

CAPÍTULO 41

ARTIGO DE REVISÃO

MECANISMOS MOLECULARES E MANEJO CARDIOVASCULAR NAS DOENÇAS AUTOIMUNES SISTÊMICAS

Autor Principal

Clara Maria Neira Sacaski

Coautores

Luciana de Oliveira Fumian Brasil

Thaís Arenas Dallagassa

Allan Christian Lima da Silva

Jorge Vinícius Costa Santos

Sebastião de Almeida e Silva Neto

Dioger Narciso Melhado Ramos

Resumo As doenças autoimunes sistêmicas configuram um grupo heterogêneo de patologias crônicas que resultam de uma falha profunda nos mecanismos de tolerância imunológica, levando o organismo a agredir seus próprios tecidos e órgãos vitais. A intersecção entre essas condições e o sistema cardiovascular tornou-se um foco crítico de investigação na medicina atual, dado que as taxas de morbidade e mortalidade cardíaca nesses indivíduos superam significativamente as observadas na população geral de mesma faixa etária. O comprometimento cardíaco é mediado por uma rede complexa de processos inflamatórios persistentes e distúrbios regulatórios que afetam simultaneamente o miocárdio, o pericárdio, o sistema de condução elétrica e a vasculatura coronária profunda. Nas moléculas, a deposição contínua de imunocomplexos e a ativação descontrolada do sistema complemento deflagram cascatas inflamatórias que resultam em estresse oxidativo severo e aumento patológico da atividade de fibroblastos induzido por citocinas, culminando em fibrose intersticial e deposição densa de colágeno. No plano vascular, a disfunção endotelial atua como o estágio inicial necessário para a aterosclerose acelerada, sendo impulsionada pelo acúmulo de partículas de lipoproteína de baixa densidade oxidada e pela infiltração massiva de monócitos e linfócitos T helper 1 nas camadas subendoteliais. Evidências clínicas robustas associam patologias como o lúpus eritematoso sistêmico, a artrite reumatoide e a síndrome antifosfolípide a um risco drasticamente elevado de infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva e episódios de morte súbita, muitas vezes precedidos por uma aterosclerose subclínica silenciosa. O diagnóstico preciso depende da integração criteriosa de biomarcadores inflamatórios, como a proteína C reativa de alta sensibilidade, com métodos de imagem avançados e análise de sinais eletrocardiográficos para avaliar a variabilidade da frequência cardíaca e a estabilidade autonômica. O manejo terapêutico atual busca não apenas o controle dos sintomas articulares, mas a redução agressiva da carga cardiovascular por meio de fármacos imunomoduladores, agentes biológicos e terapias hipolipemiantes. As

perspectivas para a cardiologia reumatológica apontam para a identificação de novos alvos celulares e o aprimoramento de calculadoras de risco específicas que integrem a atividade inflamatória da doença, garantindo intervenções preventivas mais eficazes.

Palavras-chave: Doenças autoimunes. Doenças cardiovasculares. Aterosclerose. Lúpus eritematoso sistêmico. Artrite reumatoide.

1. FUNDAMENTOS DA RESPOSTA IMUNE E A PERDA DA TOLERÂNCIA

O sistema imunológico humano é composto por uma rede intrincada de células e moléculas que circulam pelo organismo com a função primária de vigilância e eliminação de patógenos exógenos e substâncias potencialmente nocivas. Em condições fisiológicas normais, este sistema opera sob um rigoroso controle de tolerância, distinguindo de forma precisa os componentes próprios do organismo daqueles estranhos. Porém, as doenças autoimunes manifestam-se quando ocorre uma falha nesses mecanismos de reconhecimento, resultando em um ataque equivocado do sistema imune contra órgãos, tecidos e articulações saudáveis.

Até o momento, mais de 100 doenças autoimunes foram catalogadas pela literatura médica. Algumas patologias apresentam alta prevalência e são amplamente reconhecidas pela comunidade científica, como a artrite reumatoide, o diabetes mellitus tipo 1, a esclerose múltipla, o lúpus eritematoso sistêmico, a colite ulcerativa, a doença de Crohn e a esclerose sistêmica. Por outro lado, outras condições apresentam uma frequência reduzida, o que impõe desafios diagnósticos consideráveis à prática clínica. Embora as causas exatas que deflagram esse processo permaneçam parcialmente desconhecidas, a evidência científica aponta para uma interação complexa entre predisposições genéticas e gatilhos ambientais como o fundamento para a sua ocorrência.

As doenças autoimunes podem ser segmentadas em dois grandes grupos conforme a abrangência de sua atividade patológica: as específicas de órgãos e as sistêmicas. Nos distúrbios específicos, o processo imunológico visa um alvo anatômico restrito, como ocorre na tireoidite de Hashimoto e na anemia perniciosa. Já nas doenças sistêmicas, a atividade autoimune é disseminada, afetando simultaneamente múltiplos sistemas do organismo, como observado na doença de Behçet e na dermatomiosite. A Tabela 1 detalha essa classificação para uma melhor orientação diagnóstica.

Tabela 1 – Classificação das doenças autoimunes por abrangência sistêmica

Categoria	Definição e Mecanismo	Exemplos de Patologias	Alvos Primários
Específicas de Órgão	Resposta imune direcionada a antígenos restritos a um único tecido.	Tireoidite de Hashimoto, Diabetes Tipo 1, Anemia Perniciosa.	Glândula tireoide, células beta pancreáticas, mucosa gástrica.
Sistêmicas	Atividade autoimune disseminada com potencial de lesão multiorgânica.	Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), Artrite Reumatoide (AR), Doença de Behçet.	Articulações, vasos sanguíneos, rins, pele e coração.

