

PAOLO RUGGERO ERRANTE

*Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP,
São Paulo, SP, Brasil.*

*Recebido em dezembro de 2020.
Aprovado em dezembro de 2020.*

DOENÇAS CARDIOVASCULARES ASSOCIADAS A DOENÇAS AUTOIMUNES

RESUMO

Introdução: O sistema imune é um sistema de defesa cuja quebra da tolerância contra componentes do próprio organismo leva ao surgimento de autoimunidade, podendo estar acompanhada de doenças cardíacas. **Método:** A revisão foi realizada por base de dados bibliográficos obtidos através da pesquisa em LILACS, MEDLINE e PubMed. **Resultados:** Diferentes doenças autoimunes estão acompanhadas de doenças cardíacas como a miocardite autoimune e cardiomiopatia dilatada, aterogênese induzida por anticorpos, distúrbios na condução elétrica cardíaca secundária a polimiosite autoimune, miocardite e endocardite associados ao lúpus eritematoso sistêmico, lesões coronarianas secundárias a artrite reumatóide e esclerodermia, valvopatia associada a febre reumática e a cardite reumática crônica, sarcoidose, aortite e arterite coronária na doença de Takayasu, aneurisma coronariano na Síndrome de Kawasaki, fibroelastose endomiocárdica, Síndrome de Churg-Strauss, Síndrome de Wegener e poliartrite nodosa. **Conclusão:** Uma vez que determinadas doenças autoimunes são consideradas fatores de risco independente para doenças cardíacas, pacientes com doenças autoimunes necessitam que avaliação cardíaca especializada.

Palavras-Chave: sistema imunológico; doenças auto-imunes; doenças cardíacas; miocardite auto-imune; cardiomiopatias auto-imunes.

CARDIOVASCULAR DISEASES ASSOCIATED WITH AUTOIMMUNE DISEASES

ABSTRACT

Introduction: The immune system is a defense system whose breach of tolerance against components of the body itself leads to the emergence of autoimmunity, which may be accompanied by heart disease. **Method:** The review was performed by bibliographic database obtained through the research in LILACS, MEDLINE and PubMed. **Results:** Different autoimmune diseases are accompanied by cardiac diseases such as autoimmune myocarditis and dilated cardiomyopathy, antibody-induced atherogenesis, disturbances in cardiac electrical conduction secondary to autoimmune polymyositis, myocarditis and endocarditis associated with systemic lupus erythematosus, coronary lesions secondary to rheumatoid arthritis and scleroderma and scleroderma. associated with rheumatic fever and chronic rheumatic carditis, sarcoidosis, aortitis and coronary arteritis in Takayasu's disease, coronary aneurysm in Kawasaki syndrome, endomyocardial fibroelastosis, Churg-Strauss syndrome, Wegener syndrome and nodular polyarthritis. **Conclusion:** Since certain autoimmune diseases are considered to be independent risk factors for heart disease, patients with autoimmune diseases require specialized cardiac assessment.

Keywords: immune system; autoimmune diseases; heart disease; autoimmune myocarditis; autoimmune cardiomyopathies.

INTRODUÇÃO

As doenças autoimunes são caracterizadas por apresentarem uma resposta imune contra o próprio organismo, em um processo denominado quebra da tolerância imunológica, onde o sistema imune deveria ser capaz de identificar e diferenciar antígenos próprios daqueles provenientes de outros seres vivos ou do ambiente. Esta quebra da tolerância leva a produção de autoanticorpos e de linfócitos autorreativos (ROSE, 2016).

As doenças autoimunes podem ser classificadas como orgão específicas onde o sistema imune atua sobre determinados autoantígenos e células específicas; e multissistêmica, onde o sistema imune atua sobre diversos autoantígenos e tecidos (HAYTER, COOK, 2012).

As doenças autoimunes afetam 3 a 5% da população mundial, possuindo maior incidência sobre o sexo feminino e geralmente se manifestam na idade adulta. Também as doenças autoimunes possuem diferentes incidência e prevalência conforme a região geográfica, uma vez que a susceptibilidade genética e os fatores ambientais são os principais fatores de risco que levam a perda da tolerância (WANG, WANG, GERSHWIN, 2015), levando a produção de autoanticorpos e células T auto reativas, ativação do sistema Complemento e ativação de células citolíticas (células natural killer/NK e linfócitos TCD8) (ROSE, 2016).

As doenças cardiovasculares são consideradas a principal causa de mortalidade mundial. As doenças cardiovasculares correspondem a 38% das mortes nos Estados Unidos da América; a principal causa de morte em homens europeus abaixo dos 65 anos de idade e a segunda causa de morte em mulheres na Europa (TOWNSEND *et al.*, 2015; SACCO *et al.*, 2016).

Existem diferentes doenças autoimunes que podem acometer o coração, como a miocardite autoimune e cardiomiopatia dilatada, aterogênese induzida por anticorpos, distúrbios na condução elétrica cardíaca secundária a polimiosite autoimune, miocardite e endocardite associados ao lúpus eritematoso sistêmico, lesões coronarianas secundárias a artrite reumatóide e esclerodermia, valvopatia associada a febre reumática e a cardite reumática crônica, sarcoidose, aortite e arterite coronária na doença de Takayasu, aneurisma coronariano na Síndrome de Kawasaki, fibroelastose endomiocárdica, Síndrome de Churg-Strauss (granulomatose eosinofílica com poliangeíte), Síndrome de Wegener (granulomatose com poliangeíte) e poliartrite nodosa.

MIOCARDITE AUTOIMUNE

A miocardite autoimune corresponde a uma inflamação do miocárdio acompanhada de necrose que leva ao surgimento de dispnéia, fadiga, palpitação e morte súbita. A miocardite é a principal causa de morte súbita em pacientes com menos de 40 anos de idade e corresponde a mais de 20% das mortes por distúrbios cardiovasculares (BRACAMONTE-BARAN, CIHÁKOVÁ, 2017).

