



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Fernanda Mendonça Rodrigues

**Avaliação da função endotelial em pacientes com Doença de Behçet em
remissão**

Rio de Janeiro

2019

Fernanda Mendonça Rodrigues

Avaliação da função endotelial em pacientes com Doença de Behçet em remissão

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Roger Abramino Levy

Rio de Janeiro

2019

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

R696 Rodrigues, Fernanda Mendonça.

Avaliação da função endotelial em pacientes com Doença de Behçet em remissão / Fernanda Mendonça Rodrigues. – 2019.
45f.

Orientador: Roger Abraminio Levy.

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Endotélio - Teses. 2. Aterosclerose - Teses. 3. Síndrome de Behçet. I. Levy, Roger Abraminio. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

CDU 616.379-008.64

Bibliotecária: Ana Rachel Fonseca de Oliveira
CRB7/6382

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Fernanda Mendonça Rodrigues

Avaliação da função endotelial em pacientes com Doença de Behçet em remissão

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 7 de maio de 2019.

Orientador: Prof. Dr. Roger Abramino Levy

Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Banca examinadora:

Prof. Dr. Mário Fritsch Toros Neves

Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Prof. Dr. Ricardo Bedirian

Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Prof.^a Dra. Blanca Elena Rios Gomes Bica

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2019

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais pelo amor incondicional e pela minha formação. Dessa forma, prepararam o caminho para que eu chegasse até aqui.

Ao meu irmão, pela amizade e incentivo que sustentaram cada vitória.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Roger Abramino Levy, e às Dras. Manuella Lima Gomes Ochrop e Ana Beatriz Santos Bacchiega, pela brilhante e respeitosa condução que me permitiu alcançar o objetivo final.

Ao Prof. Bruno Cesar Bacchiega de Freitas, por tornar possível a avaliação da função endotelial através da dilatação mediada por fluxo, pela análise estatística e transmissão de conhecimentos pessoais, fundamentais para o sucesso deste projeto.

RESUMO

RODRIGUES, Fernanda Mendonça. *Avaliação da função endotelial em pacientes com Doença de Behçet em remissão*. 2019. 45f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

A disfunção endotelial é uma das etapas iniciais do processo aterogênico e pode ser avaliada por método não invasivo (dilatação mediada por fluxo - DMF), com valor prognóstico do risco cardiovascular (CV) bem estabelecido. Até o momento, não há evidências de maior mortalidade por causas CV na doença de Behçet (DB), embora já tenha sido descrita a sua associação com disfunção endotelial. Existe dúvida se a presença de inflamação vascular crônica poderá constituir fator desencadeante no desenvolvimento da aterosclerose, ainda que haja remissão da DB, motivo pelo qual esse estudo foi realizado. Foram analisados 24 indivíduos nesse estudo transversal (12 pacientes com DB em remissão e 12 indivíduos pareados por sexo e idade). A avaliação da função endotelial foi realizada pela DMF, sendo observada menor mediana no grupo DB (2,025% - IQR 7,785 versus 5,46% - IQR 3,625; $p=0,18$). A mediana do colesterol total no grupo DB foi menor do que o controle (168 mg/dL – IQR 46 e 216,5 mg/dL – IQR 54, respectivamente; $p=0,0193$). Na artéria carótida direita, observamos mediana da espessura medio-intimal igual a 0,740 – IQR 0,16 para os pacientes e 0,740 – IQR 0,11 para os controles ($p=0,9473$). À esquerda, 0,725 – IQR 0,13 e 0,745 – IQR 0,120 ($p=0,4333$), respectivamente. A tendência de menor mediana da DMF nos pacientes com DB sugere disfunção endotelial apesar da remissão clínica da doença inflamatória, embora não possamos afirmar possivelmente em virtude do tamanho amostral e da maior utilização de estatina.

Palavras-chave: Doença de Behçet. Disfunção endotelial. Dilatação mediada por fluxo. Aterosclerose.

ABSTRACT

RODRIGUES, Fernanda Mendonça. *Evaluation of endothelial function in patients with Behçet's disease in remission: a cross-sectional study*. 2019. 45f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

Endothelial dysfunction is an initial stage of the atherogenic process, which may be evaluated by a non-invasive method (flow-mediated dilation - FMD) and has a well-established prognostic value for cardiovascular (CV) risk. Currently, there is no evidence of increased CV mortality in Behçet's disease (BD), although its association with endothelial dysfunction has been described. There are still doubts in the literature whether the presence of chronic vascular inflammation might trigger the development of atherosclerosis, despite BD remission, which is the reason why this study was conducted. We analyzed 24 subjects in this cross-sectional study (12 patients with BD in remission and 12 subjects matched by gender and age). Endothelial function was analyzed by FMD, with the lowest median presented by the BD group (2.025% - IQR 7.785 versus 5.46% - IQR 3.625, $p = 0.18$). The median total cholesterol in the BD group was lower than the controls (168 mg/dL - IQR 46 and 216.5 mg/dL - IQR 54, respectively; $p = 0.0193$). In the right carotid artery, intima-media thickness was equal to 0.740 - IQR 0.16 in the patients and 0.740 - IQR 0.11 for the controls ($p = 0.9473$); on the left, 0.725 - IQR 0.13 and 0.745 - IQR 0.120 ($p = 0.4333$), respectively. The lower median trend of FMD in patients with BD suggests endothelial dysfunction, despite clinical remission of the inflammatory disease, although our study is limited by the sample size and greater use of statins.

