

Érika Roberta Koch Frias
Jonathas Carlos de Lima
Mayara Ferreira Goldner
Ottávia de V. Z. Helbok
Samira Uziel

Resumo As doenças autoimunes correspondem a um amplo espectro de condições crônicas que podem afetar órgãos-alvo específicos ou múltiplos sistemas, comprometendo de forma significativa a qualidade de vida de homens e mulheres de diferentes faixas etárias. Essas condições têm mecanismos comuns, incluindo fatores genéticos e epigenéticos, disparidade de gênero, gatilhos ambientais, anormalidades fisiopatológicas e determinados subfenótipos. As manifestações cardíacas causadas pelas doenças autoimunes são complexas. O mecanismo que compromete a função cardíaca não é claro, sendo relacionado a uma combinação de distúrbios regulatórios autoimunes e inflamação crônica. A deposição de imunocomplexos em diferentes áreas do coração pode causar reações inflamatórias autoimunes e ativar o sistema complemento do organismo. O estresse oxidativo provocado pela inflamação crônica, juntamente com o aumento da atividade dos fibroblastos, induzido por citocinas, por exemplo, pode ocasionar um depósito de colágeno no miocárdio e fibrose intersticial do miocárdio. A inflamação crônica também gera um acúmulo 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 leva à disfunção endotelial vascular e início precoce da aterosclerose coronária. O mecanismo e a extensão do envolvimento cardíaco variam nas doenças autoimunes, o que resulta em fisiopatologia e manifestações clínicas variadas. Compreender o que já foi descoberto sobre esse assunto permite prevenir e tratar de forma correta possíveis danos ao sistema cardiovascular em pacientes diagnosticados com alguma doença autoimune.

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

1. Introdução

O sistema imunológico humano é formado por componentes complexos e essenciais, que circulam por todo o corpo com objetivo de se defender e eliminar organismos e substâncias nocivos. As doenças autoimunes se manifestam quando o sistema imunológico começa a atacar

por engano órgãos, tecidos e articulações. Até agora, mais de 100 doenças autoimunes foram identificadas, com alguns tipos, como artrite reumatoide (AR), diabetes mellitus tipo 1, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico (LES), colite ulcerativa, doença de Crohn e esclerose sistêmica (ES), sendo comumente conhecidos, enquanto outras são menos frequentes e mais difíceis de diagnosticar^{1,2}.

As causas das doenças autoimunes são, em sua maioria, desconhecidas. Porém, uma interação entre fatores genéticos e ambientais é evidente na sua ocorrência³⁻⁵. Existe uma variação comportamental significativa entre as doenças autoimunes. Em termos gerais, elas podem ser divididas em 2 tipos amplos: específicas de órgãos e sistêmicas. Em distúrbios específicos de órgãos, o processo autoimune visa principalmente atingir um único órgão. Alguns dos distúrbios que se enquadram nessa categoria incluem tireoidite de Hashimoto, diabetes tipo 1 e anemia perniciosa. Nas doenças sistêmicas, a atividade autoimune é amplamente disseminada por todo o organismo. Os exemplos, nesse caso, incluem doença de Behçet, LES, AR e dermatomiosite⁶.

Doenças cardiovasculares (DCV) e doenças autoimunes estão entre as causas mais comuns de morbidade e mortalidade em países desenvolvidos^{7,8}. Estudos indicam que a gravidade e a probabilidade de desenvolver DVC, como aterosclerose, infarto do miocárdio, miocardite, cardiomiopatia, insuficiência cardíaca e morte súbita cardíaca, é maior em pacientes com doenças autoimunes^{9,10}. Existem evidências substanciais de que as doenças autoimunes desempenham um papel essencial na patogênese de doenças cardíacas inflamatórias, como aterosclerose acelerada, síndromes coronarianas agudas e miocardite¹¹⁻¹⁴. Manifestações cardiovasculares e neurológicas, portanto, podem ocorrer em pacientes acometidos¹⁵.

Caracterizado, principalmente, por seu papel regulador – equilibrando as funções de diferentes partes do corpo – o sistema nervoso autônomo (SNA) é dividido em sistema nervoso simpático e sistema nervoso parassimpático, que controlam atividades complementares. O SNA fornece uma conexão entre o cérebro e certas partes do corpo, como coração, fígado, glândulas sudoríparas e pele¹⁵. As principais causas de morte em pacientes com doenças autoimunes incluem um desequilíbrio no sistema nervoso simpático, o que torna o sistema nervoso parassimpático sobrecarregado ou perdido, aumentando o risco de DCV^{16,17}. Distúrbios reumatológicos, por exemplo, podem afetar diretamente o miocárdio, as válvulas cardíacas, o pericárdio, a condução e os sistemas vasculares. Embora as manifestações cardiovasculares possam ser leves e clínicas em pacientes com doenças autoimunes, elas podem aumentar significativamente a mortalidade. Portanto, o diagnóstico e tratamento precoces são importantes¹⁸.

A função cardíaca e a progressão ou melhora de doenças relacionadas ao coração são avaliadas usando vários métodos de imagem e processamento de sinal. Nesse caso, a análise comportamental e funcional do coração é baseada principalmente em sinais de eletrocardiograma (ECG) e variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Cada um deles pode ser usado individualmente, dependendo da natureza da doença e do assunto. Porém, os resultados combinados também podem ser úteis, sendo o exame da morfologia do ECG capaz de revelar se um aumento nos valores de VFC é devido a um comprometimento cardíaco, como fibrilação atrial, por exemplo¹⁹. O ECG tem o potencial de detectar o envolvimento cardiovascular decorrente de uma doença autoimune, como distúrbios do ritmo e anormalidades de repolarização subjacentes²⁰⁻²², fornecendo com isso informações que permitem um melhor manejo de ambas condições.