Inúmeras agentes estão associados, como vírus (coxsackievirus A e B, vírus da influenza, vírus do sincício respiratório, citomegalovírus, echovírus, adenovírus, varicela-zoster, vírus de Epstein-Barr, HIV, rubéola, dengue e febre amarela), bactérias (*Clamydia pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi*, *Haemophilus influenza*, *Francisella tularensis*, *Neisseria meningitis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Vibrio cholera*, *Streptococcus pneumoniae*, *Treponema pallidum*), fungos (*Actinomyces*, *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Nocardia*), protozoários (*Entamoeba histolytica*, *Plasmodium falciparum*, *Trypanosoma cruzi*, *Trypanosoma brucei*, *Toxoplasma gondii*), helmintos (*Echinococcus granulosus*, *Schistosoma mansoni*, *Trichinella spiralis*, *Wuchereria bancrofti*), fármacos (aminofilina, anfetaminas, antraciclídios, cloranfenicol, ciclofosfamida, doxorubicina, 5-fluoruracil, fenitoína, trastuzumabe, zidovudine), doenças sistêmicas (Síndrome de Churg-Strauss, Doença de Kawasaki, esclerodermia, doenças do colágeno, sarcoidose) e doenças autoimunes (Dermatomiosite,

Doença inflamatória intestinal, artrite reumatóide, Síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico, Granulomatose de Wegener, miocardite de células gigantes) (MONTERA *et al.*, 2013).

Os fatores genéticos possuem importante papel na etiopatogenia, existindo uma ligação familiar em 20% dos casos, além da associação com haplótipos do HLA-DR4, HLA-DR12, HLA-DR15, HLA-DRB*0601 (BRACAMONTE-BARAN, CIHÁKOVÁ, 2017).

As teorias para a autoimunidade cardíaca incluem a apresentação de um epítopo homólogo a miosina cardíaca após a entrada de um microrganismo como o coxsackievirus B, proteína M estreptocócica e a miosina cardíaca de cadeia pesada; aumento da expressão de autoantígenos após lesão e morte de miócitos liberando antígenos intracelulares e; apresentação de antígenos crípticos após dano cardíaco (BRACAMONTE-BARAN, CIHÁKOVÁ, 2017).

Autoanticorpos IgG órgão específicos contra miócitos podem ser detectados em 30% dos pacientes com miocardite autoimune, como autoanticorpos anti- α e anti- β miosina de cadeia pesada, anti-troponina I, anti-heat shock protein 60 (HSP-60), anti-troponina, anti-actina, anti-Na-K-ATPase, anti-receptores beta adrenérgicos e muscarínicos, anti-mitocôndrias e anti-matriz extracelular (CAFORIO *et al.*, 2002; CAFORIO *et al.*, 2008).

Os critérios maiores de diagnóstico da miocardite autoimune incluem os sintomas clínicos e alterações no eletrocardiograma, presença de biomarcadores cardíacos no plasma e imagens cardíacas alteradas na ausência de fatores de risco cardiovasculares. Os critérios menores de diagnóstico de miocardite autoimune incluem a apresentação anormal de HLA (HLA-DR) no tecido cardíaco acompanhado de infiltração mononuclear, presença de autoanticorpos circulantes, presença de linfócitos e/ou autoanticorpos no tecido cardíaco, e resposta benéfica a terapia imunossupressora (MONTERA *et al.*, 2013; BRACAMONTE-BARAN, CIHÁKOVÁ, 2017).

CARDIOMIOPATIA DILATADA

A cardiomiopatia dilatada corresponde a uma dilatação anormal da parede ventricular direita e/ou esquerda acompanhada de disfunção contrátil sistólica esquerda progressiva com ausência de hipertensão arterial sistêmica ou doença coronariana e outras causas secundárias de lesão cardíaca (infecção por coxsackievirus B₁-B₆, uso abusivo de álcool, toxinas, fármacos, alterações metabólicas, déficit nutricional, doença neuromuscular ou do colágeno), cujo grau de disfunção miocárdica não é explicado pelas condições anormais de sobrecarga ou dano isquêmico (SCHULTHEISS *et al.*, 2019).

A cardiomiopatia dilatada pode evoluir para insuficiência cardíaca, arritmia atrial e/ou ventricular e morte em qualquer estágio da doença (MONTERA *et al.*, 2013).

A cardiopatia dilatada autoimune está associada a atividade anormal de linfócitos TCD8 e presença de autoanticorpos em 30 a 40% dos casos, como autoanticorpos anti-receptores β -adrenérgicos, anti-receptores muscarínicos colinérgicos, anti-cadeia pesada alfa e beta da miosina cardíaca, anti-laminina, anti-miosina de cadeia pesada carreador de ADP/ATP, anti-sarcolema, anti-miolema e anti-HSP (CAFORIO *et al.*, 2002; CAFORIO *et al.*, 2008).

Cerca de 25% dos pacientes possuem anticorpos anti coxsackievirus B₃ e o RNA deste agente pode ser detectado em mais de 20% dos casos. Determinados autoanticorpos como antisinusal e antinódulo atrioventricular, são capazes de promover seqüelas permanentes na cardiomiopatia dilatada pós-miocardite (CIHAKOVA, ROSE, 2008).

Existe uma susceptibilidade genética, onde 30% a 48% dos pacientes com este tipo de miocardite apresentam HLA-DQA1, HLA-DQB1, HLA-DRB1, HLA-DPA1 e HLA-DPB1 (LIMAS *et al.*, 1995; LIU, LI, SUN, 2005; LIU *et al.*, 2006; PORTIG *et al.*, 2009).

O diagnóstico é baseado em achados radiográficos, eletrofisiológicos, ecocardiográficos, cintilografia miocárdica, ressonância nuclear magnética e biópsia miocárdica, com

exclusão de doença arterial coronariana, hipertensão arterial sistêmica, lesões aórticas, doenças congênitas e cardiopatia chagásica (MONTERA *et al.*, 2013).

Os critérios menores para diagnóstico de cardiomiopatia dilatada autoimune incluem presença de HLA anormal e infiltrado mononuclear do tecido cardíaco, presença de auto anticorpos circulantes ou linfócito autorreativos e autoanticorpos no tecido cardíaco e melhora ecocardiográfica após a implantação de terapia imunossupressora ou com imunoadsorção (MONTERA *et al.*, 2013).

