção cardíaca precoce é fundamental e pode prevenir complicações graves⁸⁶.

3.3 SÍNDROME DE SJOGREN PRIMÁRIA

A síndrome de Sjogren primária (SSp) é uma doença difusa do tecido conjuntivo, caracterizada por invasão de glândulas exócrinas – como glândulas salivares e glândulas lacrimais –, proliferação anormal de linfócitos B e invasão histolinfática. O coração é um dos órgãos-alvo e as patologias são subclínicas e facilmente ignoradas. Quando a SSp envolve o coração, ela se manifesta principalmente como derrame pericárdico, isquemia miocárdica, bloqueio cardíaco, valvopatia, entre outros, podendo inclusive causar IC e IM em casos graves.

O envolvimento cardíaco pode ser causado por miocardite, fibrose miocárdica, vasculite ou disfunção microvascular, que está associada a respostas inflamatórias crônicas resultantes de doenças autoimunes, como os efeitos de agentes inflamatórios como IL-6 e INF- α . Embora as manifestações clínicas de dano cardíaco em pacientes com SSp não sejam óbvias, vários estudos demonstraram que ele não é incomum. Suas apresentações clínicas podem ser complexas e variáveis, e as opções de tratamento devem ser cuidadosamente selecionadas⁸⁷⁻⁸⁹.

Esse dano miocárdico corresponde a miocardite, fibrose miocárdica, isquemia miocárdica, entre outros, que são causados principalmente por reações inflamatórias crônicas relacionadas à SSp. A fibrose miocárdica, por exemplo, aparece gradualmente quando exposta a um ambiente inflamatório, como aumento da expressão de citocinas TNF α , IL-1 β e IL-6, assim como expressão elevada de proteína quimioatraente de monócitos 1, IL-8 e biglicano, levando à superexpressão de α -SMA, osteopontina e lisil-l oxidase⁹⁰.

Pesquisadores acreditam que a vasculite é causada por lesão da parede vascular seguida pela formação de complexos imunes secundários a reações antígeno-anticorpo imunomediadas. Esse processo leva ao espessamento da íntima vascular ou mesmo à hialinização e, em casos graves, pode ocorrer vasculite de espessura total, bloqueando o suprimento sanguíneo miocárdico⁹⁰.

Pacientes com SSp geralmente apresentam anormalidades em seu aparelho anular, como válvulas, anel, cordas tendíneas e músculos papilares, na ecocardiografia. As alterações nas válvulas cardíacas se manifestam principalmente como regurgitação valvular. O espessamento valvular anormal envolve as válvulas mitral, tricúspide e aórtica. Esses espessamentos podem ser observados em todos os folhetos ou ao longo de suas margens, sendo seu desenvolvimento considerado dependente das características imunopatológicas da SSp⁹¹.

A inflamação crônica associada à imunorreatividade da SSp pode contribuir para a esclerose sistêmica (ES) exacerbada na degeneração do tecido valvar. Nesse caso, para pacientes com SSp confirmada devem ser avaliados de forma criteriosa, com atenção especial também aos sintomas e sinais cardíacos, a fim de realizar exames relevantes e decidir pelo melhor tipo de tratamento⁹¹.

3.3 ESCLEROSE SISTÊMICA

A esclerose sistêmica (ES) é clinicamente caracterizada por espessamento e fibrose localizada ou difusa da pele e doenças sistêmicas que afetam o coração, os pulmões e o sistema digestivo. Doença vascular extensa, proliferação de colágeno e fibrose do tecido afetado são as características patológicas desta doença. A ES geralmente envolve o coração, fazendo com que os pacientes desenvolvam doenças

cardiovasculares enquanto desenvolvem sintomas autoimunes correspondentes. Lesão de células endoteliais induzida por anticorpos antiendoteliais, lesão de isquemia/reperfusão e citotoxicidade imunomediada são as principais causas de lesão vascular, assim como mecanismos de reparo vascular prejudicados⁹².