2. Tolerância imunológica

Em 1948, Macfarlane Burnet, do Walter and Eliza Hall Institute for Medical Research, na Austrália, propôs que a inércia imunológica – denominada por ele como tolerância – é uma característica adquirida no desenvolvimento, ao invés de um recurso inato. Alguns anos depois, em 1953, Peter Medawar demonstrou experimentalmente a capacidade de induzir tolerância imunológica em camundongos endogâmicos, fazendo com que o conceito de tolerância imunológica fosse definido como a capacidade de o sistema imunológico se impedir de atingir moléculas, células ou tecidos²³.

Muitos pesquisadores não acreditavam no conceito de autoimunidade, mesmo com a publicação do trabalho de Paul Ehrlich, no início do século XX, que introduziu o conceito de “horror autotóxico”, referente à capacidade de o sistema imunológico atingir os tecidos do hospedeiro²⁴. Em 1959, o camundongo NZB, o primeiro modelo murino de autoimunidade, foi descrito. Posteriormente, os autoanticorpos da tireoide foram demonstrados e a tireoidite autoimune tornou-se a doença autoimune prototípica²⁵. Essas duas descobertas se tornaram a base para a série de pesquisas sobre doenças autoimunes. Vários conceitos-chave passaram a ser introduzidos com a finalidade de compreender a tolerância imunológica, incluindo tolerância central, anergia periférica, células T reguladoras (Tregs) e a homeostase produzida por citocinas e quimiocinas e seus receptores cognatos²⁶.

A tolerância central no timo e na medula óssea desempenha um papel fundamental na formação da homeostase do sistema imunológico. No timo, os linfócitos em desenvolvimento sofrem seleção positiva no córtex antes de amadurecer e entrar na circulação. Em um hospedeiro saudável, os linfócitos com potencial reatividade contra os autopeptídeos são selecionados negativamente e deletados na medula tímica. Após sair do timo, as células T maduras são submetidas à seleção secundária (tolerância periférica) pela qual a maioria das células T autorreativas são deletadas ou se tornam

anérgicas. Além disso, se células B imaturas expressam IgM de superfície que reconhece antígenos ubíquos de superfície celular própria, elas são eliminadas por um processo conhecido como deleção clonal ou anergia clonal. As células B autorreativas podem escapar da deleção por um processo conhecido como edição do receptor. As células B maduras também estão sob o controle da tolerância periférica. Nota-se, no entanto, que mesmo sob a estrita vigilância da tolerância central e periférica, pequenos números de linfócitos potencialmente autorreativos ainda podem "vazar" para a periferia, mesmo em indivíduos normais. A existência desses potenciais linfócitos T e/ou B autorreativos e/ou a capacidade dessas células de produzir autoanticorpos não leva necessariamente à patologia²⁶.

Consequentemente, a autoimunidade pode ser classificada como autoimunidade fisiológica e patológica^{27,28}. Geralmente, a autoimunidade fisiológica é transitória, sem evidência de doença clínica. Isso é exemplificado pela presença dos chamados autoanticorpos naturais, que ajudam a eliminar antígenos próprios e estranhos degradados para a manutenção da homeostase. Outros exemplos são os dois autoanticorpos mais comuns – os anticorpos antinucleares e o fator reumatoide – frequentemente observados em indivíduos saudáveis e com sua prevalência aumentada de acordo com a idade. Quando a tolerância imunológica é quebrada e os autoanticorpos e linfócitos auto reativos se envolvem na inflamação, desenvolve-se a autoimunidade clássica ou patológica, que leva ao dano tecidual²⁹.

3. Epidemiologia da autoimunidade

As doenças autoimunes são consideradas relativamente incomuns, mas seus efeitos na mortalidade e morbidade são significativos. Sua prevalência geral é de aproximadamente 3 a 5% na população em geral^{30,31}. Porém, apesar dos enormes avanços no seu diagnóstico e tratamento, ainda há escassez de dados sobre os eventos etiológicos que levam à patologia clínica. A incidência e a prevalência variam entre as doenças autoimunes. A geoepidemiologia torna-se mais complexa quando são consideradas as variações de idade, sexo, etnia e outras características demográficas. A autoimunidade pode ocorrer em qualquer idade, mas diferentes tipos de doença têm sua própria idade característica de início. Em quase todos os pacientes, a prevalência é aumentada em parentes de primeiro grau e é ainda maior em gêmeos monozigóticos³².

Há uma frequência aumentada de doenças autoimunes em mulheres, com uma relação mulher/homem variando de 10:1 a 1:1. O viés sexual da autoimunidade atraiu atenção, mas permanece sem solução. A incidência e prevalência de doenças autoimunes diferem entre as regiões geográficas. A esclerose múltipla (EM), por exemplo, está mundialmente distribuída de forma desigual, com uma prevalência que varia entre <5 casos a cada 100.000 pessoas em áreas tropicais e na Ásia e >200 casos a cada 100.000 indivíduos em áreas temperadas. Sua incidência foi relatada como sendo de 0,8 a 8,7 a

cada 100.000 pessoas/ano na Europa, 2,7 a 7,5 a cada 100.000 pessoas/ano na América do Norte e 0,7 a 3,6 a cada 100.000 pessoas/ano na Ásia e no Oriente Médio³³.

A incidência de diabetes mellitus tipo 1 é de 5 a 10, 10 a 20 e <1 a cada 100.000 pessoas/ano em populações da Europa, dos Estados Unidos e da China, respectivamente. Entre 1990 e 2011, a incidência de doença celíaca aumentou de 5,2 para 19,1 a cada 100.000 pessoas/ano no Reino Unido³⁴. Para a artrite reumatoide (AR), a prevalência global foi estimada em 0,24% em 2010, o que não foi essencialmente diferente da sua prevalência de 0,25% em 1990³⁵. Estudos epidemiológicos analíticos mostraram que a suscetibilidade genética e os fatores ambientais são os principais fatores de risco que levam à perda de tolerância imunológica³⁶.