ANTICORPOS ATEROGÊNICOS

Várias formas de lipoproteínas de baixa densidade oxidada (oxLDL) são aterogênicas, e anticorpos IgM anti-oxLDL pode ser detectada em indivíduos saudáveis, cujos títulos dependem da atividade física e herança genética. A oxidação da LDL ocorre pela liberação de óxido nítrico pelas células endoteliais e radicais livres derivados do oxigênio pelos miócitos e macrófagos. A oxLDL promove a oxidação adicional do colesterol LDL, inibindo a motilidade macrofágica além de induzir a liberação de citocinas inflamatórias e quimiotáticas (PENTIKAINEN *et al.*, 2000).

Em indivíduos geneticamente predispostos, os autoanticorpos anti-oxLDL podem levar a formação de imunocomplexos que se depositam sobre as placas ateromatosas em pacientes com doença miocárdica isquêmica, estenose corotídea e hipertensão arterial. Os imunocomplexos (oxLDL/ anticorpos anti-oxLDL) promovem lesão endotelial e proliferação da camada íntima, sendo também identificados em placas ateroscleróticas nas artérias coronária e carótida e pacientes com hipertensão arterial sistêmica e/ou cardiopatia isquêmica (LOPES-VIRELLA, VIRELLA, 2019).

Estes imunocomplexos favorecem o acúmulo de colesterol, macrófagos e fibroblastos na camada íntima das artérias; induzem o aumento da expressão do receptor scavenger para o colesterol LDL em macrófagos; estimula a produção das citocinas IL-1, IL-3, IL-5 e TNF- α ; e promove efeito citotóxico direto sobre o endotélio e miócitos dos vasos sanguíneos. Este processo também tem sido implicado na gênese de vasculopatia aterosclerótica no lúpus eritematoso sistêmico, diabetes mellitus, toxemia gravídica e insuficiência renal crônica (CROCA, RAHMAN, 2017).

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

O lúpus eritematoso sistêmico é uma doença autoimune inflamatória crônica multisistêmica causada pela produção de autoanticorpos contra ribonucleoproteínas e DNA nativo, levando a formação de imunocomplexos que ativam o Sistema Complemento. Os imunocomplexos se depositam em diferentes partes do corpo, incluindo parede dos vasos sanguíneos, rins e articulações, causando inflamação. O lúpus eritematoso sistêmico evolui com manifestações polimórficas, que vão desde o acometimento cutâneo, articular, hematológico, renal, imune e neurológico até o comprometimento sistêmico fatal, alternando períodos de exacerbação com remissão (ZUCCHI *et al.*, 2019).

A pericardite com derrame é a manifestação cardíaca mais freqüente em pacientes com lúpus, produzindo uma pericardite fibrinosa com envolvimento das artérias coronárias, podendo ser purulento em pacientes debilitados e que fazem uso de fármacos imunossupressores para o controle da atividade da doença. O envolvimento coronário ocorre em decorrência da necrose fibrinóide ou oclusão tromboembólica (TSELIOS, UROWITZ, 2017).

Em pacientes com lúpus a endocardite verrucosa ou de Libman-Sacks acomete principalmente a valva mitral. A endocardite com vegetações valvares assépticas tipo Libman-Sacks ocorre em cerca de 40% dos pacientes. Na presença de infiltrado linfoplasmocitário ocorre fibrose valvular com calcificação tardia (MOHAMMADI KEBAR *et al.*, 2019).

A miocardite acompanhada por necrose e fibrose substitutiva é uma complicação rara. Arterites intramiocárdicas e o comprometimento do sistema de condução podem causar distúrbios de condução e arritmias (BIENAS *et al.*, 2019).

Em recém-nascidos com lúpus neonatal de mães com lúpus eritematoso sistêmico e que apresentam autoanticorpo anti-SS-A/Ro e/ou anti-SSB/La circulantes é descrito o bloqueio atrioventricular causado por autoanticorpos IgG anti-SS-A/Ro materno que atravessam a placenta e se ligam a antígenos de superfície celular do sistema de condução cardíaca do feto. Estes anticorpos possuem efeito arritmogênico, causando bloqueio cardíaco e inibição do influxo de Ca^{2+} pelos canais do tipo L. O exame anatomopatológico do nódulo atrioventricular de recém-nascidos com bloqueio atrioventricular apresenta infiltrado inflamatório, vasculite, fibrose, calcificação distrófica (LI, HUANG, LU, 2018).

A doença é detectada com maior frequência entre a 16ª a 24ª semana de gestação, estando em 20 a 30% dos casos associada com endocardite e/ou miocardite. A taxa de mortalidade é de 30% nas crianças acometidas (TEIXEIRA, GONÇALO, 2012).

POLIMIOSITE AUTOIMUNE

A polimiosite autoimune é uma miopatia sistêmica inflamatória crônica que apresenta um infiltrado inflamatório constituído por linfócitos TCD8 e macrófagos entre as fibras musculares que expressam altos níveis de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe I. Os linfócitos TCD8 liberam grânulos contendo perforinas e granzimas que causam a morte das fibras musculares (SCHIMIDT, 2018).

As citocinas e as quimiocinas produzidas pelas fibras musculares, leucócitos e células endoteliais contribuem para a patogênese. Citocinas pró-inflamatórias (IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , IFN- α , IFN- β , IL-15 e IL-18), proteína do DNA não histona ligante de alta mobilidade do grupo 1 (HMGB1) e quimiocinas (CXCL9, CXCL10, CCL2, CCL3, CC14, CCL19 e CCL21), estão presentes no tecido muscular de pacientes polimiosite autoimune (FIGARELLA-BRANGER *et al.*, 2003; DE PAEPE *et al.*, 2009).

