

Eventos arrítmicos no lúpus eritematoso sistêmico

Ricardo Alkmim Teixeira¹, Eduardo Ferreira Borba², Eloisa Bonfá³, Martino Martinelli Filho⁴

RESUMO

Mais da metade dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) apresentam envolvimento cardíaco. Porém, não existem estudos de prevalência de eventos arrítmicos (EA) nesta doença, nem de correlações laboratoriais preditoras de sua ocorrência. É possível que o clássico segundo pico de mortalidade da doença esteja relacionado com a ocorrência da EA, sobretudo pela natureza súbita dos óbitos relatados. Processo autoimune, complicações ateroscleróticas e, até mesmo, efeito adverso do tratamento (cardiotoxicidade pela cloroquina) parecem ser os mecanismos fisiopatológicos mais prováveis para estes distúrbios. A participação direta de autoanticorpos, como o anti-Ro/SSA e o anti-RNP ainda é controversa. Todos os tipos de bloqueios atrioventriculares (BAV), distúrbios da condução intraventricular e a doença do nó sinusal já foram descritos na doença. As taquicardias mais identificadas são a taquicardia sinusal, a fibrilação atrial e as extrassístoles atriais. O prolongamento do intervalo QT e a presença de potenciais tardios ao eletrocardiograma de alta resolução também já foram documentados em pacientes com LES e podem estar associados a maiores taxas de mortalidade. A toxicidade cardíaca secundária ao uso de cloroquina poderia determinar diversos tipos de EA. Entretanto, existem poucos relatos de bloqueio fascicular que poderiam evoluir para BAVT com o uso desta droga. Uma vez que estes efeitos adversos são raramente descritos, os benefícios das propriedades anti-inflamatórias e imunes reforçam o uso dos antimaláricos nesta doença. Uma avaliação cardiológica completa deve incluir exames do sistema excito-condutor e deve ser realizada em todos os pacientes com LES no sentido de identificar EA, prevenindo sintomas e até mesmo a morte súbita.

Palavras-chave: lúpus eritematoso sistêmico, arritmias cardíacas, sistema de condução, antimalárico, eletrocardiograma.

INTRODUÇÃO

Arritmias e distúrbios do sistema excito-condutor fazem parte do espectro de distúrbios cardiovasculares provocados pelo lúpus eritematoso sistêmico (LES). Lesão imunomediada, complicações ateroscleróticas ou até mesmo efeito adverso do tratamento (cardiotoxicidade pela cloroquina) parecem ser os mecanismos mais envolvidos na fisiopatologia desses distúrbios.¹⁻⁴ De um modo geral, a literatura não tem valorizado a importância clínica de eventos arrítmicos (EA) nesses pacientes.⁵ Até o momento, as evidências relacionadas com

os distúrbios eletrocardiográficos são restritas a estudos com pequenas casuísticas embora o acometimento cardíaco possa atingir até 50% dos casos.⁶

Com base nos conhecimentos atuais sobre eletrogênese das arritmias e suas implicações clínicas, pode-se afirmar que o segundo pico de mortalidade do LES esteja relacionado com a ocorrência de EA, sobretudo pela comprovada natureza súbita dos óbitos relatados. Na verdade, as arritmias ventriculares recebem pouca importância na literatura porém, Abu-Shakra *et al.*,⁷ em estudo com 665 pacientes com LES, identificaram a morte súbita como a quarta causa mais frequente de óbito ao

Recebido em 11/08/2009. Aprovado, após revisão, em 05/01/2010. Este artigo foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (#305468/2006-5 para EB e #303165/2008-1 para EFB) e Federico Foundation Grant (para EB e EFB).

Instituto do Coração – InCor, HC FMUSP e Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da USP

1. Doutor em Cardiologia e médico-assistente da Unidade Clínica de Estimulação Cardíaca Artificial do InCor da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

2. Professor Associado da Disciplina de Reumatologia da FMUSP

3. Professora Titular da Disciplina de Reumatologia da FMUSP

4. Professor Livre-docente pela FMUSP. Diretora da Unidade Clínica de Estimulação Cardíaca Artificial do Instituto do Coração – InCor da FMUSP