4. Aterosclerose

Multifatorial, crônica e inflamatória, a aterosclerose é uma doença normalmente considerada um distúrbio lipídico que afeta as paredes dos vasos. Atualmente, essa teoria foi alterada e sabe-se que todos os componentes do sistema imunológico participam da formação do ateroma. A maior compreensão dos mecanismos que causam o dano vascular tem sido focada nas vias pró-inflamatórias, que aparentemente desempenham um papel importante no desenvolvimento e disseminação da doença. Alguns mecanismos que estimulam a formação da placa aterosclerótica e, com ela, a DCV, são compartilhados com várias doenças autoimunes, embora cada doença possa ter participação imunológica individuais que fornecem vias aterogênicas específicas³⁷. As lesões ateroscleróticas, ruptura da placa e aterotrombose resultando em infarto, ocorrem principalmente em artérias elásticas e musculares de grande e médio calibre e podem levar a isquemia cardíaca, cerebral ou de extremidades³⁷⁻⁴⁰.

4.1 Imunidade celular e marcadores inflamatórios

A aterosclerose é caracterizada pelo acúmulo de partículas lipídicas; células do sistema imunológico, como monócitos/macrófagos e linfócitos T; autoanticorpos, autoantígenos, a exemplo dos componentes das paredes dos vasos; e a produção múltipla de citocinas inflamatórias, incluindo o fator de necrose tumoral - α (TNF- α) e interferon- γ (IFN- γ) em regiões subendoteliais. Todos esses componentes contribuem para o espessamento gradual da camada íntima, causando diminuição da elasticidade, estreitamento do lúmen arterial, redução do fluxo sanguíneo e ruptura da placa^{37,41}. A resposta inflamatória sistêmica que caracteriza a aterosclerose também envolve reagentes de fase aguda, como amiloide A sérica, fibrinogênio, velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR). A PCR, por exemplo, é capaz de ativar o sistema complemento e aumentar a produção de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6)⁴².

Assim, níveis aumentados de PCR podem ser considerados um fator de risco independente para DCV⁴³⁻⁴⁵. A disfunção endotelial é a etapa inicial do processo aterosclerótico e tem sido associada a fatores de risco relacionados a várias doenças autoimunes. Os radicais livres gerados pelo tabagismo e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) são um exemplo, sendo alguns causados ou aumentados pela corticoterapia^{46,47}. Outros fatores envolvidos são as altas concentrações de angiotensina II, que aumentam a hipertrofia da musculatura lisa, a resistência periférica e a oxidação do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL), além de elevarem as concentrações plasmáticas de homocisteína. Vários patógenos infecciosos também foram relacionados a esse processo, incluindo *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *H. pylori*, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr e vírus herpes simples tipo 1^{48,49}.

No início do processo aterosclerótico também ocorre uma alteração da LDL (oxidação/glicação), assim como a produção de aldeídos reativos, que se ligam aos resíduos de lisina e histidina na apolipoproteína B (ApoB) da LDL, para a produção de neoepítomos imunogênicos⁵⁰ – uma das principais causas de lesão do endotélio e do músculo liso subjacente^{51,52}. Com isso, diferentes lesões aumentam a adesividade do endotélio a leucócitos ou plaquetas e também sua permeabilidade, com a expressão de múltiplas moléculas de adesão celular vascular (VCAM), moléculas de adesão intercelular-1 (ICAM-1), selectinas e quimiocinas. Em resposta a essas moléculas de adesão, os monócitos são recrutados e diferenciados em macrófagos. Nesse caso, quando as partículas de LDL ficam aprisionadas em uma artéria, elas podem sofrer oxidação progressiva, facilitar o acúmulo de ésteres de colesterol e serem internalizadas pelo macrófago pela via dos receptores necrófagos, resultando na formação de células espumosas. Além de sua diferenciação, os macrófagos estão associados à regulação positiva de receptores *toll-like*, que estimulam a cascata de ativação de macrófagos e liberam moléculas vasoativas, como óxido nítrico (NO), oxigênio reativo, elevando a oxidação e a toxicidade das lipoproteínas, endotelinas, eicosanoides e enzimas proteolíticas e desestabilizando a placa, fato que gera um risco maior de ruptura^{53,54}.

As células espumosas subsequentemente produzem fatores de crescimento e citocinas que resultam na proliferação de células do músculo liso vascular e desenvolvimento de placas⁵⁴. Além de sua capacidade de ferir essas células, a LDL-oxidada pode regular positivamente a expressão de genes para o fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos e proteína quimiotática de monócitos (MCP) derivada de células endoteliais. Isso pode ajudar a expandir a resposta inflamatória, ao estimular replicação do macrófago derivado de monócitos e a entrada de novas células nas lesões, estimulando a ligação do LDL ao endotélio, a transcrição do gene do receptor de LDL e atraindo mais lipoproteína e linfócitos dentro da artéria⁵².

Depois que o processo é iniciado, o rolamento e a adesão de monócitos e células T ocorrem como resultado da regulação positiva de

moléculas de adesão no endotélio e nos leucócitos. As quimiocinas podem ser responsáveis pela quimiotaxia e acúmulo de macrófagos nas estrias gordurosas. A ativação de monócitos e células T leva à regulação positiva de receptores em suas superfícies, como as moléculas semelhantes à mucina, que ligam selectinas, integrinas que unem moléculas da superfamília de imunoglobulinas de adesão e receptores que se integram a moléculas quimioatraentes^{52,55}.