2. DINÂMICA EPIDEMIOLÓGICA E DISPARIDADES DEMOGRÁFICAS

Embora cada doença autoimune isoladamente possa ser considerada incomum, o impacto coletivo na mortalidade e morbidade é substancial, afetando entre 3% e 5% da população global. A incidência e a prevalência dessas condições apresentam variações significativas conforme a idade, a etnia e a localização geográfica, o que torna a geoepidemiologia uma ferramenta essencial para a compreensão dessas patologias. Observa-se uma tendência de agregação familiar, com riscos elevados em parentes de primeiro grau e, especialmente, em gêmeos monozigóticos.

Um dos aspectos mais notáveis da epidemiologia dessas doenças é a marcante disparidade de gênero, com uma frequência significativamente maior em mulheres, atingindo proporções de até 10:1 em determinadas condições. As variações geográficas também são pronunciadas; a esclerose múltipla, por exemplo, exibe uma prevalência muito baixa em áreas tropicais da Ásia, mas atinge níveis superiores a 200 casos por 100.000 habitantes em regiões de clima temperado na Europa e América do Norte. Da mesma forma, a incidência de diabetes mellitus tipo 1 apresenta disparidades drásticas entre populações europeias e chinesas. A Tabela 2 apresenta um panorama epidemiológico comparativo entre as principais doenças autoimunes sistêmicas e específicas, destacando a incidência regional.

Tabela 2 – Geoepidemiologia e incidência das doenças autoimunes

Doença	Região Geográfica	Taxa de Incidência / Prevalência	Observações Demográficas
Esclerose Múltipla	Áreas Temperadas (Europa/EUA).	> 200 casos / 100.000 pessoas.	Prevalência muito baixa em áreas tropicais.
Diabetes Tipo 1	Europa e Estados Unidos.	5 a 20 / 100.000 pessoas/ano.	Incidência < 1 / 100.000 na China.
Doença Celíaca	Reino Unido.	19,1 / 100.000 pessoas/ano (2011).	Aumento significativo nas últimas décadas.
Artrite Reumatoide	Global.	Prevalência de 0,24% (2010).	Estabilidade estatística entre 1990 e 2010.

3. MECANISMOS DE LESÃO VASCULAR E ATEROSCLEROSE ACELERADA

A aterosclerose nas doenças autoimunes não deve ser compreendida apenas como um distúrbio metabólico de lipídios, mas como um processo inflamatório crônico e multifatorial em que todos os componentes do sistema imunológico participam ativamente da formação do ateroma. As vias pró-inflamatórias desempenham um papel decisivo na iniciação e na disseminação do dano vascular, promovendo o espessamento da camada íntima e a redução da elasticidade arterial.

O estágio inicial desse processo é a disfunção endotelial, que pode ser agravada por fatores de risco tradicionais como o tabagismo e o diabetes, frequentemente potencializados pelo uso de corticoterapia no tratamento das doenças de base. A inflamação sistêmica envolve reagentes de fase aguda, como a proteína C reativa (PCR), que possui a capacidade de ativar o sistema complemento e induzir a liberação de citocinas como a interleucina-6 (IL-6), consolidando-se como um fator de risco independente para eventos cardiovasculares.

Nas células, a oxidação e a glicação das partículas de LDL produzem neoepítomos imunogênicos que agredem o endotélio e a musculatura lisa. Em resposta a esse insulto, ocorre o recrutamento de monócitos que se diferenciam em macrófagos, os quais internalizam o LDL oxidado para formar as chamadas células espumosas. Simultaneamente, linfócitos T helper 1 (Th1) infiltram o espaço subendotelial e secretam citocinas pró-inflamatórias, como o interferon- γ (IFN- γ) e o fator de

necrose tumoral- α (TNF- α), que favorecem a migração celular e a instabilidade da placa, culminando em um risco elevado de ruptura e trombose coronária.

4. ARTRITE REUMATOIDE E O RISCO CORONARIANO ACELERADO

A artrite reumatoide (AR) transcende o comprometimento das articulações móveis, apresentando uma capacidade de induzir danos estruturais em praticamente qualquer sistema orgânico. Entre as manifestações extra-articulares, as doenças cardiovasculares (DCV) consolidaram-se como o indicador primário de um prognóstico clínico desfavorável. Evidências científicas demonstram que o acúmulo de lesões vasculares tem início antes mesmo do diagnóstico formal da AR, sofrendo uma aceleração progressiva conforme a patologia avança. Em comparação a indivíduos hígidos da mesma faixa etária, os pacientes acometidos exibem uma prevalência significativamente maior de aterosclerose subclínica e disfunção endotelial, que pode ser mensurada pela redução da vasodilatação mediada pelo fluxo na artéria braquial.

A magnitude desse impacto é refletida nas estatísticas de sobrevivência: a expectativa de vida desses pacientes é reduzida em um intervalo de 3 a 10 anos, sendo a mortalidade por causas cardíacas 3,6 vezes superior à da população geral. A doença cardíaca isquêmica, secundária ao processo aterosclerótico, representa a causa de óbito mais frequente, muitas vezes manifestando-se de forma silenciosa e culminando em morte súbita sem a presença de sintomas premonitórios. Na América Latina, a prevalência de DCV em pacientes com AR oscila entre 13,8% e 80,6%, com variações regionais que apontam índices de 47,4% no Brasil e 30,5% na Argentina.