Keywords: Behçet's disease. Endothelial function. Flow-mediated dilation. Atherosclerosis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1–	Desenho do estudo.....	23
Gráfico 1 –	Comparação da mediana da DMF entre os grupos	28
Gráfico 2 –	Lipidograma.....	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características de base dos grupos de estudo.....	26
Tabela 2 -	Medianas da dilatação mediada por fluxo e diâmetro basal arterial.....	28
Tabela 3 -	Diâmetros basais e aferições da DMF – grupo controle.....	29
Tabela 4 -	Diâmetros basais e aferições da DMF – grupo de estudo	29
Tabela 5-	Espessura médio-intimal	30
Tabela 6 -	Características antropométricas	30
Tabela 7 -	Lipidograma e glicose	32
Tabela 8 -	Marcadores inflamatórios	33
Tabela 9 -	Pressão arterial	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADMA	Dimetilarginina assimétrica
ACC	<i>American College of Cardiology</i>
BDCAF	<i>Behçet's Disease Current Activity Form</i>
BRA	Bloqueador do receptor da angiotensina II
cGMP	Monofosfato cíclico de guanosina
CA	Circunferência abdominal
CV	Cardiovascular
DAC	Doença arterial coronariana
DB	Doença de Behçet
DMARD	Droga antirreumática modificadora de doença
DMF	Dilatação mediada por fluxo
EDHF	Fator hiperpolarizante derivado do endotélio
EMI	Espessura médio-intimal
EMId	Espessura médio-intimal da carótida direita
EMLe	Espessura médio-intimal da carótida esquerda
eNOS	Óxido nítrico sintase endotelial
FHDE	Fator hiperpolarizante derivado do endotélio
FMD	<i>Flow mediated dilation</i>
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	<i>High density lipoprotein</i>
IAP	Índice aterogênico plasmático
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
IMC	Índice de massa corporal
IQR	<i>Interquartile range</i>
ISGBD	<i>International Study Group on Behçet's Disease</i>
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
MHC	<i>Major histocompatibility complex</i>
NADPH	Fosfato dinucleotídeo de adenina e nicotinamida
ON	Óxido nítrico
PA	Pressão arterial

PAS	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica
PCR	Proteína C reativa
PKG	Proteína quinase G
TNF	Fator de necrose tumoral
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
VHS	Velocidade de hemossedimentação

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	12
1	REVISÃO DA LITERATURA.....	14
1.1	Endotélio vascular.....	14
1.2	Óxido nítrico.....	15
1.3	Disfunção endotelial e aterosclerose.....	16
1.4	Avaliação da função endotelial através da dilatação mediada por fluxo...	17
1.5	Behçet e aterosclerose.....	19
2	OBJETIVOS	20
2.1	Principal	20
2.2	Secundário	20
3	MÉTODOS.....	21
3.1	Desenho do estudo.....	21
3.2	Grupo de estudo.....	23
3.3	Grupo controle.....	23
3.4	Ordem dos exames.....	24
3.5	Critérios de inclusão.....	24
3.6	Critérios de exclusão.....	24
3.7	Metodologia da análise de dados.....	25
4	RESULTADOS	26
4.1	Função endotelial	27
4.2	Espessura médio-intimal.....	30
4.3	Medidas antropométricas	30
4.4	Medicamentos em uso concomitante	31
4.5	Lipidograma e glicose	31
4.6	Marcadores inflamatórios.....	32
4.7	Pressão arterial.....	33
5	DISCUSSÃO	34
	CONCLUSÃO	36
	REFERÊNCIAS	37
	APÊNDICE A- BR-BDCAF	41

APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido –Pacientes	42
Behçet	
APÊNDICE C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Controles	44

INTRODUÇÃO

A doença de Behçet (DB) é uma vasculite sistêmica de etiologia desconhecida, caracterizada por episódios de aftas orais, úlceras genitais, lesões cutâneas e oftalmológicas. Outros sistemas também podem ser acometidos, como os sistemas musculoesquelético, nervoso central, gastrointestinal e vascular (tromboses e aneurismas em artérias e veias de qualquer calibre)(1–3). O envolvimento vascular é um fator de pior prognóstico e acomete cerca de 20 a 30% dos pacientes, sendo mais frequente e de curso mais grave em homens jovens (4). A maior prevalência da doença está no Oriente Médio e no Mediterrâneo. No passado, acreditava-se que a DB predominava no gênero masculino, no entanto, dados mais recentes revelaram acometimento semelhante entre homens e mulheres(5).

A DB possui características inflamatórias imunomediadas únicas. Devido à ausência de respostas patogênicas autoimunes mediadas por células B e T, bem como diante das semelhanças de suas manifestações recorrentes àquelas que ocorrem em várias desordens autoinflamatórias hereditárias, foi sugerido que a DB seria um exemplo de doença autoinflamatória adquirida ou multifatorial. Entretanto, em uma tentativa de classificar as desordens inflamatórias, a DB foi posicionada entre desordens monogênicas autoimunes e monogênicas autoinflamatórias, tendo sido considerada uma doença de padrão misto devido à sua forte associação com um antígeno MHC (*major histocompatibility complex*) de classe I, o HLA-B*51, evidenciando um componente adaptativo imune (6).

Assim como nas outras vasculites sistêmicas, os pacientes com DB devem ser avaliados quanto aos fatores de risco para doença aterosclerótica. A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica de origem multifatorial que ocorre em resposta à agressão endotelial, acometendo principalmente a camada íntima de artérias de médio e grande calibre. A partir de tal agressão, a disfunção endotelial aumenta a permeabilidade da íntima às lipoproteínas plasmáticas, favorecendo a retenção das mesmas no espaço subendotelial. Este depósito de lipoproteínas na parede arterial constitui processo chave no início da aterogênese. Deste modo, a disfunção endotelial é considerada a lesão inicial no desenvolvimento da aterosclerose (7).

A aterosclerose acomete uma importante parcela da população mundial. No Brasil, a doença arterial coronariana (DAC) figura entre as três principais causas de morte, sendo o evento coronário agudo a primeira manifestação da doença aterosclerótica em pelo menos metade dos indivíduos que apresentam esta complicação (7). Embora a doença aterosclerótica

não seja apontada como causa importante de morte nos pacientes com DB (8,9), a disfunção endotelial constitui aspecto característico desta vasculite, sendo mais acentuada em pacientes com doença ativa(10). Sua presença durante a remissão da DB pode representar risco de dano arterial em longo prazo (11), o que revela a importância da avaliação da função endotelial para o planejamento de estratégias de prevenção de complicações cardiovasculares. Foram descritas maior prevalência de placas ateroscleróticas e maior espessura médio-intimal carotídea em pacientes com DB, em comparação com controles saudáveis e após exclusão de indivíduos com outros fatores de risco cardiovascular (CV), sugerindo que o desenvolvimento de aterosclerose subclínica nestes pacientes ocorre de modo independente dos fatores de risco tradicionais (12).