As células T, principalmente linfócitos T helper 1 (Th1), também são recrutadas para o espaço subendotelial, onde produzem citocinas. Eles aparecem na íntima arterial já em crianças de 1 ano de idade em estrias gordurosas. Os Th1 dominam os linfócitos T helper 2 (Th2) e seus mediadores anti-inflamatórios (IL-4, 5,10). Esse tipo de reação é maior em diversas doenças autoimunes, que se caracterizam pela mediação mais acentuada pelas células Th1 do que as células Th2, pela alta produção de TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-6, IL-17, entre outros, e pela capazes de ativar células T e de favorecer a migração, proliferação e formação de células espumosas de células musculares lisas⁵⁶⁻⁵⁸.

A entrada contínua, a sobrevivência e a replicação de células mononucleares nas lesões dependem de fatores, como o fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos para monócitos e a IL-2 para linfócitos. Portanto, à medida que as estrias gordurosas progridem para lesões intermediárias e avançadas, elas tendem a formar uma capa fibrosa. Essa capa cobre uma mistura de leucócitos, lipídios e detritos, que podem formar um núcleo necrótico, devido a citocinas inflamatórias como o IFN- γ , que ativam os macrófagos e, em algumas circunstâncias, os induzem à morte celular programada, aumentam a atividade proteolítica e acúmulo de lipídios. Produtores de citocinas, como TNF- α , IL-1, fator de crescimento transformante- β (TGF- β) e fatores de crescimento, como fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), os lipídios aumentam a resposta inflamatória e, com ela, o processo aterosclerótico⁵⁴.

O macrófago ativado também expressa os antígenos leucocitários humanos (HLA) II, como o HLA-DR, permitindo que eles apresentem antígenos aos linfócitos T. As células T são ativadas quando se ligam ao antígeno processado e apresentado por macrófagos. As células musculares lisas das lesões também possuem moléculas HLA II em suas superfícies, possivelmente induzidas por IFN- γ , podendo apresentar antígenos para células T, como LDL-oxidada e proteínas de choque térmico (HSP) 60/65, que podem ser produzidos por macrófagos^{54,56}. A molécula imunorreguladora CD40 e seu receptor CD40 são expressos por macrófagos, células T, endotélio e músculo liso. Ambos são regulados positivamente em lesões ateroscleróticas, fornecendo mais evidências de ativação imune. Além disso, o CD40 induz a liberação de IL-1 β pelas células vasculares, potencializando a resposta pró-inflamatória⁵². A ruptura da capa fibrosa ou ulceração da placa fibrosa pode levar à trombose e geralmente ocorre em locais de afinamento

da capa que cobre a lesão avançada. O adelgaçamento dessa capa se deve ao influxo contínuo e à ativação de macrófagos por células T ativadas, que liberam metaloproteinases e outras enzimas proteolíticas. Essas enzimas causam degradação da matriz, ocasionando instabilidade da placa, com consequente hemorragia dos vasa vasorum e possível formação de trombose⁵⁹.

4.2 Imunidade humoral e autoantígenos

Como a LDL-oxidada é uma molécula grande, com muitos autoantígenos potenciais, é possível que os anticorpos anti-lipoproteína de baixa densidade oxidada (anti-LDL-oxidada) representem uma família de autoanticorpos contra diferentes autoantígenos. Considera-se a reação antígeno-anticorpo é propensa a aumentar a inflamação e estimular a aterosclerose, fazendo com que o impacto clínico desses autoanticorpos seja variável. Porém, a presença de anti-LDL-oxidada foi observada em pacientes com doença vascular periférica precoce, estenose de carótida grave, insuficiência cardíaca congestiva, doença arterial coronariana, infarto do miocárdio e morte^{60,61}, indicando o papel pró-aterogênico desses autoanticorpos. Estudos registraram níveis elevados desses anticorpos relacionados à DCV, apoiando um papel fundamental na progressão da aterosclerose^{60,62,63}.

A beta2-glicoproteína I (beta2-gpl) é um polipeptídeo que se liga a moléculas carregadas negativamente e desempenha um papel na depuração de células apoptóticas e na inibição da coagulação. É considerada o autoantígeno na síndrome antifosfolípide, se expressando nas regiões subendoteliais e nas camadas íntima-média na borda das placas ateroscleróticas humanas⁶⁴. Os níveis de IgM e IgG anti- beta2-gpl são elevados em pacientes com aterosclerose e outras condições inflamatórias. A imunização com beta2-gpl resultou em aterosclerose acelerada em camundongos⁶⁵.

O anticorpo anticardiolipina (ACLA) é outro anticorpo com ação pró-coagulante, que tem a beta2-gpl como autoantígeno. A associação entre anticorpos antifosfolípeos, aterosclerose e trombose também pode ser observada fora do quadro de autoimunidade. O ACLA, nesse caso, promove a aterosclerose ao atrair monócitos para a parede do vaso, por indução de adesão de monócitos às células endoteliais, que é mediada por moléculas de adesão como ICAM-1, VCAM-1 e E-selectina⁶⁶. Os anticorpos antifosfolípeos devem ser considerados mais do que um marcador aterosclerótico, pois são pró-aterogênicos^{67,68}.

As HSP são uma família de proteínas bem conservadas entre as espécies, que podem ser elevadas nas células endoteliais e participar da resposta aterosclerótica, inflamatória e autoimune. A HSP60 é expressa pelas células vasculares em resposta a eventos estressantes como infecções, febre, citocinas, estresse oxidativo e lesões mecânicas. Esta e outras HSP

desempenham várias funções, incluindo a montagem, transporte intracelular e quebra de proteínas, facilitam o redobramento de proteínas desnaturadas e o carregamento de peptídeos imunogênicos para HLA-I e II. Supõe-se que a HSP60 endógena se torne imunogênica como consequência do mimetismo molecular das HSPs expressas por patógenos como *C. pneumoniae* e *H. pylori*. Da mesma forma, o soro de pacientes com DCV apresenta alta prevalência de anticorpos contra HSP60, que compartilha epítomos com o citomegalovírus. Os anticorpos formados contra HSP60/65 medeiam a lise de células endoteliais estressadas *in vitro* e são elevados em pacientes com DCV⁶⁵. Dados também indicam a existência de células T oligoclonais dentro de placas ateroscleróticas, que podem reconhecer HSP60 especificamente, em contraste com células T mais distantes da lesão⁶⁹.