Endereço para correspondência: Dr. Eduardo F. Borba. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Disciplina de Reumatologia. Av. Dr. Arnaldo 455, 3º andar, Sala 3190, São Paulo, SP - Brasil – CEP: 01246-903. FAX: 55 11 3061-7490. E-mail: eborba@lim17.fm.usp.br

longo de 20 anos de seguimento. Além disso, Godeau *et al.*⁸ avaliaram a relação entre presença de distúrbios de condução e mortalidade. Foram estudados 103 pacientes com LES em atividade e, após 10 anos de seguimento, foram documentados distúrbios de condução em 17,5%, sendo que a taxa de mortalidade destes foi significativamente maior quando comparado aos com ECG normal. Por fim, uma coorte de 566 chineses com LES seguidos por mais de 30 anos identificou o gênero masculino e as alterações eletrocardiográficas como fatores de risco independentes para a mortalidade na doença.⁹

Não há consenso a respeito das taxas de ocorrência de EA em pacientes com LES devido à escassez de estudos na literatura com este enfoque e, por isso, não são definidos os aspectos laboratoriais preditores de tais eventos.¹⁰⁻¹² O mecanismo do desenvolvimento dos EA também não está totalmente esclarecido, podendo estar relacionado com o processo inflamatório da pericardite e miocardite, à isquemia coronária aterosclerótica ou como consequência de vasculite de pequenos vasos com deposição de colágeno e fibrose que atingem o sistema condutor.¹⁻³ De fato, a miocardite clínica é identificada no LES em 3% a 15% dos casos,¹³ e pode estar associada a anticorpos anti-Ro/SSA.¹⁴ Esta pode evoluir para uma disfunção ventricular progressiva, cardiomiopatia dilatada e insuficiência cardíaca e, por isso, mesmo com manifestação clínica discreta, deve ser tratada com altas doses de corticosteroides e/ou imunossuppressores.¹⁵ Por outro lado, o envolvimento miocárdico pode estar presente mesmo em pacientes assintomáticos. Estudos de perfusão miocárdica por método de cintilografia com *tecnécio-99m sestamibi* já documentaram anormalidades perfusionais importantes em pacientes com LES mesmo na ausência de obstruções coronárias.¹⁶ Além das associações descritas do anti-Ro/SSA e miocardite, Logar *et al.* também encontraram uma relação com distúrbios de condução em uma série de 67 pacientes com LES.¹⁴

A participação direta de autoanticorpos específicos, como o anti-Ro/SSA e o anti-RNP ainda é controversa. Estudos que encontraram participação significativa de autoanticorpos em pacientes com bradi ou taquiarritmias não foram específicos para a população com LES.^{17,18} O lúpus neonatal, síndrome rara relacionada com a passagem transplacentária de anticorpos maternos anti-Ro/SSA e/ou anti-La/SSB para o feto, pode resultar em miocardite, BAV e até óbito intrauterino.^{19,20} Em aproximadamente 60% dos casos de crianças com bloqueio cardíaco congênito isolado, podemos identificar o lúpus neonatal como principal causa, devido ao achado de anticorpos anti-Ro/SSA e/ou anti-La/SSB nas mães.²¹ Interessante a demonstração em modelos experimentais que os anticorpos anti-Ro/SSA de 52 kDa são capazes de induzir bloqueio cardíaco.²² O distúrbio

de condução habitualmente é permanente e pode estar associado a doenças cardíacas estruturais.²³ A bradicardia sinusal e o prolongamento do QTc também já foram descritos nestes pacientes.²⁴ Não há evidências, contudo, de que o aparecimento de EA em adultos com LES ocorra de maneira semelhante às alterações encontradas na síndrome do lúpus neonatal.

Arritmias cardíacas e distúrbios do sistema excito-condutor

Com relação às bradicardias, todos os BAVs, os distúrbios da condução intraventricular (DCIV) e a doença do nó sinusal (DNS) já foram descritos no LES.^{5,25,26} Por outro lado, as taquicardias mais descritas são a taquicardia sinusal, a fibrilação atrial e as ectopias atriais.^{11,12}

Os BAVs, isoladamente, têm uma prevalência estimada de 5%, sendo que o bloqueio do 3º grau ou total (BAVT) parece ser ainda mais raro. Estudos de autópsias de pacientes com LES identificaram a fibrose do nó atrioventricular e do tecido de condução, a periarterite das artérias nodais e o envolvimento do nó sinusal durante pericardite ativa como causas de bradiarritmias. O BAVT associado à miocardite com a presença do anticorpo anti-U1-RNP já foi descrito em relato de caso.²⁷