Os IFNs ativam a atividade citotóxica das células natural killer (NK), promovem a sobrevivência de linfócitos TCD8 ativados, a maturação de células dendríticas, e o aumento da expressão de MHC classe I e moléculas co-estimulatórias pelas fibras musculares (LUO, MASTAGLIA, 2015). Cerca de 30% a 70% dos pacientes apresentam autoanticorpos anti-SRP, anti-SSA/Ro (BETTERIDGE, MCHUGH, 2016). Os sintomas associados a polimiosite autoimune incluem fraqueza muscular, dor articular e muscular, dificuldade de deglutição, febre, cansaço e emagrecimento. Alguns pacientes podem desenvolver o fenômeno de Raynaud (SCHIMIDT, 2018).

Distúrbios de condução dos ramos do feixe de His são encontrados em pacientes com polimiosite autoimune. As manifestações cardíacas incluem arritmias e insuficiência cardíaca, exigindo terapêutica imunossupressora e citolítica para alívio sintomático (JAYAKUMAR *et al.*, 2019).

ARTRITE REUMATÓIDE

A artrite reumatóide é uma doença autoimune inflamatória crônica que causa destruição articular com proliferação de macrófagos e fibroblastos na membrana sinovial. Clinicamente é observada poliartrite simétrica e aditiva, artralgia, rigidez matinal e alteração da velocidade de hemossedimentação e níveis de proteína C reativa (SHARIF *et al.*, 2018).

A artrite reumatóide afeta o coração, podendo comprometer o endocárdio, miocárdio e pericárdio, artéria coronária e seus ramos. A pericardite fibrinosa difusa pode ser leve, assintomática ou grave com presença de derrame pericárdico (CROWSSON *et al.*, 2013).

Outras estruturas cardíacas como valvas cardíacas e sistema de condução podem ser afetados em 1% a 4% dos casos (LAZZERINI *et al.*, 2017).

FEBRE REUMÁTICA E CARDIOPATIA REUMÁTICA CRÔNICA

A febre reumática e a cardiopatia reumática crônica são doenças decorrentes de complicações não supurativas de uma faringoamigdalite causada pelo *Streptococcus pyogenes* do grupo A. A febre reumática afeta principalmente crianças e adultos jovens entre 3 e 19 anos de idade que apresentam uma predisposição genética associada ao HLA-DR7, com incidência mundial de 1% a 5% (OSOWICHI, CARR, STEER, 2018).

O mimetismo molecular entre o antígeno M do *S. pyogenes* do grupo A e a miosina cardíaca levam a produção de autoanticorpos que se depositam na superfície endotelial, causando infiltração linfocitária, inflamação e fibrose valvar (CUNNINGHAM, 2014).

Outra complicação associada é a cardite reumática crônica, complicação mais grave da doença, que acomete 30 a 45% dos pacientes, que pode evoluir para uma cardiopatia reumática crônica caracterizada por lesões valvares permanentes levando a insuficiência mitral e aórtica. Anticorpos reativos ao tecido cardíaco se fixam ao endotélio valvar e aumentam a expressão de VCAM-1, favorecendo a adesão de leucócitos polimorfonucleares e mononucleares, inflamação, destruição tecidual e necrose (WOLDU, BLOOMFIELD, 2016).

ESCLERODERMIA

A esclerodermia é uma doença do tecido conjuntivo caracterizada por deposição aberrante de matriz extracelular na pele e órgãos internos, levando ao espessamento fibrinoso da pele, alterações fibróticas degenerativas dos dedos, vísceras e aterosclerose fibrótica dos vasos periféricos e viscerais (RONGIOLETTI *et al.*, 2018).

Apesar do envolvimento pulmonar ser o mais frequente, o acometimento cardíaco é uma complicação associada ao aumento da mortalidade. Nos vasos coronários as lesões mais comuns são o espessamento esclerótico intimal concêntrico e a estenose coronária com isquemia miocárdica. O miocárdio pode apresentar degeneração miofibrilar ou necrose das bandas de contração. Pericardite fibrosa ou fibrinosa pode ocorrer com a presença de derrames pericárdicos. As valvas cardíacas quase nunca são afetadas. As manifestações clínicas do acometimento cardiovascular incluem insuficiência cardíaca congestiva, arritmias, infarto agudo do miocárdio, angina e morte súbita (CHANPION, 2008).

SARCOIDOSE

A sarcoidose é uma doença inflamatória multissistêmica caracterizada histologicamente pela formação de granulomas não caseosos nos tecidos acometidos. A sarcoidose possui apresentação clínica variável, podendo ser assintomática, ou envolver múltiplos órgãos como pulmão, pele, olhos, coração, fígado, rins, glândulas salivares e sistema linfóide. A doença é mais comum nas mulheres, com uma distribuição etária bimodal, sendo mais prevalente entre os 25 a 29 anos e 65 a 69 anos de idade (SALAH *et al.*, 2018).

Determinados antígenos (micobactérias, *Propionibacterium acnes*) são fagocitados por macrófagos ou células dendríticas e apresentados aos linfócitos TCD4, que sintetizam IFN- γ e IL-2 levando a uma polarização Th₁, e recrutamento de macrófagos e produção de TNF- α e IL-1 β , estimulando a formação de granulomas. A presença dos alelos HLA-DRB1*03, HLA-DRB1*1101 e HLA-DPB1*0101 é considerado fator de risco para a doença (BAUGHMAN, CULVER, JUDSON, 2011).

O envolvimento cardíaco na sarcoidose ocorre em 5% dos casos, podendo ser isolado (25% dos casos) ou associado a doença sistêmica de forma assintomática (70% dos casos) ou sintomática (5 a 30% dos casos). As manifestações cardíacas incluem

taquiarritmias e bradiarritmias. O bloqueio atrioventricular é a manifestação cardíaca mais comum, seguida de taquiarritmia ventricular. A insuficiência cardíaca é mais comum em pacientes com sarcoidose sistêmica, podendo acometer o ventrículo esquerdo, ventrículo direito ou ser biventricular, podendo ser dilatada ou restritiva. A morte súbita é responsável por metade das mortes por causa cardíaca na sarcoidose (BIRNIE *et al.*, 2017).