5. Artrite reumatoide

Além das articulações móveis, a artrite reumatoide (AR) pode causar danos em praticamente qualquer órgão, levando a manifestações além das articulações, a exemplo das doenças cardiovasculares (DCV), que são o principal indicador de prognóstico desfavorável^{70,71}. Há evidências de que o acúmulo de danos vasculares começa antes do diagnóstico da AR e acelera à medida que a doença progride. Pacientes com AR apresentam disfunção endotelial e aumento de aterosclerose subclínica em comparação com indivíduos da mesma idade sem AR^{72,74}. A função endotelial, avaliada pela vasodilatação mediada pelo fluxo na artéria braquial, também piora com a duração da doença⁷⁵. A mortalidade por DCV é maior em pacientes com AR, e a expectativa de vida é reduzida em 3 a 10 anos em comparação com a população em geral, uma vez que elas ocorrem mais cedo e com uma frequência 3,6 vezes maior. Portanto, a DCV é a principal causa de morte mundial em pacientes com AR⁷⁶⁻⁷⁸.

Secundária à aterosclerose, a doença cardíaca isquêmica (DCI) é a causa mais comum de morte relacionada a doenças cardiovasculares em pacientes com AR⁷⁹. A maioria dos estudos sobre mortalidade foi realizada em populações de origem europeia, havendo poucas informações sobre outros grupos étnicos. Uma meta-análise de 24 estudos de mortalidade por AR, publicados entre 1970 e 2005, relatou uma taxa de mortalidade padronizada para todas as causas, com riscos semelhantes de mortalidade por DCI e acidente vascular cerebral⁸⁰. Os pacientes com AR e DCV frequentemente apresentam aterosclerose silenciosa, sem sintomas antes de ocorrer uma morte cardíaca súbita. Na realidade, mortes cardíacas súbitas são quase 2 vezes mais comuns em pacientes com AR do que na população em geral⁸¹. De acordo com o Rochester Epidemiology Project⁷³, os pacientes com AR têm um risco maior de infarto do miocárdio em comparação com controles da mesma idade e sexo.

Em revisão sistemática sobre DCV na população da América Latina, Sarmiento-Monroy et al⁹⁰ observaram uma alta prevalência de DCV (13,8% a

80,6%) nessa população. A maior prevalência foi encontrada em pacientes porto-riquenhos (55,9%), enquanto no Brasil^{91,92}, na Colômbia^{93,94} e na Argentina^{95,96}, uma prevalência semelhante foi relatada, com 47,4%, 35,1% e 30,5%, respectivamente. Porém, a avaliação da mortalidade em pacientes com AR nessa população tem sido limitada. Acosta et al⁹⁷ demonstraram uma taxa de mortalidade de 5,2% em um acompanhamento de 6 anos. Na população colombiana, Amaya-Amaya et al⁹⁸ descobriram que fatores de risco tradicionais, como sexo masculino, hipercolesterolemia e índice de massa corporal (IMC) anormal, estavam associados à DCV. O aumento da prevalência de eventos cardiovasculares na AR não pode ser totalmente explicado por esses fatores de risco clássicos. Tanto os fatores de risco não tradicionais da AR quanto os fatores de risco tradicionais atuam em conjunto para o desenvolvimento de DCV.

Em relação à triagem e ao gerenciamento do risco cardiovascular, estratégias foram desenvolvidas para a população em geral com base em calculadoras de escore de risco cardiovascular, como o escore de Framingham e o Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE). Porém, a precisão desses modelos não foi adequadamente avaliada na artrite inflamatória⁹⁹. Estudos têm mostrado que o SCORE subestima o risco cardiovascular real em pacientes com AR. Por exemplo, um estudo relatou alta frequência de placas carotídeas em indivíduos classificados como de risco moderado de acordo com as tabelas de risco do SCORE¹⁰⁰. A principal estratégia é adotar um estilo de vida saudável para controlar os fatores de risco clássicos.

As estatinas, por sua vez, podem reduzir efetivamente o colesterol total em pacientes com AR e melhorar significativamente as taxas de mortalidade cardiovascular e por todas as causas quando usadas para prevenção primária de eventos vasculares^{101,102}. Além disso, os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e os bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRA) também podem ter um efeito benéfico nos marcadores inflamatórios e na função endotelial na AR^{103,104}.

Quanto aos novos fatores de risco, é necessário estabelecer uma gestão adequada da doença. O objetivo principal do tratamento deve ser reduzir a atividade da doença e, assim, diminuir a carga cardiovascular¹⁰⁴. Tanto os medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs) convencionais¹⁰⁵ quanto os biológicos são usados para esse fim. Alguns estudos demonstraram um melhor controle da doença com DMARDs não convencionais, como agentes anti-TNF, que reduzem os níveis de proteína C-reativa (PCR) e IL-6, aumentam os níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) e melhoram a função endotelial¹⁰⁶.