A gestão clínica eficaz exige uma abordagem que combine a adoção de estilos de vida saudáveis com intervenções farmacológicas precisas. O uso de estatinas tem demonstrado eficácia na redução do colesterol total e na melhoria das taxas de sobrevivência, enquanto inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) contribuem para a integridade endotelial. Além disso, o controle rigoroso da atividade inflamatória por meio de medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs) e agentes biológicos anti-TNF é essencial para reduzir a carga cardiovascular global. A artrite reumatoide, forma mais comum de doença autoimune apresenta riscos e manifestações cardiovasculares, conforme mostra a Tabela 3.

Tabela 3 – Indicadores de risco e manifestações cardiovasculares na artrite reumatoide

Categoria de Impacto	Manifestações e Parâmetros Clínicos	Impacto na Sobrevida e Prognóstico
Doença Isquêmica	Aterosclerose silenciosa e infarto do miocárdio frequente.	Principal causa de óbito; risco de morte súbita duplicado.
Alterações Vasculares	Disfunção endotelial e aumento da espessura íntima-média carotídea.	Início precoce, muitas vezes precedendo o diagnóstico articular.
Mortalidade Global	Redução da expectativa de vida em comparação à população hígida.	Perda estimada entre 3 a 10 anos de vida.
Triagem de Risco	Uso de calculadoras como SCORE e escore de Framingham.	Modelos tradicionais frequentemente subestimam o risco real na AR.

5. LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E O COMPROMETIMENTO MULTIORGÂNICO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) apresenta um envolvimento cardíaco abrangente e complexo, afetando desde as camadas de revestimento até o sistema de excitação elétrica do coração. A patogênese das lesões reside na formação e deposição de complexos imunes compostos por autoanticorpos específicos, como o anti-dsDNA e o anti-Sm, em diversos tecidos cardíacos. Essa deposição deflagra uma cascata inflamatória intensa que resulta em infiltração linfocitária, edema do tecido conjuntivo e, em estágios avançados, degeneração e necrose de cardiomiócitos.

As doenças pericárdicas são as manifestações mais comuns, caracterizando-se por espessamento e derrame pericárdico que podem se manifestar clinicamente por dor precordial e dispneia. No miocárdio, a miocardite lúpica pode levar à fibrose miocárdica e cicatrização, prejudicando a contratilidade global. Adicionalmente, as valvulopatias são frequentes, sendo identificadas em até 61% dos pacientes por meio de ecocardiografia; o espessamento valvar e as vegetações não infecciosas (endocardite de Libman-Sacks) são as lesões predominantes, frequentemente associadas à presença de anticorpos anticardiolipina.

O sistema de condução também é vulnerável, resultando em arritmias variadas, sendo a taquicardia sinusal a mais comum. Um aspecto crítico da patologia é a possibilidade de bloqueio cardíaco congênito em recém-nascidos de mães portadoras de anticorpos anti-SSA e anti-SSB, evidenciando a necessidade de monitoramento rigoroso durante o período gestacional. Todos esses aspectos estão resumidos na Tabela 4.

Tabela 4 – Espectro das lesões cardíacas no lúpus eritematoso sistêmico (LES)

Estrutura Acometida	Tipo de Lesão e Fisiopatologia	Sintomas e Sinais Clínicos
Pericárdio	Pericardite fibrinosa e derrame pericárdico por deposição de imunocomplexos.	Dor torácica, atrito pericárdico e dispneia.
Miocárdio	Miocardite com infiltração mononuclear e fibrose intersticial.	Edema periférico, palpitações e insuficiência cardíaca.
Endocárdio (Válvulas)	Endocardite de Libman-Sacks; espessamento e regurgitação valvar.	Sopros cardíacos e febre.
Sistema de Condução	Danos imunomediados ao nó sinoatrial e tecidos de condução.	Taquicardia/bradicardia sinusal e bloqueios atrioventriculares.

6. SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDE E EVENTOS TROMBÓTICOS

A síndrome antifosfolípide (SAF) constitui uma condição pró-trombótica sistêmica de alta gravidade, caracterizada pela ocorrência de trombozes em leitos venosos e arteriais. A heterogeneidade de suas manifestações clínicas deriva dos múltiplos efeitos que os anticorpos antifosfolípidos exercem sobre as células endoteliais e plaquetas, promovendo um estado de hipercoagulabilidade. Os eventos arteriais manifestam-se predominantemente como acidentes vasculares cerebrais e doença arterial coronariana, com altas taxas de recorrência.

Além das complicações vasculares, a SAF induz alterações cardíacas diretas, notadamente o espessamento irregular dos folhetos valvares e a formação de vegetações que podem evoluir para disfunção valvar severa. O manejo terapêutico baseia-se no uso criterioso de antiagregantes plaquetários, como a aspirina, e anticoagulantes, como as heparinas, para prevenir a recorrência de eventos.

Recentemente, o uso de estatinas tem sido valorizado por suas propriedades pleiotrópicas, que incluem efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores fundamentais para mitigar o processo aterosclerótico acelerado nesta condição.

7. SÍNDROME DE SJÖGREN: INFLAMAÇÃO SISTÊMICA E INTEGRIDADE VASCULAR

A Síndrome de Sjögren (SS) é caracterizada como uma patologia autoimune que atinge primordialmente as glândulas exócrinas, resultando em um comprometimento funcional progressivo que se manifesta, na maioria dos casos, por meio de um ressecamento persistente das mucosas ocular e bucal. No entanto, o espectro clínico desta condição é significativamente mais amplo, variando de uma afecção glandular isolada a um envolvimento sistêmico extraglandular que acomete entre 40% a 50% dos pacientes. Entre as manifestações sistêmicas, as doenças cardiovasculares (DCV) emergem como uma preocupação clínica, embora apresentem uma prevalência inferior quando comparadas a outras doenças reumatológicas.