A lesão cardíaca ocorre de duas formas: uma é o dano direto ao coração, incluindo a produção de grandes quantidades de fibras de colágeno por meio da ativação contínua de fibroblastos, comprometimento da função microcirculatória e regulação do sistema imunológico, que podem resultar em danos isquêmicos do tecido miocárdico, fibrose, espasmo de pequenas artérias coronárias, estenose valvar e fibrose ou danos inflamatórios ao pericárdio e ao sistema de condução cardíaca, enquanto o outro é a doença cardíaca secundária a danos ES nos pulmões ou rins⁹³.

A ES pode causar proliferação de colágeno e fibrose em todas as partes do coração, contribuindo para que os sintomas clínicos correspondentes se manifestem. Miocárdio, artérias coronárias, pericárdio, sistema de condução cardíaca e válvulas cardíacas também podem ser afetados⁹³.

A fibrose miocárdica é uma apresentação típica de envolvimento cardíaco na ES, podendo se desenvolver como fibrose miocárdica irregular, degeneração focal e necrose⁹⁴. Geralmente, a fibrose miocárdica está localizada sob o endocárdio, causando uma série de sintomas clínicos, como isquemia miocárdica, hipertrofia e disfunção diastólica ventricular. Foi relatado em estudo que 50% dos 52 materiais de autópsia da ES apresentavam lesões miocárdicas e múltiplas lesões fibróticas irregulares e irregulares no miocárdio⁹⁵.

O envolvimento miocárdico é caracterizado pela diminuição da função sistólica e da complacência miocárdica. Isso pode ser o resultado de uma proliferação grave de fibras de colágeno no miocárdio. Como o fenômeno de Raynaud recorrente no miocárdio leva à isquemia miocárdica, os tecidos saudáveis são substituídos por fibras colágenas após degeneração e necrose para formar cicatrizes de diferentes tamanhos⁹⁵.

REFERÊNCIAS

1. Veilleux SP, O'Connor K, Couture C, Pagé S, Voisine P, Poirier P, Dubois M, Sénéchal M. What the Cardiologist Should Know About Cardiac Involvement in Behçet Disease. *Can J Cardiol.* 2015;31:1485–1488.
2. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid Arthritis Section of the American College of Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016;388:2023–2038.
3. Knockaert DC. Cardiac involvement in systemic inflammatory diseases. *Eur Heart J.* 2007;15:1797–1804.

4. Mavrogeni S, Dimitroulas T, Sfrikakis PP, Kitas GD. Heart involvement in rheumatoid arthritis: Multimodality imaging and the emerging role of cardiac magnetic resonance. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43:314–324.
5. Pan SY, Tian HM, Zhu Y, Gu WJ, Zou H, Wu XQ, Cheng RJ, Yang Z. Cardiac damage in autoimmune diseases: Target organ involvement that cannot be ignored. *Front Immunol.* 2022;13:1056400.
6. Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med.* 2001;345:340–350.
7. Slight-Webb S, Bourn RL, Holers VM, James JA. Shared and unique immune alterations in pre-clinical autoimmunity. *Curr Opin Immunol.* 2019;61:60–68.
8. Sethi S, De Vriese AS, Fervenza FC. Acute glomerulonephritis. *Lancet.* 2022;399:1646–1663.
9. Beck LH Jr, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2009;361:11–21.
10. Sethi S. New ‘antigens’ in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32:268–278.
11. Watts AJB, et al. Discovery of autoantibodies targeting nephrin in minimal change disease supports a novel autoimmune etiology. *J Am Soc Nephrol.* 2022;33:238–252.
12. Rose NR, Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky’s postulates revisited). *Immunol Today.* 1993;14:426–430.
13. Goulielmos GN, et al. The genetics and molecular pathogenesis of systemic lupus erythematosus (SLE) in populations of different ancestry. *Gene.* 2018;668:59–72.
14. Estrada K, et al. A whole-genome sequence study identifies genetic risk factors for neuromyelitis optica. *Nat Commun.* 2018;9:1929.