Um tratamento eficaz também pode resultar em melhora da atividade física, o que conseqüentemente reduz o risco de hipertensão, obesidade e diabetes, todos importantes determinantes da doença cardiovascular¹⁰⁷. Os

medicamentos antimaláricos (AMs) estão associados a um melhor resultado cardiovascular, melhor controle glicêmico, perfis lipídicos mais saudáveis, redução do risco de trombose e menor probabilidade de desenvolver diabetes tipo 2 em pacientes com AR^{107,108}

Os glicocorticoides (GCs) devem ser usados com cautela para minimizar o risco cardiovascular secundário aos seus efeitos nos parâmetros metabólicos e na pressão arterial. No geral, não há evidências claras de que doses baixas de GC contribuam significativamente para o aumento do risco cardiovascular na artrite inflamatória, ao contrário das doses altas. Os GCs suprimem a inflamação de forma rápida e eficaz na AR, e seu uso pode ser justificado para tratamento a curto prazo, como "terapia de ponte" entre o início do tratamento com DMARD e a resposta ao tratamento, embora o debate ainda não esteja completamente resolvido. Portanto, adotou-se uma abordagem conservadora, recomendando o uso da menor dose pelo menor período possível^{104,105}.

Relatórios indicam que o anti-TNF está independentemente associado a um menor risco cardiovascular, reduzindo eventos cardiovasculares em pacientes jovens, melhorando o perfil lipídico, a resistência à insulina, a função endotelial e a complacência aórtica, além de diminuir as taxas de progressão de doença arterial subclínica¹⁰⁴. Outra terapia biológica também produz o mesmo efeito. Por exemplo, o rituximabe melhorou a função endotelial em pacientes com AR refratária a agentes anti-TNF- α . Porém, os dados sobre outros biológicos são conflitantes e preliminares, sendo necessários estudos randomizados e controlados para identificar seu papel na redução do risco cardiovascular¹⁰⁹.

6. Lúpus eritematoso sistêmico

O envolvimento cardíaco no lúpus eritematoso sistêmico (LES) é abrangente, afetando diversas partes do coração, incluindo pericárdio, miocárdio, endocárdio, sistema de condução e artéria coronária. Estudos sugerem que complexos imunes formados por anticorpos específicos, como ds-DNA, anticorpo anti-Sm e autoantígenos, possam estar presentes em diferentes tecidos cardíacos de pacientes com LES. Esses anticorpos desencadeiam uma resposta imunológica que resulta na acumulação de linfócitos, fatores imunológicos, entre outros, ao redor do miocárdio, pericárdio, parede dos vasos coronários e sistema de condução, amplificando a cascata inflamatória e causando danos aos tecidos cardíacos, disfunção e arritmias cardíacas¹¹⁰.

As manifestações sistêmicas do LES são graves, e os danos cardíacos decorrentes podem ser inicialmente negligenciados devido a sintomas sutis ou sinais clínicos discretos, tornando-se difícil de controlar à medida que a doença progride¹¹¹. As principais manifestações das doenças pericárdicas no LES incluem espessamento pericárdico e derrame pericárdico. Clinicamente, os pacientes apresentam dor precordial, falta de ar,

aperto no peito e atrito pericárdico transitório. Histologicamente, o envolvimento agudo do pericárdio é caracterizado por alterações exsudativas ou fibrinosas. As doenças pericárdicas geralmente ocorrem nos estágios iniciais ou recorrentes do LES, indicando uma relação entre as doenças pericárdicas, especialmente o derrame pericárdico, e a atividade da doença, em que as reações autoimunes levam à deposição de imunocomplexos no pericárdio, aumentando a permeabilidade pericárdica e resultando em derrame pericárdico. Exsudatos inflamatórios e autoanticorpos dominados por neutrófilos podem ser observados em derrames pericárdicos de pacientes com LES¹¹². Além disso, a pericardite também é uma manifestação comum de dano pericárdico no LES, apresentando infiltração de monócitos, deposição de substâncias de fibrina e imunocomplexos^{113,114}.

O LES também está associado a uma alta taxa de lesão miocárdica, embora as cardiomiopatias causadas pelo LES sejam frequentemente manifestações clínicas ocultas e atípicas. Estudos de autópsia revelaram lesão miocárdica em até 63% dos pacientes com LES¹¹⁵. A miocardite é uma manifestação grave da lesão miocárdica e pode se apresentar de diversas formas clínicas, incluindo dispneia, dor torácica sem esforço, edema periférico, febre, diaforese, dispneia paroxística noturna, náuseas, vômitos e palpitações¹¹⁶. A deposição anormal de complexos imunes no miocárdio pode causar edema do tecido conjuntivo, infiltração de células inflamatórias e, eventualmente, degeneração e necrose dos cardiomiócitos, resultando em fibrose miocárdica e cicatrização. Mesmo em áreas sem lesões inflamatórias, pode ocorrer necrose celular miocárdica com deposição de imunocomplexos¹¹⁷.

A doença cardíaca valvular também é uma manifestação comum. Anormalidades valvulares foram identificadas em 61% dos pacientes com LES por meio de ecocardiografia, sendo espessamento valvar (51%), vegetações (43%), regurgitação valvar (25%) e estenose (4%)¹¹⁸. Microscopicamente, as lesões valvulares são caracterizadas por proliferação e degeneração celular, formação de fibrina e tecido fibroso, ocasionalmente com trombos e tecido necrótico. Essas lesões são mais frequentemente encontradas no tendão supraespinhoso, músculo papilar e borda da válvula¹¹⁹. As manifestações clínicas podem incluir febre, bradicardia, taquicardia e sopro cardíaco¹²⁰.

Os anticorpos anticardiolipina são considerados frequentemente associados ao envolvimento valvular do LES¹²¹, especialmente nas válvulas mitral e aórtica, resultando em espessamento, fibrose, estenose e disfunção valvular. A deposição seletiva de imunoglobulina e complemento ao longo da parede vascular indica o envolvimento de imunocomplexos circulantes na formação de vegetações não infecciosas na válvula¹²². Acredita-se que a inflamação valvular decorrente da deposição de imunocomplexos circulantes e ativação do complemento possa ser a causa da doença valvular.