A base fisiopatológica do risco cardiovascular na SS reside na inflamação sistêmica crônica, que atua como um fator de risco para o desenvolvimento de danos estruturais no aparelho circulatório. Curiosamente, a prevalência de eventos cardiovasculares maiores não é drasticamente superior em relação à população geral, o que pode ser atribuído a uma carga inflamatória que, embora persistente, apresenta-se com menor intensidade do que no lúpus ou na artrite reumatoide. Todavia, estudos funcionais demonstram a presença de disfunção endotelial significativa nesses pacientes, mesmo quando a espessura médio-intimal das artérias carótidas permanece em patamares comparáveis aos de indivíduos saudáveis.

O risco cardiovascular se torna mais pronunciado com o avanço da idade, especialmente em mulheres no período pós-menopausa. Pesquisas utilizando ultrassonografia femoral e carotídea identificaram altas taxas de doença arterial subclínica, caracterizada por alterações morfológicas na parede dos vasos que sinalizam o estágio inicial do desenvolvimento aterosclerótico. O efeito sinérgico entre fatores imunológicos e mediadores inflamatórios crônicos parece ser o responsável pelo comprometimento funcional do endotélio e das células musculares lisas vasculares. O manejo clínico deve focar na intervenção rigorosa sobre fatores de risco modificáveis e na avaliação periódica de autoanticorpos. Vale destacar o papel protetor dos medicamentos modificadores da doença, que estão associados a uma menor frequência de hipertensão, diabetes tipo 2 e dislipidemia nessa população.

8. ESCLEROSE SISTÊMICA (ES): DINÂMICA MICRO E MACROVASCULAR

A esclerose sistêmica apresenta um perfil de agressão vascular único, manifestando-se por meio de duas formas principais: o envolvimento microvascular e o macrovascular. A vasculopatia microvascular atinge predominantemente as pequenas artérias e capilares, resultando em uma doença oclusiva marcada por episódios frequentes de vasoespasma e uma proliferação acentuada da camada interna dos vasos. Por outro lado, a patologia macrovascular é identificada por fibrose densa e proliferação crônica da íntima, acompanhadas por um infiltrado linfocítico transmural, muitas vezes sem a presença clássica de placas ateroscleróticas.

Apesar das características histológicas distintas, há evidências crescentes de aterosclerose acelerada na ES, evidenciada pelo acúmulo de cálcio nas artérias coronárias e uma maior prevalência de doença coronariana subclínica. No miocárdio, a característica diagnóstica mais relevante é a fibrose irregular, que ocorre preferencialmente nas regiões subendocárdicas e está intrinsecamente ligada à disfunção diastólica ventricular esquerda, embora a sintomatologia clínica se manifeste em apenas 10% dos casos. Casos de infarto do miocárdio ou defeitos de perfusão miocárdica têm sido relatados mesmo em pacientes sem obstrução coronariana anatômica, sugerindo que a etiologia do dano isquêmico reside na disfunção da microvasculatura.

A redução da reserva de fluxo coronariano é um achado comum e está associada a um risco elevado de eventos isquêmicos. Adicionalmente, o envolvimento cardíaco abrange ectasias, estenoses arteriais, arritmias complexas, distúrbios de condução e hipertrofia ventricular secundária à insuficiência cardíaca. A ultrassonografia carotídea consolidou-se como uma ferramenta indispensável para a detecção de doença arterial subclínica e como um preditor de acidentes vasculares futuros. O tratamento exige uma abordagem focada no componente vascular, utilizando terapias vasodilatadoras modernas, análogos da prostaciclina, antagonistas da endotelina e inibidores da tirosina quinase para prevenir novas lesões e estimular a reparação tecidual. A Tabela 5 organiza as principais manifestações cardiovasculares destas duas patologias.

Tabela 5 – Manifestações cardiovasculares na síndrome de Sjögren e esclerose sistêmica

Condição Clínica	Perfil de Acometimento Vascular	Complicações Cardíacas Prevalentes	Biomarcadores e Diagnóstico
Síndrome de Sjögren	Disfunção endotelial sistêmica e aterosclerose	Risco aumentado em mulheres na pós-menopausa; menor	Ultrassonografia vascular e

Condição Clínica	Perfil de Acometimento Vascular	Complicações Cardíacas Prevalentes	Biomarcadores e Diagnóstico
	subclínica carotídea/femoral.	prevalência de eventos agudos.	monitoramento de autoanticorpos.
Esclerose Sistêmica	Doença oclusiva microvascular e proliferação da íntima macrovascular.	Fibrose miocárdica subendocárdica e disfunção diastólica do VE.	Reserva de fluxo coronariano e ultrassonografia de carótidas.

9. ESPONDILOARTROPATIAS E O DESAFIO DA AUTOINFLAMAÇÃO

As espondiloartropatias configuram um grupo de doenças autoinflamatórias crônicas que guardam uma relação estreita com o risco elevado de aterosclerose acelerada e doenças cardiovasculares em comparação à população hígida. A espondilite anquilosante, especificamente, apresenta taxas de mortalidade superiores, impulsionadas em grande medida por complicações do sistema circulatório. A presença de aterosclerose subclínica é um achado frequente tanto na espondilite anquilosante quanto na artrite psoriática, manifestando-se por disfunção endotelial precoce e aumento da espessura íntima-média carotídea com formação de placas.