O prolongamento do intervalo QT está associado ao aumento da mortalidade cardiovascular em diferentes cardiopatias. Em avaliação de 140 pacientes com LES e 37 controles, Cardoso *et al.*²⁸ avaliaram o intervalo QT, corrigido para a frequência cardíaca pela fórmula de Bazett ($QTc = QT/\sqrt{RR}$) e também a dispersão do QT (QTd) e identificaram valores significativamente maiores no LES ($QTc_{\text{máx.}} 427,91 \pm 31,53$ ms *versus* $410,05 \pm 15,45$ ms, $p < 0,001$ e QTd $52,38 \pm 22,21$ ms *versus* $37,12 \pm 12,88$ ms, $p < 0,001$). Ainda neste estudo, os pacientes com alteração do QT também apresentaram outras anormalidades eletrocardiográficas em maior proporção do que o grupo-controle, além de maior taxa de ocorrência de diabetes melito e sinais de atividade inflamatória. Importante salientar que a hipertrofia ventricular esquerda e as alterações do segmento ST e da onda T estiveram associadas tanto ao prolongamento do QTc quanto a maiores QTd.

Os déficits perfusionais miocárdicos, mesmo sem manifestação clínica, podem surgir como resultado de agressão imunológica direta. Em consequência, múltiplas e pequenas áreas de fibrose podem afetar a repolarização ventricular cuja expressão eletrocardiográfica pode ser o primeiro sinal de acometimento cardíaco. A presença de potenciais tardios relacionados àquelas alterações histopatológicas em associação às anormalidades no tônus autonômico pode aumentar o risco de arritmias ventriculares malignas. Ressalta-se que um aumento

da atividade simpática já foi identificado em pacientes com LES uma vez que apresentam uma redução da variabilidade da frequência cardíaca.¹⁸

As alterações do tônus autonômico em graus variados podem estar relacionadas com a interação de anticorpos anti-Ro/SSA e receptores muscarínicos.²⁹ Neste contexto, anormalidades da repolarização ventricular (QTc e QTd) poderiam predispor os pacientes a arritmias malignas.

Em casuística de pacientes adultos com LES, síndrome de Sjögren e Esclerose Sistêmica com anticorpos anti-Ro/SSA (n = 31), Lazzerini *et al.*¹⁸ encontraram QTc significativamente maior (> 440 ms) em comparação com pacientes negativos para este anticorpo. Porém, o mecanismo pelo qual os anticorpos se relacionariam com as alterações da repolarização ventricular não foi totalmente esclarecido. Neste estudo, Lazzerini *et al.* não encontraram diferenças entre os grupos na análise da variabilidade R-R, nem na detecção de potenciais ventriculares tardios que estavam alterados em ambos os grupos. Como a presença do anti-Ro/SSA se relacionou com QTc prolongado, a sua presença no contexto global de aumento da atividade simpática e maior ocorrência de potenciais tardios pode ser determinante para a ocorrência de morte súbita arritmica. A presença de potenciais tardios ao eletrocardiograma de alta resolução (ECG-AR) também foi documentado em estudo de Paradiso *et al.*³⁰ que encontraram esta alteração em 20% dos pacientes estudados em comparação com 5,5% do grupo de controles normais.

Em outro estudo, estes mesmos autores avaliaram o *Holter* de 24 horas (*Holter*-24h) em pacientes com várias doenças do tecido conjuntivo divididos de acordo com a presença ou não de anti-Ro/SSA.¹⁷ Demonstrou-se um QTc longo persistente durante a gravação (> 60% do tempo) e maior ocorrência de arritmias ventriculares quando da presença deste autoanticorpo.¹⁷ Por outro lado, outras publicações com casuísticas compostas predominantemente por pacientes com LES, o anti-Ro/SSA não identificou a presença de QTc prolongado.^{31,32}

Yavuz *et al.*³³ avaliaram 83 pacientes com LES e 77 indivíduos normais e encontraram valores de QTd significativamente maiores no LES ($55,22 \pm 24,7$ ms *versus* $20,7 \pm 5,3$ ms, $P < 0,001$). No entanto, o tempo de doença, a presença de atividade inflamatória, a velocidade de hemossedimentação (VHS) e o uso de cloroquina não se correlacionaram com os maiores valores da QTd.