15. Lenz TL, et al. Widespread non-additive and interaction effects within HLA loci modulate the risk of autoimmune diseases. *Nat Genet.* 2015;47:1085–1090.
16. Farh KK, et al. Genetic and epigenetic fine mapping of causal autoimmune disease variants. *Nature.* 2015;518:337–343.
17. Cano-Gamez E, Trynka G. From GWAS to function: using functional genomics to identify the mechanisms underlying complex diseases. *Front Genet.* 2020;11:424.
18. Benaglio P, et al. Type 1 diabetes risk genes mediate pancreatic beta cell survival in response to proinflammatory cytokines. *Cell Genom.* 2022;2:100214.
19. Bentham J, et al. Genetic association analyses implicate aberrant regulation of innate and adaptive immunity genes in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Genet.* 2015;47:1457–1464.
20. Coit P, et al. Genome-wide DNA methylation study suggests epigenetic accessibility and transcriptional poisoning of interferon-regulated genes in naïve CD4+ T cells from lupus patients. *J Autoimmun.* 2013;43:78–84.
21. Coit P, et al. Epigenetic reprogramming in naive CD4+ T cells favoring T cell activation and non-Th1 effector T cell immune response as an early event in lupus flares. *Arth Rheumatol.* 2016;68:2200–2209.
22. Stanford SM, Bottini N. PTPN22: the archetypal non-HLA autoimmunity gene. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10:602–611.
23. Mustelin T, Bottini N, Stanford SM. The contribution of PTPN22 to rheumatic disease. *Arth Rheumatol.* 2019;71:486–495.
24. Tizaoui K, et al. The role of PTPN22 in the pathogenesis of autoimmune diseases: a comprehensive review. *Semin Arth Rheum.* 2021;51:513–522.
25. Xie J, et al. The genetic architecture of membranous nephropathy and its potential to improve non-invasive diagnosis. *Nat Commun.* 2020;11:1600.

26. Stanescu HC, et al. Risk HLA-DQA1 and PLA(2)R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2011;364:616–626.
27. Catalina MD, et al. Patient ancestry significantly contributes to molecular heterogeneity of systemic lupus erythematosus. *JCI Insight*. 2020.
28. Langefeld CD, et al. Transancestral mapping and genetic load in systemic lupus erythematosus. *Nat Commun*. 2017;8:16021.
29. Menard LC, et al. B cells from African American lupus patients exhibit an activated phenotype. *JCI Insight*. 2016;1:e87310.
30. Owen KA, et al. Analysis of trans-ancestral SLE risk loci identifies unique biologic networks and drug targets in African and European ancestries. *Am J Hum Genet*. 2020;107:864–881.
31. Tesar V, Hruskova Z. Lupus nephritis: a different disease in European patients. *Kidney Dis*. 2015;1:110–118.
32. Isenberg D, et al. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. *Rheumatology*. 2010;49:128–140.
33. Yusuf AA, Govender MA, Brandenburg JT, Winkler CA. Kidney disease and APOL1. *Hum Mol Genet*. 2021;30:R129–r137.
34. Jain D, Halushka MK. Cardiac pathology of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol*. 2009;62(6):584–92.
35. Mavrogeni S, Dimitroulas T, Sfrikakis PP, Kitas GD. Heart involvement in rheumatoid arthritis: multimodality imaging and the emerging role of cardiac magnetic resonance. *Semin Arthritis Rheumatism*. 2013;43(3):314–24.
36. Castaneda S, Gonzalez-Juanatey C, Gonzalez-Gay MA. Inflammatory arthritis and heart disease. *Curr Pharm Des*. 2018;24(3):262–80.
37. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023–38.