A valvulite e a cicatrização promovem espessamento e deformação vascular, levando à disfunção valvular em pacientes idosos com LES. Além disso, alguns estudos sugerem que os anticorpos antifosfolípidos podem contribuir para o desenvolvimento de valvulopatias e promover a trombose, mas mais pesquisas são necessárias para confirmar essa associação. A doença valvular grave pode levar ao aumento do ventrículo e insuficiência cardíaca congestiva, o que está associado a um prognóstico desfavorável¹²³.

Os mecanismos das arritmias cardíacas no LES não são completamente compreendidos. As arritmias nesses pacientes são variadas e complexas. A taquicardia sinusal é a arritmia mais comum, podendo ser causada por regulação autonômica anormal do nó sinoatrial devido a danos imunomediados ao coração, aumento do tônus simpático e diminuição do tônus vagal. Em seguida, a bradicardia sinusal pode ocorrer devido a danos no nó sinoatrial, resultando em função reduzida. Estudos demonstraram que arritmias supraventriculares, bloqueio atrioventricular (especialmente de alto grau) e outras arritmias estão frequentemente associados à presença de anticorpos positivos para ribonucleoproteína (RNP)¹²⁴. Além disso, foi relatado que os anticorpos anti-SSA e anti-SSB presentes no soro de mães com LES podem ser transmitidos ao feto por meio da placenta, causando bloqueio cardíaco congênito em recém-nascidos¹²¹.

Um estudo adicional de Logar et al. sugeriu que os anticorpos anti-SSA e/ou anti-SSB estão associados ao desenvolvimento de bloqueio de condução em pacientes adultos com LES¹²⁵. Estudos também mostraram uma correlação significativa entre aumento do átrio esquerdo e fibrilação atrial¹²⁶. Outras arritmias observadas em pacientes com LES incluem bloqueio atrioventricular, bloqueio de ramo ou fascículo, extrassístoles variadas, síndrome do nódulo sinusal, fibrilação atrial, entre outras¹²⁷.

7. Síndrome antifosfolípide

A síndrome antifosfolípide (SAF) é uma condição pró-trombótica que pode afetar tanto a circulação venosa quanto a arterial. A trombose venosa ocorre com maior frequência nas veias profundas dos membros inferiores, enquanto a trombose arterial afeta principalmente a circulação cerebral. A heterogeneidade das manifestações clínicas da SAF está relacionada aos efeitos variados que os anticorpos antifosfolípidos podem ter nas células endoteliais¹²⁸.

Os eventos trombóticos são a principal característica clínica da SAF, ocorrendo tanto nas veias quanto nas artérias, com alta taxa de recorrência nos casos de envolvimento arterial. Esses eventos podem se manifestar como doença carotídea, acidente vascular cerebral, doença arterial coronariana e doença arterial periférica devido à formação de trombos ou tromboembolismo arterial. Além disso, a SAF pode causar manifestações cardíacas adicionais, como espessamento irregular dos folhetos valvares devido à deposição de complexos imunes, o que pode levar à formação de

vegetações e disfunção valvar. Essas complicações são frequentes e representam um fator de risco significativo para acidente vascular cerebral^{128,129}.

O diagnóstico precoce da SAF, por meio da avaliação cardíaca, e o controle rigoroso de todos os fatores de risco tradicionais, por meio de mudanças no estilo de vida e terapia farmacológica, incluindo tratamento anti-inflamatório e acompanhamento regular, podem ajudar a minimizar o risco cardiovascular nesses pacientes. O manejo da coagulopatia na SAF requer o uso cuidadoso e criterioso de terapias antiplaquetárias e anticoagulantes apropriadas^{130,131}.

Terapias direcionadas, com efeitos anti-inflamatórios ou imunomoduladores, tornaram-se importantes no tratamento da SAF. Essas drogas visam principalmente os efeitos patogênicos dos anticorpos antifosfolípidos, além de controlar o processo aterosclerótico, uma das principais causas de mortalidade cardiovascular nessa condição. Por exemplo, drogas como as estatinas possuem propriedades antiaterogênicas evidentes¹³². As estatinas também apresentam características pleiotrópicas, incluindo efeitos antiateroscleróticos, anti-inflamatórios, antioxidantes, imunomoduladores e antitrombóticos¹³³.

A aspirina tem sido utilizada na prevenção primária e secundária em pacientes com SAF, especialmente devido aos seus efeitos inibidores na agregação plaquetária. As heparinas não fracionadas e de baixo peso molecular, além de suas propriedades anticoagulantes, também possuem efeitos anti-inflamatórios, embora os mecanismos exatos ainda não sejam totalmente compreendidos. Avanços recentes na compreensão dos mecanismos patogênicos têm levado à identificação de novos alvos terapêuticos e terapias que podem ser usadas como abordagens imunomoduladoras na SAF e doenças cardiovasculares relacionadas. Essas terapias incluem direcionamento às células B, inibição do complemento, inibição da coestimulação, inibição de vias intracelulares e terapias anticitocinas¹³³⁻¹³⁵.

8. Síndrome de Sjogren

Trata-se de uma doença autoimune que afeta as glândulas exócrinas, causando comprometimento funcional. Geralmente se manifesta como ressecamento persistente dos olhos e boca¹³⁶. Seu espectro clínico varia desde uma afecção autoimune das glândulas exócrinas até um envolvimento sistêmico com vasculites e várias manifestações sistêmicas extraglandulares (40-50%). Isso inclui doenças cardiovasculares (DCV), embora com menor prevalência, como mencionado anteriormente. A inflamação sistêmica crônica é um fator de risco para o desenvolvimento de DCV, mas, ao contrário do esperado, a prevalência de DCV associada à doença não é significativamente aumentada em pacientes com essa doença¹³⁷.