Em estudo que avaliou a relação de dados clínicos com achados de autópsia em 30 pacientes com LES, Kong *et al.* identificaram quatro pacientes com arritmias cardíacas (dois com extrasístoles ventriculares, um com fibrilação atrial e um com flutter atrial), mas não houve correlação com a presença de

insuficiência cardíaca (IC).³⁴ Porém, os autores identificaram que quatro dos cinco pacientes que apresentaram alterações da repolarização ventricular no ECG tinham anormalidades cardíacas ao estudo histopatológico (uma pericardite, duas miocardites e duas hipertrofias ventriculares esquerdas).

A taquicardia sinusal foi identificada por Guzman *et al.*³⁵ em 50% dos pacientes de uma série de 39 pacientes com LES em atividade. Mesmo na ausência de sinais clínicos como febre, hipovolemia e IC, a taquicardia sinusal foi detectada em uma maior frequência no LES do que na população geral (13%).¹²

Alterações cardíacas secundárias ao uso de cloroquina

Não são conhecidas relações com a dose, o tempo de exposição e predisposições individuais ou genéticas necessárias para a ocorrência das alterações clínicas e histopatológicas secundárias à toxicidade pela cloroquina.

O diagnóstico da toxicidade pela cloroquina é confirmado pela biópsia endomiocárdica com estudo ultraestrutural por microscopia eletrônica de transmissão. Os achados clássicos consistem em células vacuolizadas, apresentando numerosos e grandes lisossomos secundários, contendo um material denso de estrutura lamelar, corpos mielínicos e curvilíneos, com desorganização da estrutura miofibrilar.⁴ Necrose de células musculares cardíacas também pode ocorrer. Essas alterações, sendo preferencialmente encontradas no septo cardíaco, poderiam acometer o sistema excito-condutor. Recentemente, exames de ressonância magnética têm-se mostrado bastante úteis na detecção de cardiomiopatia induzida por cloroquina, sendo excelente opção não invasiva para o diagnóstico dessa complicação.³⁶ Existe a descrição de melhora da disfunção cardíaca após a suspensão do medicamento em pacientes que desenvolveram miocardiopatia.³⁷

Semelhante a outros medicamentos, como amiodarona e clorpromazina, a cloroquina acumula-se nos lisossomos, inibindo diretamente suas enzimas e elevando o pH lisossomal, resultando na formação de corpúsculos de inclusões citoplasmática.⁴ Dessa forma, pode promover redução significativa na velocidade do potencial de ação das células do sistema excito-condutor do coração, prolongando sua duração e aumentando o período refratário das fibras de *Purkinje*. Por esse motivo, a cloroquina tanto poderia ter um efeito antiarrítmico quanto provocar o surgimento de arritmias graves.³⁸

De fato, o papel patológico dos antimaláricos na ocorrência de diversos distúrbios elétricos ainda é muito controverso.⁴ A alteração eletrocardiográfica mais frequentemente observada pela cloroquina é o bloqueio fascicular que pode evoluir para

BAVT e síncope. Em avaliação eletrocardiográfica de 279 pacientes com artrite reumatoide em tratamento com antimaláricos, Jurik e Møller não encontraram maior prevalência de intervalos PR (PRi) patologicamente aumentados, porém a duração do PRi foi significativamente maior nos pacientes quando comparados aos controles normais.³⁹ Por outro lado, estudo com 28 pacientes com LES desenhado para avaliar a segurança do uso de cloroquina com relação à ocorrência de arritmias, distúrbios de condução e disfunção autonômica (variabilidade da FC) não demonstrou alterações significativas.⁴⁰

Recentemente, o nosso grupo avaliou a prevalência de eventos arrítmicos e distúrbios de condução no LES, na busca de verificar a influência dos principais fatores como o uso de antimaláricos.⁴¹ Na avaliação de 317 pacientes com LES, este estudo constatou anormalidades no eletrocardiograma (ECG) em 20,8% e no Holter de 24 horas em 85,2% dos pacientes. Prolongamento do intervalo PR esteve associado a menos uso de cloroquina ($P = 0,01$), menor tempo de uso de cloroquina ($P = 0,018$) e maior idade ($P = 0,029$). Dessa forma, demonstrou-se que os antimaláricos na verdade têm um efeito protetor frente a alta prevalência de arritmias no LES e seu efeito antiarritmogênico deve ser mais bem estudado.