O objetivo deste estudo foi avaliar o comportamento da função endotelial de pacientes com DB durante a remissão e comparar com uma população pareada por sexo e idade, utilizando a técnica da dilatação mediada por fluxo da artéria braquial. Também foram analisados os marcadores inflamatórios sanguíneos, lipidograma e dados antropométricos para síndrome metabólica, permitindo a avaliação mais apurada do risco CV destes pacientes durante a remissão da doença.

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Endotélio vascular

O endotélio é uma camada de células contínua (epitélio simples pavimentoso), localizada na túnica íntima, porção mais interna da parede arterial e venosa. Já os capilares, são constituídos apenas pela camada de células endoteliais. O endotélio saudável é o maior regulador da homeostase vascular, mantendo o equilíbrio entre vasodilatação e vasoconstrição, trombogênese e fibrinólise e inibição e estímulo da proliferação e migração de células musculares lisas. Deste modo, regula o tônus vascular, a coagulação e respostas inflamatórias. Suas principais funções vasorregulatórias incluem a secreção de substâncias vasoconstritoras, como a endotelina-1 e angiotensina II, e de óxido nítrico (NO), potente vasodilatador. Outros vasodilatadores derivados do endotélio incluem prostaciclina, fator hiperpolarizante derivado do endotélio (FHDE) e bradicinina. (13) Estímulos para a produção endotelial de vasodilatadores incluem fatores fisiologicamente relevantes, como acetilcolina, serotonina, trombina, angiotensina II e agonistas alfa-adrenérgicos. Em geral, tais fatores também promovem vasoconstrição por efeitos diretos na musculatura lisa vascular. O óxido nítrico derivado do endotélio e outros vasodilatadores oferecem oposição a estes efeitos vasoconstritores, proporcionando a homeostase necessária para manter a patência arterial normal.

Outro estímulo para a produção endotelial de NO é o estresse de cisalhamento, que é a força friccional na superfície endotelial produzida pelo fluxo sanguíneo. O cisalhamento é diretamente proporcional ao fluxo arterial e inversamente proporcional ao diâmetro do vaso. Deste modo, para determinado nível de fluxo, uma pequena mudança do diâmetro gera grande efeito no estresse de cisalhamento local. Em artérias saudáveis, um aumento do fluxo sanguíneo estimula a “dilatação mediada por fluxo”. O consequente aumento do diâmetro luminal limita o estresse de cisalhamento resultante do aumento do fluxo, proporcionando homeostase. (14) O endotélio arterial responde a forças de fluxo e cisalhamento através de uma via que leva à fosforilação da óxido nítrico sintase, produzindo óxido nítrico e determinando vasodilatação. A falha do controle vasomotor dependente do endotélio ocorre devido a uma série de mecanismos. Na presença de lipoproteína de baixa densidade (LDL) oxidada, radicais livres de oxigênio ligam-se ao óxido nítrico disponível para gerar um

produto tóxico, o peroxinitrito. Este desestabiliza a produção do óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) e gera desacoplamento desta enzima, levando à síntese de radicais livres ao invés de óxido nítrico. Concentrações aumentadas de colesterol na membrana endotelial levam à regulação ascendente da proteína caveolina, a qual se acopla à eNOS e limita a produção de NO. Substratos anormais, como a dimetilarginina assimétrica, competem para bloquear a eNOS e também limitam a produção de NO.(15)

1.2 Óxido nítrico

O óxido nítrico, potente vasodilatador liberado pelo endotélio, também é responsável por inibir mecanismos de dano vascular, como a agregação plaquetária, proliferação e migração de células musculares lisas e adesão de monócitos(16). Nas células endoteliais, sua produção é regulada pela ativação da eNOS, sendo gerado a partir da L-arginina através da ação desta enzima. Os cofatores envolvidos neste processo incluem o complexo cálcio-calmodulina e o fosfato de dinucleotídeo de adenina e nicotinamida (NADPH). (17) O óxido nítrico regula a função cardiovascular através de duas vias distintas: uma via indireta, através da ativação da guanilatociclase solúvel, com subsequente estímulo da proteína quinase G (PKG), e uma via direta através de S-nitrosilação de proteínas.(18) Na via indireta, a liberação de óxido nítrico estimula a enzima guanilatociclase solúvel e a consequente produção de monofosfato cíclico de guanosina (cGMP) intracelular, levando à ativação da PKG. Isso resulta no relaxamento das células da musculatura lisa vascular. Neste contexto, o fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF) abre canais de potássio ativados por cálcio nas células lisas vasculares para produzir relaxamento. Através da ligação ao receptor AT-2, a angiotensina II promove a produção de bradicinina, a qual estimula a eNOS e, consequentemente, leva à formação de NO. Além disso, a liberação de endotelina (substância vasoconstritora) é inversamente modulada pela regulação do NO.(17) Deste modo, o endotélio regula a liberação de fatores vasodilatadores e vasoconstritores que atuam na camada muscular lisa para manter o tônus vascular. Em leitos vasculares específicos, a hemoglobina alfa pode regular a difusão do óxido nítrico através da junção mioendotelial, modulando a biodisponibilidade do NO para as células musculares lisas vasculares. Além disso, a citoglobina, principal óxido nítrico dioxigenase dependente de oxigênio expressa por fibroblastos e células musculares lisas vasculares, regula a degradação e biodisponibilidade do