38. Gabriel SE. Cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis. *Am J Med.* 2008;121(10 Suppl 1):S9–14.
39. Holmstrom M, Koivuniemi R, Korpi K, Kaasalainen T, Laine M, Kuuliala A, et al. Cardiac magnetic resonance imaging reveals frequent myocardial involvement and dysfunction in active rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(3):416–23.
40. Voskuyl AE. The heart and cardiovascular manifestations in rheumatoid arthritis. *Rheumatol (Ox Eng).* 2006;45(4):iv4–7.
41. Mantel A, Holmqvist M, Andersson DC, Lund LH, Askling J. Association between rheumatoid arthritis and risk of ischemic and nonischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(10):1275–85.
42. Kessler J, Totoson P, Devaux S, Moretto J, Wendling D, Demougeot C. Animal models to study pathogenesis and treatments of cardiac disorders in rheumatoid arthritis: Advances and challenges for clinical translation. *Pharmacol Res.* 2021;170:105494.
43. Nurmohamed MT. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2009;8(6):663–7.
44. Myasoedova E, Crowson CS, Turesson C, Gabriel SE, Matteson EL. Incidence of extraarticular rheumatoid arthritis in Olmsted county, Minnesota, in 1995-2007 versus 1985-1994: A population-based study. *J Rheumatol.* 2011;38(5):983–9.
45. Gonzalez A, Maradit Kremers H, Crowson CS, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, et al. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis.* 2008;67(1):64–9.
46. Di Franco M, Paradiso M, Mammarella A, Paoletti V, Labbadia G, Coppotelli L, et al. Diastolic function abnormalities in rheumatoid arthritis: Evaluation by echo Doppler transmitral flow and pulmonary venous flow: Relation with duration of disease. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(3):227–9.

47. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(3):480–9.
48. Gasparyan AY, Cocco G, Pandolfi S. Cardiac complications in rheumatoid arthritis in the absence of occlusive coronary pathology. *Rheumatol Int.* 2012;32(2):461–4.
49. Koivuniemi R, Paimela L, Suomalainen R, Leirisalo-Repo M. Cardiovascular diseases in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2013;42(2):131–5.
50. Turiel M, Sitia S, Tomasoni L, Cicala S, Atzeni F, Gianturco L, et al. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis. *Rheumatism.* 2009;61(3):244–53.
51. Thadani U, Iveson JM, Wright V. Cardiac tamponade, constrictive pericarditis and pericardial resection in rheumatoid arthritis. *Medicine.* 1975;54(3):261–70.
52. Jordan AD, Khan ME, Hoey ET, Rassl D, Nashef SA. A clinico-pathological conference on constrictive pericarditis secondary to rheumatoid arthritis: A case report with expert commentary and review of the literature. *Heart Lung Circ.* 2011;20(1):24–9.
53. Rawla P. Cardiac and vascular complications in rheumatoid arthritis. *Rheumatism.* 2019;57:27–36.
54. Lazzerini PE, Capecchi PL, Laghi-Pasini F, Boutjdir M. Autoimmune channelopathies as a novel mechanism in cardiac arrhythmias. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(9):521–35.
55. Lazzerini PE, Capecchi PL, Laghi-Pasini F. Systemic inflammation and arrhythmic risk: lessons from rheumatoid arthritis. *Eur Heart J.* 2017;38(22):1717–27.