ARTERITE DE TAKAYASU

A arterite de Takayasu é uma doença inflamatória crônica caracterizada por vasculite granulomatosa crônica da artéria aorta, coronária e seus ramos. Na arterite de Takayasu ocorre inflamação granulomatosa transmural, e vasculite crônica com lesão tecidual destrutiva que envolve o endotélio e camada adventícia das artérias aorta e coronária. A arterite de Takayasu está inserida no conjunto de vasculites sistêmicas primárias, caracterizadas por inflamação e necrose fibrinóide (SEYAHİ, 2017).

A arterite de Takayasu ocorre principalmente em mulheres jovens abaixo dos 40 anos de idade, sendo 100 vezes mais frequente em países do Extremo Oriente e Ásia (KESER, AKSU, DIRESKENELI, 2018).

Além da associação com o HLA-B*52, os agentes infecciosos contribuem na patogênese da doença, que leva a infiltração celular e produção de citocinas do padrão Th₁ e produção de TNF- α , IFN-g, IL-2 e IL-18 levando a formação de granulomas. Células Th₁₇ induzidas por IL-6 e IL-23 contribuem para as lesões vasculares através do recrutamento de neutrófilos. Os achados histopatológicos incluem arterite granulomatosa com fibrose da camada íntima, fibrose de camada média, infiltrado inflamatório transmural e obstrução luminal que pode levar a estenose, oclusão, dilatação e/ou formação de aneurismas (ZALDIVAR VILLON *et al.*, 2019).

A apresentação clínica da doença é variável, conforme a localização e extensão dos vasos acometidos, com uma evolução trifásica da doença. Na primeira fase são observados sintomas inespecíficos como febre, artralgia, mialgia, sudorese noturna, anorexia, cefaléia, tontura, mal-estar, eritema nodoso, astenia e emagrecimento. Na segunda ocorre dor no trajeto do vaso (carotidínia). Na última fase ocorre estenose, oclusão ou dilatação aneurismática. Esta terceira fase leva a alterações isquêmicas, alterações dos pulsos arteriais periféricos, sopro e frêmito em trajetos arteriais, carótidas sensíveis, parestesias e claudicação, principalmente em membros superiores (SEYAHİ, 2017).

As alterações cardíacas incluem regurgitação mitral ou aórtica, cardiomiopatia dilatada por envolvimento vascular difuso do miocárdio (WEYN *et al.*, 2009).

SÍNDROME DE KAWASAKI

A Síndrome de Kawasaki é a uma vasculite aguda multissistêmica que acomete vasos sanguíneos de médio calibre que acomete principalmente crianças com menos de cinco anos de idade, com pico de incidência entre os 9 aos 11 meses de idade, sendo pouco frequente em pacientes com menos de 6 meses ou mais de 8 anos de idade (BURNS, GLODÉ, 2004).

A Síndrome de Kawasaki possui maior incidência e prevalência no Japão e em crianças descendentes de japoneses, com incidência anual de 112/100.000 crianças com menos de 5 anos. A relação entre meninos e meninas varia de 1,5 a 1,7:1 (SINGH, VIGNESH, BURGNER, 2015).

O aumento da frequência da Síndrome de Kawasaki entre asiáticos e seus descendentes, e uma incidência elevada entre familiares sugerem uma predisposição genética. Teorias sobre as causas que levam a doença incluem o envolvimento de vírus respiratórios, superantígenos bacterianos e resposta oligoclonal IgA. As respostas

imunes adquiridas de linfócitos TCD8 e IgA produzidas por linfócitos B foram encontrados em tecidos com Síndrome de Kawasaki são sugestivos de resposta imune a um agente infeccioso (ROWLEY, 2018).

A Síndrome de Kawasaki é uma doença inflamatória multissistêmica, que afeta principalmente as artérias musculares de médio porte, predominantemente as coronárias. A doença é caracterizada por um processo de três etapas: arterite necrosante aguda que nos casos mais graves causa necrose das camadas íntima e média, deixando apenas uma fina camada de adventícia para sustentar a artéria e levando a aneurismas; arterite subaguda/crônica com infiltração de linfócitos, eosinófilos e macrófagos; e proliferação miofibroblástica luminal onde células modificadas do músculo liso medial proliferam e podem obstruir o lúmen arterial. Estes processos podem ser observados em segmentos adjacentes ou não adjacentes da mesma artéria coronária ou podem afetar diferentes artérias coronárias (ROWLEY, 2018).

Na Síndrome de Kawasaki a febre, sinal característico da fase aguda da doença, é remitente e acompanhada de extrema irritabilidade. A Síndrome de Kawasaki pode causar vasculite no sistema cardíaco, levando a formação de aneurismas coronarianos, também podendo causar miocardite, pericardite, endocardite, derrame pericárdico, comprometimento valvular e coronariano com repercussão hemodinâmica (DIONNE, DAHDAH, 2018).

FIBROELASTOSE ENDOMIOCÁRDICA

A fibroelastose endocárdica é uma miocardiopatia que causa espessamento difuso do endocárdio ventricular por proliferação de fibras colágenas e elásticas, levando a diminuição da complacência ventricular e insuficiência cardíaca (HAYASHI, YASUI, 2007).

A fibroelastose endocárdica pode ser classificada como primária, quando não existem malformações cardíacas, ou secundária na presença de malformação congênita do coração como malformações obstrutivas do ventrículo esquerdo, estenose aórtica e síndrome do coração esquerdo hipoplásico (ANDERSON *et al.*, 2020).

A fibroelastose endocárdica primária pode se apresentar na forma dilatada ou na forma restritiva. Na forma dilatada, a cavidade ventricular esquerda apresenta-se aumentada; já na forma restritiva, está normal ou diminuída. A fibroelastose endocárdica primária apresenta quadro clínico de insuficiência cardíaca congestiva em crianças com menos de 12 meses de idade. A descompensação cardíaca é frequentemente desencadeada por uma infecção respiratória (HAYASHI, YASUI, 2007).

SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS

A Síndrome de Churg-Strauss (granulomatose eosinofílica com poliangeíte) é uma doença autoimune caracteriza pela presença de vasculite necrosante sistêmica de vasos de pequeno calibre, infiltração tecidual eosinofílica e de granulomas extravasculares. Os vasos sanguíneos dos órgãos envolvidos são permeados por eosinófilos, histiócitos e neutrófilos (PAGNOUX, 2010).

A Síndrome de Churg-Strauss possui uma incidência anual de 0,5 a 6,8/1 milhão de habitantes e prevalência de 10,7 a 14/1 milhão de habitantes, com idade média de início de 50 anos, sem preferência sexual (PAGNOUX, 2010). A Síndrome de Churg-Strauss pode ser desencadeada por fatores exógenos como aplicação de vacinas, antibióticos macrolídeos, carbamazepina, quinina, antagonistas de receptores de leucotrienos e anticorpo monoclonal anti-IgE (omalizumabe). Existe uma associação com os alelos HLA-DRB1*04 e HLA-DRB1*07 e HAL-DRB4 (GRECO *et al.*, 2015).

A apresentação clínica da síndrome de Churg-Strauss inclui manifestações vasculíticas em pacientes com quadro de rinite alérgica, polipose nasal e sinusite e asma de início tardio, febre, perda de peso, mononeurite múltipla e/ou púrpura cutânea

necrótica em combinação com eosinofilia (acima de $1500/\text{mm}^3$ de sangue) e síndrome inflamatória. A detecção de anticorpos anti-neutrófilos (ANCA), especialmente P-ANCA (padrão de marcação perinuclear em imunofluorescência indireta) com especificidade anti-mieloperoxidase, estão presentes em 35 a 40% dos pacientes (PAGNOUX, 2010).

Embora seja considerada uma doença sistêmica com preferência pelo sistema nervoso, respiratório e pele, após o pulmão, o coração é o órgão mais acometido, onde são observados microvasculite de vasos do epicárdio e miocárdio, infiltração eosinofílica endomiocárdica e miocárdica e fibrose. Podem ser encontradas lesões isquêmicas por vasculite da artéria coronária e trombos intraventriculares, contribuindo com 48% dos óbitos, principalmente por infarto agudo do miocárdio, pericardite aguda ou constrictiva (GRECO *et al.*, 2015).

SÍNDROME DE WEGENER

A granulomatose de Wegener (granulomatose com poliangeíte) é uma doença sistêmica caracterizada por vasculite necrosante granulomatosa afetando o trato nasossinusal, pulmão, rins e em alguns casos de forma metacrônica. A Síndrome de Wegener acomete homens e mulheres sem predileção por sexo, com maior frequência em indivíduos na quinta década de vida (COMARMOND, CACOUB, 2014).

Um dos elementos críticos da avaliação diagnóstica da Síndrome de Wegener é a presença de anticorpos anti-ANCA, principalmente ANCA citoplasmático (c-ANCA) e anti-proteinase 3 (PR3) (WITKO-SARSAT, THIEBLEMONT, 2018).

Sintomas constitucionais como febre e emagrecimento estão presentes em 40% e 70% dos pacientes, respectivamente, no momento da apresentação. O acometimento de vias aéreas superiores é a manifestação clínica mais frequente, estando presente em 73 a 93% dos pacientes na forma de sinusite, rinorréia, epistaxe, obstrução nasal e predisposição a infecção crônica por *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* (COMARMOND, CACOUB, 2014).

Otite média e otalgia são frequentes; acometimento renal ocorre em 70% a 77% dos casos; leucocitúria, hematúria, proteinúria e manifestações cutâneas aparecem em até 60% dos pacientes. O acometimento do sistema nervoso central é pouco frequente (4%) e pode se manifestar na forma de infarto cerebral, hematoma subdural e hemorragia subaracnóidea (GRYGIEL-GÓRNIAK *et al.*, 2018). As manifestações cardíacas são menos frequentes e variáveis (3% a 13%) conforme o estudo em função da heterogeneidade das coortes, definição das manifestações cardíacas e métodos diagnósticos utilizados, sendo descritas pericardite, cardiomiopatia, doença arterial coronariana, doença valvar, e distúrbios da condução. Os pacientes com manifestações cardíacas apresentam sintomas cardiorrespiratórios, dor torácica, palpitações, síncope ou dispnéia (GUILLEVIN *et al.*, 2011; WALSH *et al.*, 2012; MCGEOCH *et al.*, 2015).

POLIARTERITE NODOSA

A poliarterite nodosa é uma doença vácuolo colagenosa sistêmica caracterizada pela inflamação necrosante fibrinóide de artérias de médio e pequeno calibre, acometendo também a artéria coronária e seus ramos (KARADAG, JAYNE, 2018).

A poliarterite nodosa possui uma incidência anual mundial de 2-9/milhões em adultos, e compreende 9% de todas as vasculites infantis, sendo precedida da vasculite por IgA, púrpura de Henoch Schonlein e Síndrome de Kawasaki. A doença possui início entre os 25 a 50 anos de idade em adultos, e entre 9 a 10 anos em crianças (SONMEZ *et al.*, 2019).

O curso clínico da poliarterite nodosa pode ser agudo ou crônico, com longos intervalos clínicos assintomáticos, possuindo uma grande variabilidade clínica em função dos diferentes órgãos afetados, como sistema nervoso periférico, rins, pele, aparelho digestivo, coração e articulações (DE VIRGILIO *et al.*, 2016).

Em 70% dos casos a febre é a manifestação inicial; artralgias ou artrite estão presentes em 50% dos casos, sendo a poliartrite assimétrica não deformante das grandes articulações das extremidades inferiores a forma mais comum. São frequentes as manifestações cutâneas, na forma de livedo reticularis, fenômeno de Raynaud, úlceras e alterações isquêmicas das extremidades dos dedos (KARADAG, JAYNE, 2018).

Cerca de 30% dos pacientes com poliarterite nodosa apresentam antígenos HbsAg e anticorpos anti-HbsAg contra o vírus da hepatite B (HBV) no soro (GUILLEVIN *et al.*, 2005).