Embora exista a necessidade de mais estudos sobre o tema, este pode ser considerado mais um efeito benéfico dos antimaláricos no LES.^{41,42} Interessante lembrar que seu uso em doenças reumatológicas é reconhecido pelo seu efeito lisossomotrópico que pode diminuir a produção de citocinas pró-inflamatórias. Além disso, outros efeitos não lisossomotrópicos também já foram comprovados como a inibição da liberação de TNF- α nos macrófagos.⁴³ Tais achados sugerem fortemente que existe benefício do uso da cloroquina, não somente em promover melhor controle das dislipidemias do LES^{44,45} e sobre a própria doença, mas também no sistema de

condução cardíaco, sendo preponderantes aos seus potenciais efeitos adversos de cardiotoxicidade.

Além disso, a morbimortalidade dos pacientes com LES secundária à doença arterial coronária prematura,^{46,47} particularmente em decorrência das suas dislipidemias,^{48,49} é bem reconhecida. Ao mesmo tempo, sabe-se que a principal causa de morte súbita no contexto da insuficiência coronária é a arritmia cardíaca, o que mostra a importância da estratificação de risco rotineira. Embora os algoritmos para o manejo de fatores de risco desta população não tenham sugerido uma avaliação cuidadosa dos distúrbios do sistema excito-condutor do coração, esta deveria ser incluída juntamente com a de dislipidemias.⁵⁰⁻⁵³

A busca pela identificação de preditores de EA, especialmente do sistema excito-condutor, deve ser realizada em todos os pacientes com LES, e a identificação de EA deve motivar a realização de propeidêutica detalhada a fim de prevenir sintomas limitantes e, até mesmo, a morte súbita. A própria agressão tecidual consequente à reação imunológica, ou, mais raramente, como efeito do tratamento da doença, podem resultar em EA que necessitem de tratamento específico seja com a utilização de fármacos, ablação por cateter, uso de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (marca-passos e cardiodesfibriladores) ou mesmo a modificação da terapia medicamentosa para prevenir disfunção miocárdica progressiva. Por outro lado, os efeitos benéficos da cloroquina na evolução da doença parecem superar a possibilidade de toxicidade a despeito de alguma controvérsia. A manutenção do seu uso poderia reduzir o processo inflamatório e, consequentemente, dos EA.

Dessa forma, o aprofundamento dos conhecimentos sobre a ocorrência de EA no LES, a identificação de variáveis relacionadas com o aparecimento desses distúrbios elétricos e a definição do papel da cloroquina são medidas imperiosas ainda a serem totalmente estabelecidas.