56. Lazzarini PE, Capecchi PL, El-Sherif N, Laghi-Pasini F, Boutjdir M. Emerging arrhythmic risk of autoimmune and inflammatory cardiac channelopathies. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(7):e010595.
57. Turk SA, Heslinga SC, Dekker J, Britsemmer L, van der Lugt V, Lems WF, et al. The relationship between cardiac conduction times, cardiovascular risk factors, and inflammation in patients with early arthritis. *J Rheumatol.* 2017;44(5):580–6.
58. Dai H, Wang X, Yin S, Zhang Y, Han Y, Yang N, et al. Atrial fibrillation promotion in a rat model of rheumatoid arthritis. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(12):e007320.
59. Mullins PA, Grace AA, Stewart SC, Shapiro LM. Rheumatoid heart disease presenting as acute mitral regurgitation. *Am Heart J.* 1991;122(1 Pt 1):242–5.
60. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *New Engl J Med.* 2005;352(16):1685–95.
61. Avina-Zubieta JA, To F, Vostretsova K, De Vera M, Sayre EC, Esdaile JM. Risk of myocardial infarction and stroke in newly diagnosed systemic lupus erythematosus: A general population-based study. *Arthritis Care Res.* 2017;69(6):849–56.
62. Riviere E, Cohen Aubart F, Maisonnobe T, Maurier F, Richez C, Gombert B, et al. Clinicopathological features of multiple mononeuropathy associated with systemic lupus erythematosus: A multicenter study. *J Neurol.* 2017;264(6):1218–26.
63. Gupta S, Jesrani G, Gaba S, Gupta M, Kumar S. Constrictive pericarditis as an initial manifestation of systemic lupus erythematosus. *Cureus.* 2020;12(10):e11256.
64. Shazzad MN, Islam MN, Ara R, Ahmed CM, Fatema N, Azad AK, et al. Echocardiographic assessment of cardiac involvement in systemic lupus erythematosus patients. *Mymensingh Med J.* 2013;22(4):736–41.
65. Jia E, Geng H, Liu Q, Xiao Y, Zhang Y, Xie J, et al. Cardiac manifestations of han Chinese patients with systemic lupus erythematosus: A retrospective study. *Ir J Med Sci.* 2019;188(2):801–6.

66. Lindop R, Arentz G, Thurgood LA, Reed JH, Jackson MW, Gordon TP. Pathogenicity and proteomic signatures of autoantibodies to ro and la. *Immunol Cell Biol.* 2012;90(3):304–9.
67. Quismorio FPJr. Immune complexes in the pericardial fluid in systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med.* 1980;140(1):112–4.
68. Panchal L, Divate S, Vaideeswar P, Pandit SP. Cardiovascular involvement in systemic lupus erythematosus: An autopsy study of 27 patients in India. *J Postgrad Med.* 2006;52(1):5–10.
69. Cooper LTJr. Myocarditis. *N Engl J Med.* 2009;360(15):1526–38.
70. Tariq S, Garg A, Gass A, Aronow WS. Myocarditis due to systemic lupus erythematosus associated with cardiogenic shock. *Arch Med Sci.* 2018;14(2):460–2.
71. Roldan CA, Shively BK, Crawford MH. An echocardiographic study of valvular heart disease associated with systemic lupus erythematosus. *New Engl J Med.* 1996;335(19):1424–30.
72. Cervera R, Font J, Pare C, Azqueta M, Perez-Villa F, Lopez-Soto A, et al. Cardiac disease in systemic lupus erythematosus: Prospective study of 70 patients. *Ann Rheum Dis.* 1992;51(2):156–9.
73. Chang JC, Xiao R, Mercer-Rosa L, Knight AM, Weiss PF. Child-onset systemic lupus erythematosus is associated with a higher incidence of myopericardial manifestations compared to adult-onset disease. *Lupus.* 2018;27(13):2146–54.
74. Finkelstein Y, Adler Y, Harel L, Nussinovitch M, Youinou P. Anti-ro (SSA) and anti-la (SSB) antibodies and complete congenital heart block. *Ann Med Interne (Paris).* 1997;148(3):205–8.
75. Shapiro RF, Gamble CN, Wiesner KB, Castles JJ, Wolf AW, Hurley EJ, et al. Immunopathogenesis of libman-sacks endocarditis: Assessment by light and immunofluorescent microscopy in two patients. *Ann Rheum Dis.* 1977;36(6):508–16.
76. Lazzerini PE, Capecchi PL, Guideri F, Bellisai F, Selvi E, Acampa M, et al. Comparison of frequency of complex ventricular arrhythmias in patients with positive versus negative anti-Ro/SSA and connective tissue disease. *Am J Cardiol.* 2007;100(7):1029–34.