O diagnóstico histopatológico baseia-se na demonstração das lesões vasculares características. Os principais diagnósticos diferenciais seriam arterite de células gigantes, angiíte por hipersensibilidade, arterite temporal e arterite de aorta e seus ramos (KARADAG, JAYNE, 2018).

Nas artérias coronárias ocorre trombose e dilatações aneurismáticas acompanhadas de necrose vascular e formações nodulares. Na poliarterite nodosa é comum o infarto do miocárdio e o comprometimento do sistema de condução, acometendo os nódulos sinusal e atrioventricular, que leva ao surgimento de distúrbios de condução e arritmias. A cardiomegalia e hipertrofia ventricular esquerda são comuns em pacientes com hipertensão arterial associado a nefropatia (PETERS *et al.*, 2018).

CONSIDERAÇÕES

Pacientes com doenças autoimunes necessitam que avaliação cardíaca especializada, uma vez que determinadas doenças autoimunes são consideradas fatores de risco independente para doenças cardíacas.

REFERÊNCIAS

- ANDERSON, R.H.; *et al.*, Commentary: why do some patients with hypoplastic left heart syndrome have endocardial fibroelastosis? *J Thorac Cardiovasc Surg.* v.159, n.2, p.649-651, 2020.
- BAUGHMAN, R.P.; CULVER, D.A.; JUDSON, M.A. A concise review of pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* v.183, n.5, p.573-581, 2011.
- BETTERIDGE, Z.; MCHUGH, N. Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis. *Intern Med.* v.280, n.1, p.8-23, 2016.
- BIENAS, P.; *et al.*, Comparison of non-invasive assessment of arrhythmias, conduction disturbances and cardiac autonomic tone in systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* v.39, n.2, p.301-310, 2019.
- BIRNE, D.H.; *et al.*, Cardiac manifestations of sarcoidosis: diagnosis and management. v.38, n.35, p.2663-2670, 2017.
- BRACAMONTE-BARAN, W.; CIHÁKOVÁ, D. Cardiac autoimmunity: myocarditis. *Adv Exp Med Biol.* v.1003, p.187-221, 2017.
- BURNS, J.C.; GLODÉ, M.P. Kawasaki syndrome. *Lancet.* v.364, n.9433, p.533-544, 2004.
- CAFORIO, A.L.; *et al.*, Circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy and myocarditis: pathogenetic and clinical significance. *Eur J Heart Fail.* V.4, n.4, p.411-417, 2002.
- CAFORIO, A.L.; *et al.*, Clinical implications of anti-heart autoantibodies in myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Autoimmunity.* v.41, n.1, p.35-45, 2008.
- CHAMPION, H.C. The heart in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* v.34, n.1, p.181-190, 2008.

- CIHAKOVA, D.; ROSE, N.R. Pathogenesis of myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Adv Immunol.* v.99, p.95-114, 2008.
- COMARMOND, C.; CACOUB, P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment. *Autoimmun Rev.* v.13, n.11, p.1121-1125, 2014.
- CROCA, S.; RAHMAN, A. Atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* v.31, n.3, p.364-372, 2017.
- CROWSON, C.S.; et al., Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. *Am Heart J.* v.166, n.4, p.622-628, 2013.
- CUNNINGHAM, M.W. Rheumatic fever, autoimmunity, and molecular mimicry: the streptococcal connection. *Int Rev Immunol.* v.33, n.4, p.314-329, 2014.
- DE PAEPE, B.; et al., Role of cytokines and chemokines in idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol.* v.21, n.6, p.610-616, 2009.
- DE VIRGILIO, A.; et al., Polyarteritis nodosa: a contemporary overview. *Autoimmun Rev.* v.15, n.6, p.564-570, 2016.
- DIONNE, A.; DAHDAH, N. Myocarditis and Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis.* v.21, n.1, p.45-49, 2018.
- FIGARELLA-BRANGER, D.; et al., Cytokines, chemokines, and cell adhesion molecules in inflammatory myopathies. *Muscle Nerve.* v.28, n.6, p.659-682, 2003.
- GRECO, A.; et al., Churg-Strauss Syndrome. *Autoimmune Rev.* v.14, n.4, p.341-348, 2015.
- GRYGIEL-GÓRNIAK, B.; et al., Clinical manifestations of granulomatosis with polyangiitis: key considerations and major features. *Postgrad Med.* v.130, n.7, p.581-596, 2018.
- GUILLEVIN, L.; et al., Hepatitis B virus-associated polyarteritis nodosa: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 115 patients. *Medicine.* v.84, n.5, p.313-322, 2005.
- GUILLEVIN, L.; et al., The five-factor score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitis based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine.* v.90, p.19-27, 2011.
- HAYASHI, K.; YASUI, S. Endocardial fibroelastosis. *Nihon Rinsho. Suppl.*5, p.339-342, 2007.
- HAYTER, S.M.; COOK, M.C. Updated assessment of the prevalence, spectrum and case definition of autoimmune disease. *Autoimmun Rev.* v.11, n.10, p.754-765, 2012.
- JAYAKUMAR, D.; et al., Cardiac manifestations in idiopathic inflammatory myopathies: an overview. *Cardiol Rev.* v.27, n.3, p.131-137, 2019.
- KARADAG, O.; JAYNE, D.J. Polyarteritis nodosa revisited: a review of historical approaches, subphenotypes and a research agenda. *Clin Exp Rheumatol.* v.111, n.2, p.135-142, 2018.
- KESER, G.; AKSU, K.; DIRESKENELI, H. Takayasu arteritis: an update. *Turk J Med Sci.* v.48, n.4, p.681-697, 2018.
- LAZZERINI, P.E.; et al., Systemic inflammation and arrhythmic risk: lessons from rheumatoid arthritis. *Eur Heart J.* v.38, n.22, p.1717-1727, 2017.
- LI, X.; HUANG, X.; LU, H. Two case reports of neonatal autoantibody-associated congenital heart block. *Medicine (Baltimore).* v.97, n.45, p.e13185, 2018.