Essas alterações vasculares podem ocorrer nos estágios iniciais da doença, exigindo vigilância diagnóstica constante. No campo terapêutico, o bloqueio do fator de necrose tumoral- α (TNF- α) tem demonstrado benefícios que extrapolam o controle da inflamação articular. O uso desses agentes biológicos resulta em melhorias significativas na resistência à insulina, nos marcadores da síndrome metabólica e em biomarcadores específicos de disfunção endotelial. Tais evidências reforçam que a terapia anti-TNF- α exerce um papel protetor cardiovascular direto, mitigando os processos aterogênicos induzidos pela autoinflamação crônica. A Tabela 6 resume as estratégias terapêuticas e de monitoramento para estas condições.

Tabela 6 – Abordagens de monitoramento e terapia vascular em doenças reumatológicas

Patologia	Foco da Terapia Vascular	Agentes Terapêuticos Sugeridos	Impacto Esperado
Esclerose Sistêmica	Preservação da microcirculação e redução da fibrose.	Análogos da prostaciclina e antagonistas da endotelina.	Reparação vascular e redução de crises isquêmicas.
Espondiloartropatias	Controle da aterogênese inflamatória e risco metabólico.	Bloqueadores de TNF- α (terapia biológica).	Melhora da função endotelial e da resistência insulínica.
Síndrome de Sjögren	Manejo de fatores de risco modificáveis e proteção endotelial.	DMARDs convencionais e estatinas.	Redução de hipertensão e perfis lipídicos favoráveis.

REFERÊNCIAS

1. Kim HY, Kim HR, Lee SH. Advances in Systems Biology Approaches for Autoimmune Diseases. *Immune Netw.* 2014;14:73–80.
2. Blumberg RS, Dittel B, Hafler D, von Herrath M, Nestle FO. Unraveling the autoimmune translational research process layer by layer. *Nat Med.* 2012;18:35–41.
3. Amaya-Amaya J, Montoya-Sánchez L, Rojas-Villarraga A. Cardiovascular Involvement in Autoimmune Diseases. *Biomed Res Int* 2014;2014:367359.
4. Anaya JM, Castiblanco J, Rojas-Villarraga A, Pineda-Tamayo R, Levy RA, Gómez-Puerta J, et al. The multiple autoimmune syndromes. A clue for the autoimmune tautology. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012;43:256–264.
5. Anaya JM. The diagnosis and clinical significance of polyautoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2014;13:423–426.
6. Fridkis-Hareli M. Immunogenetic mechanisms for the coexistence of organ-specific and systemic autoimmune diseases. *J Autoimmune Dis.* 2008;5:1.

7. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics – 2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:e18–e209.
8. Kurmann RD, Mankad R. Atherosclerotic vascular disease in the autoimmune rheumatologic woman. *Clin Cardiol*. 2018;41:258–263.
9. Abou-Raya S, Abou-Raya A, Naim A, Abuelkheir H. Chronic inflammatory autoimmune disorders and atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1107:56–67.
10. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA Jr, Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1997;145:408–415.
11. Nussinovitch U, Shoenfeld Y. Autoimmunity and heart diseases: pathogenesis and diagnostic criteria. *Arch Immunol Ther Exp*. 2009;57:95–104.
12. Sherer Y, Shoenfeld Y. Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune disease. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2:99–106.
13. Lago F, Gómez R, Conde J, Scotece M, Gómez-Reino JJ, Gualillo O. Cardiometabolic comorbidities and rheumatic diseases: focus on the role of fat mass and adipokines. *Arthritis Care Res*. 2011;63:1083–1090.
14. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R, et al. Traditional Framingham risk factors fail to account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus fully. *Arthritis Rheum*. 2001;44:2331–2337.
15. Stojanovich L. Autonomic dysfunction in autoimmune rheumatic disease. *Autoimmun Rev*. 2009;8:569–572.
16. Malpas SC. Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of the cardiovascular disease. *Physiol Rev*. 2010;90:513–557.
17. Skamra C, Ramsey-Goldman R. Management of cardiovascular complications in systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Rheumatol*. 2010;5:75–100.
18. Kitas G, Banks MJ, Bacon PA. Cardiac involvement in rheumatoid disease. *Clin Med*. 2001;1:18–21.
19. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of heart rate variability metrics and norms. *Front Public Health* 2017;5:258.
20. Fisch C. Centennial of the string galvanometer and the electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1737–45.
21. Lamberts RJ, Blom MT, Novy J, Belluzzo M, Seldenrijk A, Penninx BW, et al. Increased prevalence of ECG markers for sudden cardiac arrest in refractory epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:309–13.
22. Maršánová L, Ronzhina M, Smíšek R, Vítek M, Němcová A, Smital L, et al. ECG features and methods for automatic classification of ventricular premature and ischemic heartbeats: A comprehensive experimental study. *Sci Rep* 2017;7:11239.
23. Wang L, Wang FS, Chang C, Gershwin ME. Breach of tolerance: primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2014;34:297–317.