REFERÊNCIAS

REFERENCES

1. James TN, Rupe CE, Monto RW. Pathology of cardiac conduction system in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1965; 63:402-10.
2. Fonseca E, Crespo M, Sobrino JA. Complete heart block in an adult with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1994; 3:129-31.
3. Bharati S, De la Fuente DJ, Kallen RJ, Freij Y, Lev M. Conduction system in systemic lupus erythematosus with atrioventricular block. *Am J Cardiol* 1975;35:299-304.
4. Teixeira RA, Filho MM, Benvenuti LA, Costa R, Pedrosa AA, Nishioka SAD. Cardiac damage from chronic use of chloroquine. A case report and review of the literature. *Arq Bras Cardiol* 2002; 79:85-8.
5. Liautaud S, Khan AJ, Nalamasu SR, Tan IJ, Onwuanyi AE. Variable atrioventricular block in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2005; 24:162-5.
6. D'Cruz D, Khamashta M, Hughes GRV. Cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, eds. *Dubois' lupus erythematosus*. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins 2001; 645-7.
7. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus: results from a single center. II. Predictor variables for mortality. *J Rheumatol* 1995; 22:1265-70.
8. Godeau P, Guillemin L, Fechner J, Bletry O, Herreman G. Disorders of conduction in lupus erythematosus : frequency and incidence in a group of 112 patients. *Ann Med Interne (Paris)* 1981; 132(4):234-40.
9. Xie SK, Feng SF, Fu H. Long term follow-up of patients with systemic lupus erythematosus. *J Dermatol* 1998; 25(6):367-73.
10. Mandell BF. Cardiovascular involvement in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1987; 17:126-41.
11. Hejtmancik MR, Wright JC, Quint R, Jennings FL. The cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Am Heart J* 1964; 68:119-30.
12. Estes D, Christian CL. The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. *Medicine* 1971; 50:85-95.
13. Doria A, Laccarino L, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Turriel M, Petri M. Cardiovascular involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005; 14:683-6.
14. 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; 49:627-9.
15. Sherer Y, Levy Y, Shoenfeld Y. Marked improvement of severe cardiac dysfunction after one course of intravenous immunoglobulin in a patient with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 1999; 18:238-40.
16. Hsu HB, Kao CH. Usefulness of technetium-99m tetrofosmin SPECT to detect abnormal myocardial perfusion in systemic lupus erythematosus or systemic sclerosis patients. *Clin Rheumatol* 2003; 22(6):495.
17. Lazzarini PE, Capocchi 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(6):1029-34.
18. Lazzarini PE, Acampa M, Guideri F, Capocchi PL, Campanella V, Morozzi G et al. Prolongation of the corrected QT interval in adult patients with anti-Ro/SSA-positive connective tissue diseases. *Arthritis Rheum* 2004; 50(4):1248-52.
19. Seferovic PM, Ristic AD, Maksimovic R, Simeunovic DS, Ristic GG. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology* 2006; 45:iv39-iv42.
20. Maisch B, Ristic AD. Immunological basis of the cardiac conduction and rhythm disorders. *Eur Heart J* 2001; 22:813-24.
21. Cruz RB, Viana VS, Nishioka SA, Martinelli-F M, Bonfa E. Is isolated congenital heart block associated to neonatal lupus requiring pacemaker a distinct cardiac syndrome? *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27(5):615-20.
22. Viana VS, Garcia S, Nascimento JH, Elkon KB, Brot N, Campos de Carvalho AC et al. Induction of in vitro heart block is not restricted to affinity purified anti-52 kDa Ro/SSA antibody from mothers of children with neonatal lupus. *Lupus* 1998;7(3):141-7.