77. Logar D, Kveder T, Rozman B, Dobovisek J. Possible association between anti-ro antibodies and myocarditis or cardiac conduction defects in adults with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 1990;49(7):627–9.
78. Toh N, Kanzaki H, Nakatani S, Ohara T, Kim J, Kusano KF, et al. Left atrial volume combined with atrial pump function identifies hypertensive patients with a history of paroxysmal atrial fibrillation. *Hypertension.* 2010;55(5):1150–6.
79. Davis JM 3rd, Roger VL, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. The presentation and outcome of heart failure in patients with rheumatoid arthritis differs from that in the general population. *Arthritis Rheum.* 2008;58(9):2603–11.
80. Mavrogeni S, Koutsogeorgopoulou L, Dimitroulas T, Markousis-Mavrogenis G, Kolovou G. Complementary role of cardiovascular imaging and laboratory indices in early detection of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2017;26(3):227–36.
81. Parkes JE, Day PJ, Chinoy H, Lamb JA. The role of microRNAs in the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27(6):608–15.
82. Hughes M, Lilleker JB, Herrick AL, Chinoy H. Cardiac troponin testing in idiopathic inflammatory myopathies and systemic sclerosis-spectrum disorders: biomarkers to distinguish between primary cardiac involvement and low-grade skeletal muscle disease activity. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(4):795–8.
83. Fairley JL, Wicks I, Peters S, Day J. Defining cardiac involvement in idiopathic inflammatory myopathies: a systematic review. *Rheumatol.* 2021;61(1):103–20.
84. Dhir T, Jiang N. Misleading elevation of troponin T caused by polymyositis. *Int J BioMed Sci.* 2013;9(2):107–11.
85. Danieli MG, Gelardi C, Guerra F, Cardinaletti P, Pedini V, Gabrielli A. Cardiac involvement in polymyositis and dermatomyositis. *Autoimmun Rev.* 2016;15(5):462–5.
86. Lundberg IE. The heart in dermatomyositis and polymyositis. *Rheumatol (Ox Eng).* 2006;45(4):iv18–21.

87. Casian M, Jurcut C, Dima A, Mihai A, Stanciu S, Jurcut R. Cardiovascular disease in primary Sjogren's syndrome: Raising clinicians' awareness. *Front Immunol.* 2022;13:865373.
88. Yong WC, Sanguankeo A, Upala S. Association between primary Sjogren's Syndrome, arterial stiffness, and subclinical atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2019;38(2):447–55.
89. Tsai YD, Chien WC, Tsai SH, Chung CH, Chu SJ, Chen SJ, et al. Increased risk of aortic aneurysm and dissection in patients with sjogren's syndrome: a nationwide population-based cohort study in Taiwan. *BMJ Open.* 2018;8(6):e022326.
90. Suthahar N, Meijers WC, Sillje HHW, de Boer RA. From inflammation to fibrosis-molecular and cellular mechanisms of myocardial tissue remodelling and perspectives on differential treatment opportunities. *Curr Heart Fail Rep.* 2017;14(4):235–50.
91. Espinola Zavaleta N, Morales Blanhir J, de Witt Garcia M, Romero Cardenas A, Vargas Barron J. Echocardiographic findings in primary Sjogren Syndrome. *Arch Inst Cardiol Mex.* 1997;67(2):114–25.
92. Cannarile F, Valentini V, Mirabelli G, Alunno A, Terenzi R, Luccioli F, et al. Cardiovascular disease in systemic sclerosis. *Ann Transl Med.* 2015;3(1):8.
93. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore).* 2002;81(2):139–53.
94. Kurmann RD, El-Am EA, Radwan YA, Sandhu AS, Crowson CS, Matteson EL, et al. Increased risk of valvular heart disease in systemic sclerosis: An underrecognized cardiac complication. *J Rheumatol.* 2021;48(7):1047–52.
95. Bulkley BH, Ridolfi RL, Salyer WR, Hutchins GM. Myocardial lesions of progressive systemic sclerosis. a cause of cardiac dysfunction. *Circulation.* 1976;53(4):483–90.