24. Silverstein AM. Paul Ehrlich, archives and the history of immunology. *Nat Immunol.* 2005;6: 639.
25. Rose NR, Witebsky E. Studies on organ specificity. V. Changes in the thyroid glands of rabbits following active immunization with rabbit thyroid extracts. *J Immunol.* 1956;76:417–427.
26. Salinas GF, Braza F, Brouard S, Tak PP, Baeten D. The role of B lymphocytes in the progression from autoimmunity to autoimmune disease. *Clin Immunol.* 2013;146:34–45.
27. Hang LM, Nakamura RM. Current concepts and advances in clinical laboratory testing for autoimmune diseases. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 1997;34:275–311.
28. Avrameas S, Selmi C. Natural autoantibodies in the physiology and pathophysiology of the immune system. *J Autoimmun.* 2013;41:46–49.
29. Panda S, Ding JL. Natural antibodies bridge innate and adaptive immunity. *J Immunol.* 2015; 194:13–20.
30. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol.* 1997;84:223–243.
31. Eaton WW, Rose NR, Kalaydjian A, Pedersen MG, Mortensen PB. Epidemiology of autoimmune diseases in Denmark. *J Autoimmun.* 2007;29:1–9.
32. Wahren-Herlenius M, Dorner T. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. *Lancet.* 2013;382:819–831.
33. Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmun Rev.* 2010;9:A387–394.
34. West J, Fleming KM, Tata LJ, Card TR, Crooks CJ. Incidence and prevalence of celiac disease and dermatitis herpetiformis in the UK over two decades: population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:757–768.
35. Cross M, Smith E, Hoy D et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1316–1322.
36. Leung PS, Wang J, Naiyanetr P et al. Environment and primary biliary cirrhosis: electrophilic drugs and the induction of AMA. *J Autoimmun.* 2013;41:79–86.
37. Kahlenberg JM, Kaplan MJ. Mechanisms of premature atherosclerosis in rheumatoid arthritis and lupus. *Annu Rev Med.* 2013;64:249–263.
38. Frostegård J. Atherosclerosis in patients with autoimmune disorders. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:1776–1785.
39. Espinola-Zavaleta N, Alexanderson-Rosas E, Granados N, Elena Soto M, Amigo MC. Myocardial perfusion defects in patients with autoimmune diseases: a prospective study. Analysis of two diagnostic tests. *Lupus.* 2006;15:38–43.
40. Krishnan E. Stroke subtypes among young patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 2005;118:1415.

41. Sherer Y, Shoenfeld Y. Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2:99–106.
42. Nikpour M, Harvey PJ, Ibanez D, Gladman DD, Urowitz MB. High-sensitivity C-reactive protein as a marker of cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64:3052–3053.
43. O’Neill SG, Isenberg DA, Rahman A. Could antibodies to C-reactive protein link inflammation and cardiovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus? *Ann Rheum Dis*. 2007;66:989–991.
44. Galarraga B, Khan F, Kumar P, Pullar T, Belch JJ. C-reactive protein: the underlying cause of microvascular dysfunction in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2008;47:1780–1784.
45. Maksimowicz-McKinnon K, Magder LS, Petri M. Predictors of carotid atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2006;33:2458–2463.
46. D’Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117:743–753.
47. Farzaneh-Far A, Roman MJ. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Pract*. 2005;59:823–824.
48. Martínez-Berriotxo A, Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Rueda M, Aguirre C. Homocysteine, antiphospholipid antibodies and risk of thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004;13:927–933.
49. Bartoli F, Angotti C, Fatini C, et al. Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism and macrovascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:772–775.
50. Zinger H, Sherer Y, Shoenfeld Y. Atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases-mechanisms and clinical findings. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2009;37:20–28.
51. Medeiros AM, von Mühlen CA, Gidlund MA, Bodanese R, Gottlieb MG, Bodanese LC. Antibodies against oxLDL and acute coronary syndrome. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95:47–54.
52. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115–126.
53. Kim SH, Lee CK, Lee EY, et al. Serum oxidized low-density lipoproteins in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2004;24:230–233.
54. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1685–1695.
55. López-Pedreira C, Pérez-Sánchez C, Ramos-Casals M, Santos-Gonzalez M, Rodriguez-Ariza A, Cuadrado MJ. Cardiovascular risk in systemic autoimmune disease: epigenetic mechanisms of immune regulatory functions. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:974648.

56. Swirski FK, Nahrendorf M. Leukocyte behavior in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure. *Science*. 2013;339:161–166.
57. Ferencík M, Stvrtinová V, Hulín I. Defects in regulation of local immune responses resulting in atherosclerosis. *Clin Dev Immunol*. 2005;12:225–34.
58. Emeson EE, Shen ML, Bell CG, Qureshi A. Inhibition of atherosclerosis in CD4 T-cell-ablated and nude (nu/nu) C57BL/6 hyperlipidemic mice. *Am J Pathol*. 1996;149:675–685.
59. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation*. 2005;112:3337–3347.
60. Sherer Y, Tenenbaum A, Praprotnik S, et al. Coronary artery disease but not coronary calcification is associated with elevated levels of cardiolipin, beta-2-glycoprotein-I, and oxidized LDL antibodies. *Cardiology*. 2001;95:20–24.
61. Inoue T, Uchida T, Kamishirado H, Takayanagi K, Morooka S. Antibody against oxidized low density lipoprotein may predict progression or regression of atherosclerotic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1871–1876.
62. Santos AO, Fonseca FA, Fischer SM, et al. High circulating autoantibodies against human oxidized low-density lipoprotein are related to stable and lower titers to unstable clinical situation. *Clin Chim Acta*. 2009;406:113–118.
63. Che J, Li G, Wang W, et al. Serum autoantibodies against human oxidized low-density lipoproteins are inversely associated with severity of coronary stenotic lesions calculated by Gensini score. *Cardiol J*. 2011;18:364–370.
64. Matsuura E, Kobayashi K, Inoue K, Lopez LR, Shoenfeld Y. Oxidized LDL/beta2-glycoprotein I complexes: new aspects in atherosclerosis. *Lupus*. 2005;14:736–741.
65. Matsuura E, Kobayashi K, Matsunami Y, Lopez LR. The immunology of atherothrombosis in the antiphospholipid syndrome: antigen presentation and lipid intracellular accumulation. *Autoimmun Rev*. 2009;8:500–505.
66. Gürlek A, Ozdöl C, Pamir G, Dinçer I, Tutkak H, Oral D. Association between anticardiolipin antibodies and recurrent cardiac events in patients with acute coronary syndrome. *Int Heart J*. 2005 Jul;46:631–638.
67. Nowak B, Szmyrka-Kaczmarek M, Durazińska A, et al. Anti-ox-LDL antibodies and anti-ox-LDL-B2GPI antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Adv Clinical Exp Med*. 2012;21:331–335.
68. Cucurull E, Espinoza LR, Mendez E, et al. Anticardiolipin and anti-beta2glycoprotein-I antibodies in patients with systemic lupus erythematosus: comparison between Colombians and Spaniards. *Lupus*. 1999;8:134–141.
69. Dieudé M, Correa JA, Neville C, et al. Association of autoantibodies to heat-shock protein 60 with arterial vascular events in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum*. 2011;63:2416–2244.
70. Rojas-Villarraga A, Ortega-Hernandez O, Gomez LF, et al. Risk factors associated with different stages of atherosclerosis in Colombian patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2008;38(2):71–82.