NO e, conseqüentemente, modula o tônus vascular. Ela converte o NO em nitrato, limitando a ativação da guanilatociclase solúvel e, por conseguinte, a vasodilatação dependente do endotélio. (18) Na fisiologia vascular normal, o óxido nítrico é fundamental para manter a parede vascular em estado quiescente ao inibir a inflamação, a proliferação celular e trombose. O estresse de cisalhamento laminar é, provavelmente, o fator mais importante na manutenção deste fenótipo endotelial quiescente e controlado pelo óxido nítrico, com pouca ou nenhuma expressão de fatores pró inflamatórios. (13)

1.3 Disfunção endotelial e aterosclerose

A disfunção endotelial é o aspecto inicial e a pedra angular para o desenvolvimento da aterosclerose, sendo caracterizada pela menor biodisponibilidade de NO. Todo o sistema vascular está exposto aos efeitos aterogênicos dos fatores de risco tradicionais (exemplos: diabetes, hipertensão arterial, tabagismo, dislipidemia), porém outros fatores locais (hemodinâmicos, anatômicos e bioquímicos) exercem importante papel na progressão focal da placa aterosclerótica. Tais fatores não foram completamente elucidados, contudo sabemos que o estresse de cisalhamento endotelial, produzido pela fricção do fluxo sanguíneo na superfície do endotélio, é um estímulo pró-inflamatório focal que está associado ao desenvolvimento e progressão da aterosclerose. (19)

Os fatores de risco responsáveis pela injúria endotelial podem afetar profundamente algumas funções normais do endotélio, levando à proliferação de células musculares lisas, evento fundamental no desenvolvimento da aterosclerose. Caso o estímulo responsável pela lesão endotelial persista, as células endoteliais sofrem mudanças estruturais e funcionais que levam à exposição de colágeno, além de adesão e agregação plaquetárias. A liberação de fatores plaquetários e constituintes do plasma estimula a proliferação de células musculares lisas nas camadas média e íntima. Atualmente, enfatiza-se o papel da disfunção endotelial em detrimento de sua desnudação, sugerindo reversibilidade potencial e regressão da placa aterosclerótica sob condições favoráveis. (13)

Um dos fatores de risco tradicionais, a LDL, em particular sua forma oxidada, origina uma série de eventos que ocorrem precocemente durante a formação da placa aterosclerótica, processo que se inicia com a ativação da proteína quinase C e do fator de transcrição nuclear kappa B. Tal ativação leva à *upregulation* de genes que codificam e induzem a atividade da

enzima conversora de angiotensina, a produção local de angiotensina II e a expressão de moléculas de adesão da superfície celular endotelial, bem como de enzimas que promovem estresse oxidativo. Estes eventos, por sua vez, iniciam e ampliam respostas celulares e subcelulares arteriais que levam à disfunção endotelial, tendência à trombose na interface sangue-endotélio e à inflamação crônica de baixo grau. Estas disfunções celulares conduzem ao espessamento intimal, formação da placa e, em última análise, sua ruptura com consequentes eventos clínicos. (15)

1.4 Avaliação da função endotelial através da dilatação mediada por fluxo

A dilatação mediada por fluxo (DMF) foi descrita pela primeira vez por Celermajer et al. (20) Consiste em método ultrassonográfico, não invasivo, capaz de identificar a presença de disfunção endotelial em pacientes com fatores de risco para o desenvolvimento de aterosclerose, antes do surgimento de evidências anatômicas de formação de placa nas artérias estudadas. (20) É caracterizado pela avaliação evolutiva do diâmetro da artéria braquial após aumento do estresse de cisalhamento induzido por hiperemia reativa (16). Deste modo, baseia-se no mecanismo de dilatação arterial através da liberação de fatores relaxantes derivados do endotélio saudável, secundária ao aumento do fluxo sanguíneo ou, mais precisamente, do estresse de cisalhamento - *shear stress*. (20) Este consiste em uma força friccional tangencial gerada na parede do vaso, relacionada ao movimento das hemácias, que se deslocam próximas às paredes arteriais com velocidade menor que as hemácias no centro do vaso. As células endoteliais são equipadas com numerosos mecanorreceptores que detectam o estresse de cisalhamento. Para manter níveis fisiológicos deste estresse, os tecidos vasculares respondem às suas mudanças com ajustes do tônus vascular, através de vasodilatação, a qual reflete alterações na taxa de produção de mediadores derivados do endotélio. Estes se difundem através do espaço intersticial e penetram nas células musculares lisas vasculares, resultando no relaxamento das mesmas (vasodilatação). (21) Este fenômeno caracteriza a DMF, cujo principal mediador é o óxido nítrico derivado do endotélio (22), além de outras substâncias vasoativas endoteliais que podem ser liberadas em resposta ao *shear stress*, como a prostaciclina e o fator hiperpolarizante derivado do endotélio. (23)

Na avaliação da função endotelial através da DMF, para criar um estímulo de fluxo na artéria braquial, insufla-se o manguito do esfigmomanômetro até que seja alcançada pressão