23. Duke C, Stuart G, Simpson JM. Ventricular tachycardia secondary to prolongation of the QT interval in a fetus with autoimmune mediated congenital complete heart block. *Cardiol Young* 2005;15:319-21.
24. Cimaz R, Stramba-Badiale M, Brucato A, Catelli L, Panzeri P, Meroni PL. QT interval prolongation in asymptomatic anti-SSA/Ro-positive infants without congenital heart block. *Arthritis Rheum* 2000;43(5):1049-53.
25. Maier WP, Ramirez HE, Miller SB. Complete heart block as the initial manifestation of systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1987; 147:170-1.
26. Gomez-Barrado JJ, Garcia-Rubira JC, Polo Ostariz MA, Turegano Albarran S. Complete atrioventricular block in a woman with systemic lupus erythematosus. *Int J Cardiol* 2002; 82:289-92.
27. Bilazarian SD, Taylor AJ, Brezinski D, Hochberg MC, Guarnieri T, Provost TT. High-grade atrioventricular heart block in an adult with systemic lupus erythematosus: the association of nuclear RNP (U1 RNP) antibodies, a case report, and review of the literature. *Arthritis Rheum* 1989; 32(9):1170-4.
28. Cardoso CRL, Sales MAO, Papi JAS, Salles GF. QT-interval parameters are increased in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus* 2005; 14:846-852.
29. Nguyen KH, Brayer J, Cha S, Diggs S, Yasunari U, Hilal G et al. Evidence for antimuscarinic acetylcholine receptor antibody-mediated secretory dysfunction in nod mice. *Arthritis Rheum.* 2000; 43(10):2297-306.
30. Paradiso M, Gabrielli F, Masala C, Coppotelli L, Di Franco M, Paoletti V et al. Evaluation of myocardial involvement in systemic lupus erythematosus by signal-averaged electrocardiography and echocardiography. *Acta Cardiol* 2001; 56(6):381-6.
31. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Hulot JS, Ghillani P, Lechat P, Funck-Brentano C et al. Corrected QT interval in anti-SSA-positive adults with connective tissue disease: comment on the article by Lazzarini et al. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(2):676-7; author reply 677-8.
32. Gordon PA, Rosenthal E, Khamashta MA, Hughes GR. Absence of conduction defects in the electrocardiograms [correction of echocardiograms] of mothers with children with congenital complete heart block. *J Rheumatol* 2001; 28(2):366-9.
33. Yavuz B, Atalar E, Karadag O, Tulumen E, Ozer N, Akdogan A et al. QT dispersion increases in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2007; 26(3):376-9.
34. Kong TQ, Kellum RE, Haserick JR. Clinical Diagnosis of Cardiac Involvement in Systemic Lupus Erythematosus A Correlation of Clinical and Autopsy Findings in Thirty Patients. *Circulation* 1962; 26:7-11.
35. Guzman J, Cardiel MH, Arce-Salinas A, Alarcon-Segovia D. The contribution of resting heart rate and routine blood tests to the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2004; 21:1845-8.
36. Reffelmann T, Naami A, Spuentrup E, Kuhl HP. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of a patient with chloroquine-induced cardiomyopathy confirmed by endomyocardial biopsy. *Circulation* 2006; 114(8):e357-8.
37. Naqvi TZ, Luthringer D, Marchevsky A, Saouf R, Gul K, Buchbinder NA. Chloroquine-induced cardiomyopathy-echocardiographic features. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18(4):383-7.
38. Siqueira-Batista R, Ramos Junior AN, Pessanha BS, Sforza-de Almeida MP, Potsch DF. Chloroquine and cardiac arrhythmia: case report. *East Afr Med J* 1998; 75:117-9.
39. Jurik AG, Møller P. Atrioventricular conduction time in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1985; 5(5):205-7.
40. Wozniacka A, Cygankiewicz I, Chudzik M, Sysa-Jedrzejowska A, Wranicz JK. The cardiac safety of chloroquine phosphate treatment in patients with systemic lupus erythematosus: the influence on arrhythmia, heart rate variability and repolarization parameters. *Lupus* 2006; 15(8):521-5.
41. Teixeira RA, Borba EF, Bonfá E, Pedrosa A, Nishioka S, Martinelli Filho M. Evidence for Antimalarial Beneficial Effect in Cardiac Arrhythmic Events in a Large Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Cohort. *Arthritis Rheum* 2009; 60(10) (Supplement):S585.
42. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2009. [Epub ahead of print].
43. Cooper RG, Magwere T. Chloroquine: novel uses & manifestations. *Indian J Med Res* 2008; 127(4):305-16.
44. Borba EF, Bonfá E. Longterm beneficial effect of chloroquine diphosphate on lipoprotein profile in lupus patients with and without steroid therapy. *J Rheumatol* 2001; 28(4):780-5.
45. Sachet JC, Borba EF, Bonfá E, Vinagre CG, Silva VM, Maranhão RC. Chloroquine increases low-density lipoprotein removal from plasma in systemic lupus patients. *Lupus* 2007; 16(4):273-8.
46. Borba EF, Carvalho JF, Bonfá E. Mechanisms of dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus. *Clin Dev Immunol* 2006; 13(2-4):203-8.
47. de Carvalho JF, Bonfá E, Borba EF. Systemic lupus erythematosus and "lupus dyslipoproteinemia". *Autoimmun Rev* 2008; 7(3):246-50.
48. Borba EF, Bonfá E. Dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus: influence of disease, activity, and anticardiolipin antibodies. *Lupus* 1997; 6(6):533-9.
49. Borba EF, Bonfá E, Vinagre CG, Ramires JA, Maranhão RC. Chylomicron metabolism is markedly altered in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2000; 43(5):1033-40.
50. Wajed J, Ahmad Y, Durrington PN, Bruce IN. Prevention of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus--proposed guidelines for risk factor management. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43(1):7-12.
51. van Leuven SI, Kastelein JJ, Hayden MR, d'Cruz D, Hughes GR, Stroes ES. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: has the time for action come? *Curr Opin Lipidol* 2005; 16(5):501-6.
52. Rahman A, Bessant R, Isenberg DA. What do lupus specialists believe about managing conventional cardiovascular risk factors in patients with systemic lupus erythematosus? *Lupus* 2006; 15(10):697-9.
53. Elliott JR, Manzi S. Cardiovascular risk assessment and treatment in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23(4):481-94.