71. DeMaria AN. Relative risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Cardiol.* 2002;89(6):33D–38D.
72. Hannawi S, Haluska B, Marwick TH, Thomas R. Atherosclerotic disease is increased in recent-onset rheumatoid arthritis: a critical role for inflammation. *Arthritis Res Ther.* 2007;9:R116.
73. Symmons DP, Gabriel SE. Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(7):399–408.
74. González-Juanatey C, Llorca J, González-Gay MA. Correlation between endothelial function and carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis patients with long-standing disease. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(3):R101.
75. da Cunha VR, Brenol CV, Brenol JCT, Xavier RM. Rheumatoid arthritis and metabolic syndrome. *Rev Bras Reumatol.* 2011;51(3):260–268.
76. Cisternas M, Gutiérrez MA, Klaassen J, Acosta AM, Jacobelli S. Cardiovascular risk factors in Chilean patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002;29(8):1619–1622.
77. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Gerli R, et al. Cardiac involvement in systemic rheumatic diseases: an update. *Autoimmun Rev.* 2010;9(12):849–852.
78. Yach D, Hawkes C, Gould CL, Hofman KJ. The global burden of chronic diseases: overcoming impediments to prevention and control. *JAMA.* 2004;291(21):2616–2622.
79. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2003;107(9):1303–1307.
80. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2008;59(12):1690–1697.
81. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* 2005;52(2):402–411.
82. Symmons DPM, Gabriel SE. Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(7):399–408.
90. Sarmiento-Monroy JC, Amaya-Amaya J, Espinosa-Serna JS, Herrera-Díaz C, Anaya JM, Rojas-Villarraga A. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: a systematic literature review in Latin America. *Arthritis.* 2012;2012:371909.
91. Pereira I, Laurindo I, Burlingame R, et al. Auto-antibodies do not influence development of atherosclerotic plaques in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2008;75(4):416–421.
92. da Cunha VR, Brenol CV, Brenol JCT, et al. Metabolic syndrome prevalence is increased in rheumatoid arthritis patients and is associated with disease activity. *Scand J Rheumatol.* 2012;41(3):186–191.

93. Pineda-Tamayo R, Arcila G, Restrepo P, Anaya JM. Impact of cardiovascular illness on hospitalization costs in patients with rheumatoid arthritis. *Biomedica*. 2004;24(4):366–374.
94. Ortega-Hernandez OD, Pineda-Tamayo R, Pardo AL, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. Cardiovascular disease is associated with extra-articular manifestations in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2009;28(7):767–775.
95. Larroude M, Romanowicz A. Artritis reumatoidea y aterosclerosis. *Rev Argent Reumatol*. 2003;14:16–24.
96. Lascano C, Alba P, Gobbi C, et al. Disfunción diastólica ventricular izquierda en la artritis reumatoidea. *Rev Fac Ciencias Medicas*. 2009;66:58–65.
97. Acosta RR, Castell C, Hernandez M, Pernas A. Comorbilidad y mortalidad en una cohorte de pacientes cubanos con artritis reumatoide. *Rev Cubana Med*. 2009;48:1–12.
98. Amaya-Amaya J, Sarmiento-Monroy JC, Mantilla R, Pineda-Tamayo R, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. Novel risk factors for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Immunol Res*. 2013;56(2-3):267–286.
99. Gomez-Vaquero C, Corrales A, Zacarias A, et al. SCORE and REGICOR function charts underestimate the cardiovascular risk in Spanish patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:R91.
100. Corrales A, Gonzalez-Juanatey C, Peiró ME, Blanco R, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. Carotid ultrasound is useful for the cardiovascular risk stratification of patients with rheumatoid arthritis: results of a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:722–727.
101. Sheng X, Murphy MJ, MacDonald TM, Wei L. Effectiveness of statins on total cholesterol and cardiovascular disease and all-cause mortality in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2012;39(1):32–40.
102. De Vera MA, Choi H, Abrahamowicz M, Kopec J, Lacaille D. Impact of statin discontinuation on mortality in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(6):809–816.
103. Flammer AJ, Sudano I, Hermann F, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition improves vascular function in rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2008;117(17):2262–2269.
104. Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(2):325–331.
105. Atzeni F, Turiel M, Caporali R, et al. The effect of pharmacological therapy on the cardiovascular system of patients with systemic rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2010;9(12):835–839.
106. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, et al. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis

factor α therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2007;56(9):2905–2912.

107. van Halm VP, Nurmohamed MT, Twisk JW, Dijkmans BA, Voskuyl AE. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case-control study. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R151.

108. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Hachuel L, et al. Anti-malarials exert a protective effect while mestizo patients are at increased risk of developing SLE renal disease: data from a Latin-American cohort. *Rheumatology.* 2012;51(7):1293–1298.

109. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Vazquez-Rodriguez TR, Diaz-Varela N, Garcia-Quiroga H, Gonzalez-Gay MA. Short-term improvement of endothelial function in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients refractory to tumor necrosis factor α blocker therapy. *Arthritis Care Res.* 2008;59(12):1821–1824.

110. 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;69:849–856.

111. Riviere E, Cohen Aubart F, Maisonobe 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;264:1218–1226.

112. 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;188:801–6.

113. 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;90:304–309.

114. Quismorio FP Jr. Immune complexes in the pericardial fluid in systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med.* 1980;140:112–114.

115. 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;52:5–10.

116. Cooper LT Jr. Myocarditis. *N Engl J Med.* 2009;360:1526–1538.

117. Tariq S, Garg A, Gass A, Aronow WS. Myocarditis due to systemic lupus erythematosus associated with cardiogenic shock. *Arch Med Sci.* 2018;14:460–462.

118. Maceira AM, Prasad SK, Khan M, Pennell DJ. Normalized left ventricular systolic and diastolic function by steady-state free precession cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2006;8:417–426.

119. 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;51:156–159.

120. 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;27:2146–2154.

121. 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;148:205–208.
122. 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;36:508–516.
123. Roldan CA, Shively BK, Crawford MH. An echocardiographic study of valvular heart disease associated with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 1996;335:1424–1430.
124. 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;100:1029–1034.
125. 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;49:627–629.
126. 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;55:1150–1156.
127. 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;26:227–236.
128. Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(11):1033–1044.
129. Soltész P, Szekanecz Z, Kiss E, Shoenfeld Y. Cardiac manifestations in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2007;6(6):379–386.
130. Koniari I, Siminelakis SN, Baikoussis NG, Papadopoulos G, Goudevenos J, Apostolakis E. Antiphospholipid syndrome; its implication in cardiovascular diseases: a review. *J Cardiothorac Surg*. 2010;5(1):101.
131. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation*. 2005;112(21):3337–3347.
132. Espinola RG, Pierangeli SS, Ghara AE, Harris EN. Hydroxychloroquine reverses platelet activation induced by human IgG antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost*. 2002;87(3):518–522.
133. Dunoyer-Geindre S, Kruithof EKO, Boehlen F, Satta-Poschung N, Reber G, de Moerloose P. Aspirin inhibits endothelial cell activation induced by antiphospholipid antibodies. *J Thromb Haemost*. 2004;2(7):1176–1181.
134. Baldus S, Rudolph V, Roiss M, et al. Heparins increase endothelial nitric oxide bioavailability by liberating vessel-immobilized myeloperoxidase. *Circulation*. 2006;113(15):1871–1878.

135. Comarmond C, Cacoub P. Antiphospholipid syndrome: from pathogenesis to novel immunomodulatory therapies. *Autoimmun Rev.* 2013;12(7):752–757.
136. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjögren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(3):347–354.
137. Akyel A, Tavil Y, Yayla C, et al. Endothelial dysfunction in primary Sjögren syndrome. *West Indian Med J.* 2012;61:61–870.
138. Pérez-De-Lis M, Akasbi M, Sisó A, et al. Cardiovascular risk factors in primary Sjögren's syndrome: a case-control study in 624 patients. *Lupus.* 2010;19:941–948.
139. Vaudo G, Bocci EB, Shoenfeld Y, et al. Precocious intima-media thickening in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2005;52(12):3890–3897.
140. Au K, Singh MK, Bodukam V, et al. Atherosclerosis in systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2011;63(7):2078–2090.
141. Akram MR, Handler CE, Williams M, et al. Angiographically proven coronary artery disease in scleroderma. *Rheumatology.* 2006;45(11):1395–1398.
142. Kahan A, Allanore Y. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45 Suppl 4:iv14-iv17.
143. Bartoli F, Blagojevic J, Bacci M, et al. Flow-mediated vasodilation and carotid intima-media thickness in systemic sclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1108:283–290.
144. Sherer Y, Cerinic MM, Bartoli F, et al. Early atherosclerosis and autoantibodies to heat-shock proteins and oxidized LDL in systemic sclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1108:259–267.
145. Matucci-Cerinic M, Kahaleh B, Wigley FM. Review: evidence that systemic sclerosis is a vascular disease. *Arthritis Rheum.* 2013;65(8):1953–1962.
146. Genre F, Miranda-Filloy JA, López-Mejías R, et al. Antitumour necrosis factor- α therapy modulates angiopoietin-2 serum levels in non-diabetic ankylosing spondylitis patients. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(7):1265–1267.
147. Genre F, López-Mejías R, Miranda-Filloy JA, et al. Asymmetric dimethylarginine serum levels in non-diabetic ankylosing spondylitis patients undergoing TNF- α antagonist therapy. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(5):749–755.
148. Genre F, López-Mejías R, Miranda-Filloy JA, et al. Correlation between two biomarkers of atherosclerosis, osteopontin and angiopoietin-2, in non-diabetic ankylosing spondylitis patients undergoing TNF- α antagonist therapy. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(2):231–236.
149. Genre F, López-Mejías R, Miranda-Filloy JA, Carnero-López B, Gómez-Acebo I, Blanco R. Correlation between insulin resistance and serum ghrelin in non-diabetic ankylosing spondylitis patients undergoing anti-TNF- α therapy. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31:913–918.