arterial suprasistólica, gerando oclusão arterial e isquemia. A desinsuflação subsequente induz um breve estado de alto fluxo através da artéria braquial (hiperemia reativa) para acomodar os vasos de resistência dilatados a jusante. O aumento resultante do estresse de cisalhamento causa dilatação da artéria braquial. Este exame foi padronizado pelo *American College of Cardiology* através de diretriz publicada em 2002, porém não há consenso quanto ao local de posicionamento do manguito que ofereceria maior acurácia. Quando o manguito é posicionado acima da fossa antecubital, há maior dificuldade técnica e a hiperemia reativa tipicamente provoca maior mudança percentual do diâmetro arterial, quando comparada com aquela produzida pelo posicionamento no antebraço. Isso possivelmente se deve ao maior estímulo de fluxo decorrente do recrutamento de mais vasos de resistência ou aos efeitos diretos da isquemia na artéria braquial.(22) Com o *cuff* (manguito) posicionado distalmente à fossa antecubital, há evidências de abolição da dilatação mediada por fluxo ao se realizar o bloqueio do óxido nítrico. Por outro lado, com o posicionamento acima do transdutor, a resposta vasodilatadora é apenas diminuída com bloqueio do NO. Isto sugere que a localização do manguito pode influenciar na natureza da resposta vasodilatadora e a dilatação das artérias no território isquêmico pode ser afetada por outras substâncias e/ou por respostas miogênicas. Deste modo, o *guideline* proposto pela *American Physiological Society* (2011) recomenda o posicionamento do manguito abaixo da artéria analisada, visando garantir máxima dependência da resposta vasodilatadora do endotélio e do NO dele derivado. (24) Outro aspecto ainda não consensual é o valor de corte a partir do qual poderíamos considerar a função endotelial preservada. Segundo a diretriz de 2002, deveria ser detectada, após a intervenção, uma mudança absoluta da DMF de 1,5 a 2%, a qual representaria a melhora mínima estatisticamente significativa. Isso foi descrito para estudos cruzados com, pelo menos, 20 a 30 pacientes e para estudos de grupos paralelos com amostra mínima de 40 a 60 pacientes.(22) Para otimizar a reprodutibilidade deste método, é fundamental padronizar a posição do manguito pneumático, principalmente em estudos de intervenção e/ou multicêntricos(25), bem como aderir às recomendações vigentes. (26) Em uma comparação direta de diferentes biomarcadores em uma coorte composta por 1.330 participantes do estudo MESA (27), de risco cardiovascular intermediário, a DMF falhou em demonstrar melhor classificação de risco em comparação com uma abordagem tradicional. No entanto, devemos considerar a baixa reprodutibilidade da DMF no referido estudo, evidenciando a importância de uma metodologia correta para uso deste método ultrassonográfico.(28)

Métodos alternativos de representação da DMF, independentes do diâmetro arterial basal, têm sido propostos, uma vez que não parece haver correlação constantemente

proporcional entre diâmetro basal e DMF%. Isto poderia conduzir a inferências equivocadas sobre as diferenças da função endotelial entre grupos e condições. (29)

1.5 Doença de Behçet e aterosclerose

Embora tenha sido descrito que a aterosclerose não é uma característica proeminente da DB(30) e que não existe maior mortalidade por causas CV nesta doença (31), dados da metanálise de Merashli et al. (11) revelaram comprometimento da DMF nos pacientes portadores desta vasculite, em maior grau naqueles com doença ativa, bem como aumento da espessura medio-intimal(EMI) e maior prevalência de placas carotídeas em comparação com controles saudáveis. (11,12) Estes dados sugerem a presença de disfunção endotelial e aterosclerose subclínica e corroboram o valor preditivo independente da DMF sobre o risco cardiovascular (32). Há evidências de que a disfunção endotelial na DB seja mediada por mecanismos de estresse oxidativo, além da importante contribuição das citocinas inflamatórias, vasoconstritores e anticorpos anti células endoteliais. Os radicais livres de oxigênio gerados a partir destes mecanismos reagem com o óxido nítrico, diminuindo sua disponibilidade e, conseqüentemente, comprometendo a DMF (33). Conforme descrito por Ozturk et al., a aterosclerose subclínica se desenvolve de modo independente dos fatores de risco CV tradicionais nos pacientes com DB(12), porém a hiperhomocisteinemia, considerada fator de risco independente para doença cardiovascular aterosclerótica, foi correlacionada com o aumento da EMI carotídea em pacientes com DB inativa, possivelmente aumentando o risco de desenvolvimento de aterosclerose (34). Por outro lado, os fatores de risco clássicos exercem importante papel no desenvolvimento da doença arterial coronariana clinicamente significativa nestes pacientes, destacando-se a hipertensão e a dislipidemia como preditores independentes (35).

2 OBJETIVOS

2.1 Principal

Avaliar a função endotelial de pacientes com doença de Behçet durante a remissão e comparar com uma população pareada por sexo e idade, utilizando a técnica da dilatação mediada por fluxo da artéria braquial.

2.2 Secundário

Descrever os marcadores inflamatórios sanguíneos e fatores de risco tradicionais para síndrome metabólica, incluindo lipidograma e dados antropométricos.

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de estudo transversal, no qual procedemos à análise comparativa entre pacientes com DB em remissão e indivíduos sem evidência de doença autoimune quanto à dilatação mediada por fluxo, visando avaliar possível prejuízo da função endotelial determinado pela DB mesmo durante a remissão da doença.

Conforme exposto, a avaliação da função endotelial foi realizada pela dilatação mediada por fluxo (DMF), método ultrassonográfico não invasivo. Este protocolo está estabelecido e validado pela literatura, sendo considerado indolor e de baixo risco, pois se baseia em imagens e medidas ultrassonográficas da artéria braquial (17-19). A metodologia utilizada foi a mesma já descrita no *guideline* do *American College of Cardiology* (ACC), publicado em 2002 (16). As imagens foram obtidas e gravadas através de transdutor linear de 10 MHz (MyLab 60 – Esaote, Itália) e avaliadas posteriormente.

Protocolo de aquisição das imagens – DMF:

- a) Paciente em jejum de 12 horas e sem tabaco por, no mínimo, seis horas, deitado em posição supina por 30 minutos em ambiente silencioso e com temperatura controlada;
- b) Utilizando transdutor linear de 10 MHz, foi observada a artéria braquial em corte longitudinal, a 5 cm da fossa cubital esquerda. Após confirmação de fluxo arterial com Doppler pulsado (PW), foi feito o ajuste do foco na parede anterior do vaso;
- c) Medição do diâmetro basal do lúmen da artéria, utilizando-se os calipers manuais, durante 3 ciclos cardíacos seguidos, na diástole final (início da onda R do eletrocardiograma), dos quais consideramos a média aritmética dos valores $[(Da+Db+Dc)/3]$, a qual chamamos de *D1*;
- d) Insuflação do manguito pneumático posicionado no antebraço, distalmente ao transdutor, superando em 50 mmHg a pressão arterial sistólica durante 5 minutos;

- e) Em até 15 segundos após a desinsuflação, foi aferida a velocidade de pico hiperêmica através do PW;
- f) Após 60 segundos da desinsuflação, foi feita nova medida do diâmetro arterial em 3 ciclos cardíacos seguidos, também na diástole final, valendo a média aritmética dos valores $[(Dx+Dy+Dz)/3]$, a qual chamamos de D2;
- g) O cálculo da dilatação foi assim realizado: em valores absolutos (em milímetros) - $\Delta DMF = D2 - D1$; em valores percentuais - $\Delta DMF\% = [(D2 - D1) \times 100] / D1$.