- LIMAS, C.J.; et al., Possible involvement of the HLA-DQB1 gene in susceptibility and resistance to human dilated cardiomyopathy. *Am Heart J.* v.129, n.6, p.1141-1144, 1995.
- LIU, W.; et al., Association of HLA class II DRB1, DPA1 and DPB1 polymorphism with genetic susceptibility to idiopathic dilated cardiomyopathy in Chinese Han nationality. *Autoimmunity.* v.39, n.6, p.461-467, 2006.
- LIU, W.; LI, W.M.; SUN, N.L. HLA-DQA1, -DQB1 polymorphism and genetic susceptibility to idiopathic dilated cardiomyopathy in Hans of Northern China. *Ann Hum Genet.* v.69, p.382-388, 2005.
- LOPES-VIRELLA, M.F.; VIRELLA, G. Modified LDL immune complexes and cardiovascular disease. *Curr Med Chem.* v.26, n.9, p.1680-1692, 2019.
- LUO, Y.B.; MASTAGLIA, F.L. Dermatomyositis, polymyositis and immune-mediated necrotizing myopathies. *Biochim Biophys Acta.* v.1852, n.4, p.622-632, 2015.
- MCGEOCH, L.; et al., Cardiac involvement in granulomatosis with polyangiitis. *J Rheumatol.* v.42, n.7, p.1209-1212, 2015.
- MOHAMMADI KEBAR, Y.; et al., Libman-Sacks endocarditis in patients with systemic lupus erythematosus with secondary antiphospholipid syndrome. *Caspian J Intern Med.* v.10, n.3, p.339-342, 2019.
- MONTERA, M.W.; et al., I Brazilian guidelines on myocarditis and pericarditis. *Arq Bras Cardiol.* v.100, n.4, Supl.1, p.1-45, 2013.
- OSOWICKI, J.; CARR, J.P.; STEER, A.C. Rheumatic fever: the rebound phenomenon returns. *J Paediatr Child Health.* v.54, n.6, p.685-688, 2018.
- PAGNOUX, Churg-Strauss syndrome: evolving concepts. *Discov Med.* v.9, n.46, p.243-252, 2010.
- PENTIKAINEN, M.O.; et al., Modified LDL-trigger of atherosclerosis and inflammation in the arterial intima. *J Intern Med.* v.247, n.3, p.359-370, 2000.
- PETERS, B.; et al., Cardiac manifestation of polyarteritis nodosa. *Eur Heart J.* v.39, n.27, p.2603, 2018.
- PORTIG, I.; et al., HLA-DQB1* polymorphism and associations with dilated cardiomyopathy, inflammatory dilated cardiomyopathy and myocarditis. *Autoimmunity.* v.42, n.1, p.33-40, 2009.
- RONGIOLETTI, F.; et al., Scleroderma with an update about clinic-pathological correlation. *G Ital Dermatol Venereol.* v.153, n.2, p.208-215, 2018.
- ROSE, N.R. Prediction and prevention of autoimmune disease in the 21st century: a review and preview. *Am J Epidemiol.* v.183, n.5, p.403-406, 2016.
- ROWLEY, A.H. Is Kawasaki disease an infectious disorder? *Int J Rheum Dis.* v.21, n.1, p.20-25, 2018.
- SACCO, R.L.; et al., The heart of 25: achieving the goal of reducing global and regional premature deaths from cardiovascular diseases and stroke: a modeling study from the American Heart Association and World Heart Federation. *Circulation.* v.133, n.23, p.e674-690, 2016.
- SALAH, S.; et al., Sarcoidosis. *J Fr Ophtalmol.* V.41, n.10, p.e451-e467, 2018.
- SCHMIDT, J. Current classification and management of inflammatory myopathies. *Neuromuscul Dis.* v.5, n.2, p.109-129, 2018.
- SCHULTHEISS, H.P.; et al., Dilated cardiomyopathy. *Nat Rev Dis Primers.* v.5, n.1, p.32, 2019.



- SEYAHİ, E. Takayasu arteritis: an update. *Curr Opin Rheumatol.* v.29, n.1, p.51-56, 2017.
- SHARIF, K.; et al., Rheumatoid arthritis in review: clinical, anatomical, cellular and molecular points of view. *Clin Anat.* v.31, n.2, p.216-223, 2018.
- SINGH, S.; VIGNESH, P.; BURGNER, D. The epidemiology of Kawasaki disease: a global update. *Arch Dis Child.* v.100, n.11, p.1084-1088, 2015.
- SONMEZ, H.E.; et al., Polyarteritis nodosa: lessons from 25 years of experience. *Clin Exp Rheumatol. Suppl117*, n.2, p.52-56, 2019.
- TEIXEIRA, V.; GONÇALO, M. Neonatal lupus erythematosus-review of pathophysiology and clinical implications. *Acta Reumatol Port.* v.37, n.4, p.314-323, 2012.
- TOWNSEND, N.; et al., Cardiovascular disease in Europe--epidemiology update 2015. *Eur Heart J.* v.36, n.40, p.2696-2705, 2015.
- TSELIOS, K.; UROWITZ, M.B. Cardiovascular and pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rev.* v.13, n.3, p.206-218, 2017.
- WALSH, M.; et al., Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Reum.* v.64, p.542-548, 2012.
- WANG, L.; WANG, F.S.; GERSHWIN, M.E. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med.* v.278, n.4, p.369-395, 2015.
- WEYN, T.; et al., Cardiac manifestation in Takayasu arteritis. *Acta Cardiol.* v.64, n.4, p.557-560, 2009.
- WITKO-SARSAT, V.; THIEBLEMONT, N. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener granulomatosis): a proteinase-3 driven disease? *Joint Bone Spine.* v.85, n.2, p.185-189, 2018.
- WOLDU, B.; BLOOMFIELD, G.S. Rheumatic heart disease in the twenty-first century. *Curr Cardiol Rep.* v.18, n.10, p.96, 2016.
- ZALDIVAR VILLON, M.L.F.; et al., Takayasu arteritis: recent developments. *Curr Rheumatol Rep.* v.21, n.9, p.45, 2019.
- ZUCCHI, D.; et al., One year in review 2019: systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* v.37, n.5, p.715-722, 2019.