Isso provavelmente se deve à presença de inflamação crônica, porém menos intensa, como demonstrado por Ramos-Casals et al¹³⁶. Na verdade, Akyel et al¹³⁷ encontraram disfunção endotelial em pacientes com essa doença, embora a espessura médio-intimal da carótida fosse comparável ao grupo de controle saudável. É importante ressaltar que o risco cardiovascular em pacientes com essa doença está aumentando devido ao envelhecimento da população afetada (ou seja, mulheres na pós-menopausa)¹³⁸.

Vaudo et al¹³⁹ observaram uma alta taxa de doença arterial subclínica devido a alterações na parede das artérias carótidas, observadas por meio de ultrassonografia femoral e carótídea. Todas essas descobertas sugerem que o comprometimento funcional da parede arterial pode contribuir para as fases iniciais do desenvolvimento da aterosclerose nessa doença. O efeito combinado de fatores inflamatórios e imunológicos crônicos relacionados à doença parece estar envolvido na disfunção do endotélio e das células musculares lisas vasculares, respectivamente.

O manejo da DCV em pacientes com essa doença deve se concentrar na intervenção rigorosa dos fatores de risco modificáveis, bem como nos fatores de risco não tradicionais, e incluir a avaliação regular de autoanticorpos e outros fatores relacionados a essa doença. Pérez-De-Lis et al¹³⁸ verificaram um efeito protetor dos medicamentos modificadores da doença em pacientes com DCV e essa doença, associando-os a uma menor frequência de hipertensão, diabetes tipo 2 e dislipidemia.

9. Esclerose sistêmica

A esclerose sistêmica tem duas formas principais de apresentação: o envolvimento microvascular e macrovascular. A vasculopatia associada à ES geralmente afeta as pequenas artérias e capilares, resultando em uma doença oclusiva microvascular com vasoespasmo e proliferação da camada interna. Já a doença macrovascular pode ser identificada por meio de ultrassonografia carótídea, índice tornozelo-braquial de pressão arterial e angiografia periférica, devido à presença de fibrose, espessamento e proliferação crônica da camada interna, além de um infiltrado linfocítico transmural, sem evidência de placas ateroscleróticas¹⁴⁰.

No entanto, estudos têm mostrado evidências de aumento da aterosclerose na ES, incluindo acúmulo de cálcio nas artérias coronárias, maior prevalência de doença arterial coronariana subclínica e maior espessura da camada média das artérias carótidas. A fibrose irregular é uma característica importante do miocárdio, especialmente quando presente nas regiões subendocárdicas. Essa fibrose geralmente está associada à disfunção diastólica ventricular esquerda, embora seja sintomática em apenas 10% dos casos. Foram relatados casos de infarto do miocárdio ou defeitos de perfusão miocárdica em pacientes com ES, mesmo na ausência de obstrução coronariana, sugerindo que a etiologia do infarto pode estar relacionada à doença microvascular. No entanto, é importante ressaltar que

a presença de obstrução coronariana é mais comum em pacientes com ES^{141,142}.

Pacientes com ES apresentam uma reserva de fluxo coronariano reduzida, o que está associado a um maior risco de eventos coronarianos. Além disso, foram descritos ectasia, espasmo e estenose das artérias coronárias em alguns casos. Arritmias e distúrbios de condução são características do envolvimento cardíaco na ES, assim como hipertrofia e disfunção contrátil devido à insuficiência cardíaca. A ultrassonografia também é utilizada para avaliar as artérias carótidas, sendo um marcador útil na detecção de doença arterial subclínica e um forte preditor de eventos cardiovasculares e acidente vascular cerebral futuros^{143,144}.

Além disso, após o diagnóstico e estabelecimento da ES, é fundamental dar atenção ao tratamento do componente vascular. Embora a abordagem tradicional tenha sido o uso de terapia vasodilatadora, pesquisas têm buscado encontrar novos tipos de terapias, com o objetivo de prevenir novas lesões vasculares e estimular a reparação vascular. Algumas das abordagens de tratamento atuais incluem o uso de análogos da prostaciclina, antagonistas da endotelina, inibidores da fosfodiesterase, terapia imunossupressora e inibidores da tirosina quinase¹⁴⁵.

10. Espondiloartropatias

As espondiloartropatias são doenças autoinflamatórias autoimunes crônicas que também estão associadas a um risco aumentado de aterosclerose acelerada. Como resultado, os pacientes com espondiloartropatias têm maior probabilidade de desenvolver doenças cardiovasculares em comparação com a população em geral. Estudos demonstraram que a espondilite anquilosante, em particular, está relacionada a uma taxa de mortalidade mais elevada, em grande parte devido a complicações cardiovasculares¹⁴⁶.

Adicionalmente, observou-se a presença de aterosclerose subclínica em pacientes com artrite psoriática e espondilite anquilosante. Essa condição se manifesta por meio de disfunção endotelial, aumento da espessura da parede íntima-média da carótida e formação de placas carotídeas. Esses achados sugerem que a doença cardiovascular pode ocorrer precocemente nesses pacientes¹⁴⁷.

Estudos têm mostrado que o bloqueio do TNF- α em pacientes com espondilite anquilosante resulta em melhorias na resistência à insulina, marcadores da síndrome metabólica e biomarcadores de disfunção endotelial. Isso indica que a terapia com bloqueadores de TNF- α pode ter benefícios não apenas no controle da inflamação articular, mas também na redução do risco cardiovascular em pacientes com espondiloartropatias^{148,149}.

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;8:569–8572.
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: geoeidemiology, 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, Szymrka-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. Lazzarini 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, Kruihof 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 angiotensin-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 angiotensin-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-Fillooy 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.