Além da avaliação da DMF, foram colhidas amostras de sangue para determinação da velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C reativa (PCR), lipidograma e glicemia após jejum de 12 horas. Também foi realizada uma avaliação clínica, onde calculamos o índice de massa corporal, aferimos a pressão arterial, medimos a circunferência abdominal e avaliamos objetivamente a atividade inflamatória da DB através do BR-BDCAF (20). Trata-se da versão brasileira do protocolo original em inglês (BDCAF - *Behçet's Disease Current Activity Form*) (21), adaptado transculturalmente para língua portuguesa.

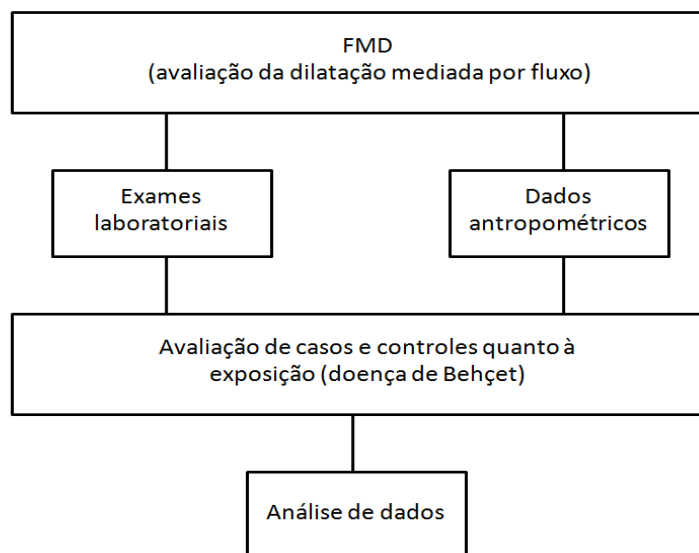
A espessura médio-intimal (EMI) foi avaliada em todos os pacientes, consistindo na aferição ultrassonográfica da distância compreendida pelas camadas média e íntima, considerando a parede arterial posterior (distante do transdutor), no centímetro distal de cada artéria carótida comum, através de transdutor linear de 11 mHz (MyLab 60 – Esaote, Itália). Obtidas imagens longitudinais no ângulo ideal de incidência e 2 ângulos complementares, sendo considerada a média aritmética dos valores.(36)

A DMF e EMI foram realizadas com equipamento pertencente à Reumatologia-Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), por cardiologista, mestre e professor da Clínica Médica do HUPE-Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) com experiência no método, cuja tese de mestrado avaliou a função endotelial em pacientes portadores de artrite reumatoide antes e após terapia com tocilizumabe, utilizando a mesma técnica que foi utilizada neste trabalho (23). Todos os exames foram realizados por examinador cego em pacientes com DB em remissão e em indivíduos sem evidências de doença autoimune, que não preenchem critérios para o diagnóstico da DB, de acordo com o *International Study Group on Behçet's Disease* (ISGBD).

Para a avaliação da função endotelial, há diversos métodos descritos na literatura, todos com suas limitações. Optamos por utilizar a DMF por ser considerado atualmente o

método não invasivo padrão, uma vez que há considerável experiência de uso em estudos e melhor correlação com a biologia cardiovascular (24).

Figura 1 – Desenho do estudo



Legenda: *Flow mediated dilation* (FMD).

Fonte: A autora, 2018.

3.2 Grupo de estudo

Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos, portadores de DB segundo os critérios diagnósticos do *International Study Group on Behçet's Disease* (ISGBD) (37), atendidos no ambulatório de reumatologia do HUPEe que se encontravam em remissão de doença há pelo menos 1 mês, de acordo com o BR-BDCAF (38). Todos assinaram termo de consentimento livre e esclarecido para inclusão no trabalho, que foi apresentado ao Comitê de Ética em Pesquisa do HUPE.

3.3 Grupo controle

O grupo controle contou com funcionários do HUPE-UERJ pareados por idade e sexo, sem evidências de doença autoimune, os quais não possuíam o diagnóstico de DB segundo os

critérios do ISGBD. Estes também assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para inclusão no trabalho.

3.4 Ordem dos exames

Os pacientes com DB foram avaliados quanto à atividade de doença através do BR-BDCAF em atendimentos ambulatoriais de rotina. Aqueles que se encontravam em remissão, bem como os indivíduos que não preenchiam critérios para DB, foram submetidos à DMF na mesma data em que realizaram os demais exames (em jejum de 12 horas). No caso dos pacientes portadores de DB, os exames foram realizados na mesma semana da consulta em que foi constatada a remissão.

3.5 Critérios de inclusão

- a) Indivíduos de ambos os sexos maiores de 18 anos;
- b) Consentimento formal ao estudo;
- c) Diagnóstico de DB segundo os critérios do *International Study Group on Behçet's Disease* (ISGBD);
- d) Remissão de doença.

3.6 Critérios de exclusão

- a) Doença de Behçet em atividade;
- b) Indivíduos que apresentaram síndrome coronariana aguda nos últimos três meses;
- c) Indivíduos com hipertensão arterial descontrolada (pressão arterial sistólica > ou = 160 mmHg ou pressão arterial diastólica > ou = 110 mmHg).

3.7 Metodologia da análise de dados

Os valores são apresentados em medianas, exceto quando descrito de outra forma. Para as análises bivariadas, foi realizado o teste exato de Fisher para a comparação de variáveis categóricas e o teste de *Mann-Whitney* para a comparação de medianas das variáveis numéricas com distribuição não normal entre dois grupos. O nível de significância de todos os testes de hipóteses da análise bivariada foi definido em 95% ($p < 0,05$). O software STATA versão 11.1 (StataCorp, CollegeStation, TX) foi utilizado para os cálculos descritos.

4 RESULTADOS

As características de base de pacientes e controles, incluindo idade, sexo, índice de massa corporal, circunferência abdominal e fatores de risco para doença CV (com exceção do colesterol total) eram comparáveis entre si (Tabela 1).

Tabela 1 - Características de base dos grupos de estudo

Variáveis	Pacientes DB	Controles	p
Idade, anos	46.5 - IQR 8	50.5 - IQR 11	0,7942
Sexo feminino, n° (%)	7 (58,33)	9 (75)	0,667
Tempo de doença (anos)	15 – IQR 6	não se aplica	-
Uso de estatina, n° (%)	9 (75)	1 (8,33)	0,003
Diabetes mellitus, n° (%)	2 (16,66)	1 (8,33)	1,000
HAS, n° (%)	4 (18,18)	3 (25)	1,000
DAC – hist. familiar, n° (%)	6 (50)	9 (75)	0,400
Tabagistas ativos, n° (%)	1 (8,33)	0 (0)	0,400
Ex-tabagistas, n° (%)	5 (41,66)	3 (25)	0,400
PA sistólica (mmHg)	109 – IQR 17	115 – IQR 12,5	0,2565
PA diastólica (mmHg)	76,5 – IQR 8	72 – IQR 10	0,3355
IMC, kg/m ²	27,2 – IQR 4,825	28,8 – IQR 8,77	0,9310
Circunf. abdominal, cm	95,5 – IQR 8,5	90,5 – IQR 14	0,5055
Colesterol total, mg/dL	168 – IQR 46	216,5 – 54	0,0193
LDL, mg/dL	91 – IQR 22,3	106,6 – IQR 52,8	0,1330
HDL, mg/dL	50,5 – IQR 10,75	52,95 – IQR 15,2	0,5438
Triglicerídeos, mg/dL	101 – IQR 70	126 – IQR 84,5	0,5635
Glicose, mg/dL	91 – IQR 18,4	93,95 – IQR 12,85	0,4356
PCR, mg/L	5,15 – IQR 6	2,7 – IQR 4,95	0,4881
VHS, mm/h	26,5 – IQR 23,5	23 – IQR 19,5	0,8622

Legenda: Doença de Behçet(DB); hipertensão arterial sistêmica (HAS); doença arterial coronariana (DAC); pressão arterial (PA); índice de massa corporal (IMC); *lowdensitylipoprotein* (LDL); *high densitylipoprotein* (HDL); proteína C reativa (PCR); velocidade de hemossedimentação (VHS); *interquartile range* (IQR).

Nota: Dados representados por médias (desvio padrão) ou medianas -IQR.

Fonte: A autora, 2018.

Foram incluídos 12 pacientes e 12 controles, com medianas da idade semelhantes (pacientes, 46,5 - IQR 8; controles, 50,5 - IQR 11). O grupo controle foi formado por 9 mulheres (75%) e 3 homens (25%). Destes, 1 indivíduo era usuário de estatina (8,33%), 1 diabético (8,33%), 3 hipertensos (25%) e 3 ex-tabagistas (25%). Nove (75%) possuíam história familiar de doença arterial coronariana. As medianas da pressão arterial (mmHg) foram de 115 – IQR 12,5 (sistólica) e 72 – IQR 10 (diastólica). Observada mediana do IMC (kg/m^2) igual a 28,8 – IQR 8,77 e da circunferência abdominal (cm), 90,5 – IQR 14.

No grupo de pacientes foram incluídos 5 homens (41,66%) e 7 mulheres (58,33%), sendo 9 indivíduos usuários de estatina (75%), 2 diabéticos (16,66%), 4 hipertensos (18,18%), 1 tabagista ativo (8,33%) e 5 ex-tabagistas (41,66%). Seis possuíam história familiar de doença arterial coronariana (50%). As medianas da pressão arterial (mmHg) foram de 109 – IQR 17 (sistólica) e 76,5 – IQR 8 (diastólica). Já a mediana do IMC (kg/m^2), foi de 27,2 – IQR 4,825 e a da circunferência abdominal (cm), igual a 95,5 – IQR 8,5.

4.1 Função endotelial

Observada maior dilatação mediada por fluxo no grupo controle (medianas da DMF (%): pacientes com DB em remissão, 2,025 - IQR 7,785; controles, 5,46 - IQR 3,625). A DMF (%) foi comparada através do teste de Mann-Whitney, sem diferença estatística ($p=0,18$). Os dados descritos podem ser observados na Tabela 2 (a seguir). O Gráfico 1, a seguir, compara os resultados das medianas da dilatação mediada por fluxo entre os grupos. A mediana do diâmetro basal da artéria braquial para o grupo controle foi de 3,565 - IQR 0,735. Já para o grupo de pacientes, foi de 3,7 – IQR 1,05. A Tabela 3, a seguir, descreve os diâmetros basais e aferições da DMF dos indivíduos do grupo controle. Estes dados estão descritos na Tabela 4 para o grupo de pacientes.

Tabela 2 - Medianas da dilatação mediada por fluxo e diâmetro basal arterial

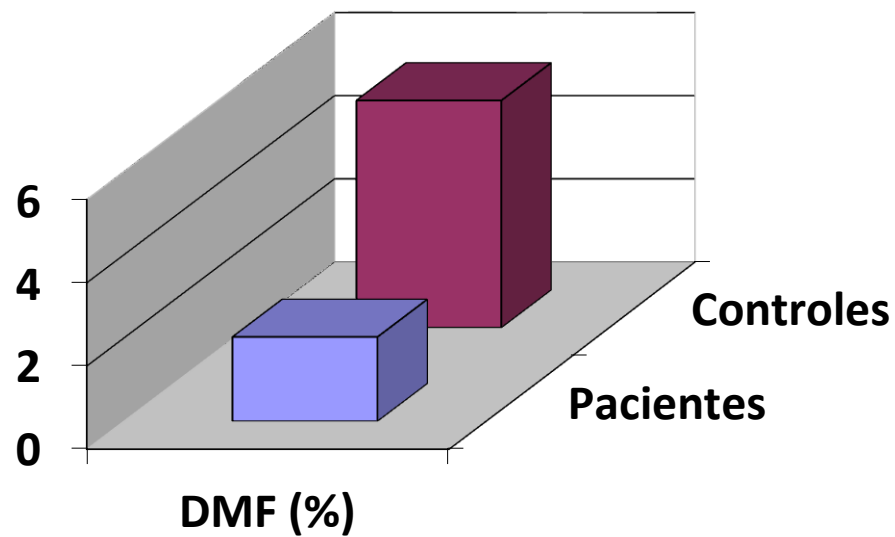
	Pacientes	Controles	p
DMF(mm)	0,07 (0,30)	0,21 (0,19)	0,27
DMF%	2,02 (7,78)	5,46 (3,62)	0,18
Diâmetro basal (mm)	3,70 (1,05)	3,56 (0,73)	0,45

Legenda: Dilatação mediada por fluxo (DMF).

Nota: Dados em medianas (IQR – *interquartile range*).

Fonte: A autora, 2018.

Gráfico 1 - Comparação da mediana da DMF entre os grupos



Legenda: Dilatação mediada por fluxo (DMF).

Fonte: A autora, 2018.

Tabela 3 - Diâmetros basais e aferições da DMF – grupo controle

Número	Diâmetro basal (mm)	DMF (mm)	DMF (%)
1	3,00	0,13	4,33
2	4,30	0,36	8,37
3	3,53	0,04	1,13
4	3,60	0,03	0,83
5	4,10	0,23	5,61
6	3,50	0,20	5,71
7	3,43	0,27	7,87
8	4,33	0,29	5,31
9	3,23	0,14	4,66
10	3,93	0,20	5,09
11	4,07	0,43	10,57
12	3,27	0,36	11,00

Legenda: Dilatação mediada por fluxo (DMF).

Fonte: A autora, 2018.

Tabela 4 - Diâmetros basais e aferições da DMF – grupo de estudo

Número	Diâmetro basal (mm)	DMF (mm)	DMF (%)
1	4,50	-0,07	-1,55
2	4,30	0,07	1,62
3	3,50	-0,20	-5,71
4	3,23	0,03	0,40
5	3,40	0,07	2,05
6	3,50	0,07	2,00
7	3,40	0,30	8,82
8	3,33	-0,13	-3,90
9	5,33	0,43	8,00
10	4,53	0,23	5,08
11	3,90	0,27	6,42
12	4,40	0,57	12,95

Legenda: Dilatação mediada por fluxo (DMF).

Fonte: A autora, 2018.

4.2 Espessura médio-intimal

A espessura médio-intimal dos pacientes foi semelhante àquela encontrada para o grupo controle. Em carótida direita, observamos mediana da espessura igual a 0,740 – IQR 0,16 para os pacientes e 0,740 – IQR 0,11 para os controles. À esquerda, 0,725 – IQR 0,13 e 0,745 – IQR 0,120 para pacientes e controles, respectivamente (Tabela 5).

Tabela 5 -Espessura médio-intimal

Variável	Pacientes	Controles	p
EMId	0,740 (0,16)	0,740 (0,11)	0,947
EMLe	0,725 (0,13)	0,745 (0,12)	0,433

Legenda: Espessura médio-intimal da carótida direita (EMId); espessura médio-intimal da carótida esquerda (EMLe).

Nota: Dados em medianas (IQR – *interquartile range*).

Fonte: A autora, 2018.

4.3 Medidas antropométricas

Observa-se que os grupos eram comparáveis entre si quanto às medidas antropométricas, sem diferença estatística, o que pode ser apreciado na tabela 6.

Tabela 6 - Características antropométricas

Variável	Pacientes	Controles	p
Peso, kg	76,75 (7,75)	77 (17,65)	0,8621
Altura, m	1,65 (0,125)	1,61 (0,16)	0,9076
IMC, kg/m ²	27,2 (4,825)	28,8 (8,77)	0,9310
CA, cm	95,5 (8,5)	90,5 (14)	0,5055

Legenda: Índice de massa corporal (IMC); circunferência abdominal (CA).

Nota: Dados em medianas (IQR – *interquartile range*).

Fonte: A autora, 2018.

Ao explorarmos os resultados do índice de massa corporal no grupo de estudo, encontramos 2 (16,66%) pacientes classificados como normais, 6 (50%) com sobrepeso e

4(33,33%) considerados obesos. A mesma avaliação feita no grupo controle demonstrou 4 indivíduos (33,33%) normais, 4(33,33%) com sobrepeso e 4 (33,33%) obesos.

4.4 Medicamentos em uso concomitante

Alguns indivíduos incluídos no grupo de estudo utilizavam medicamentos de forma contínua, alguns deles relevantes para a análise da função endotelial, a saber: 3 (25%) deles eram usuários de inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueador do receptor da angiotensina II (BRA), 8 (66,66%) faziam uso de prednisona, em dose diária de até 7,5 mg, e 9 (75%) eram usuários de azatioprina. Ao analisarmos o grupo controle, encontramos 3 (25%) indivíduos que utilizavam IECA ou BRA e nenhum usuário dos demais medicamentos citados.

4.5 Lipidograma e glicose

Os resultados obtidos com as análises do lipidograma e glicemia de jejum estão expressos, em medianas, na tabela 7 para cada grupo. Observamos maior mediana do colesterol total no grupo controle (controles: 216,5 mg/dL – IQR 54; pacientes: 168 mg/dL – IQR 46), com significância estatística ($p= 0,0193$). Quanto aos demais parâmetros do lipidograma e glicemia, não foi observada relevância estatística. A comparação descrita para o lipidograma está explicitada no gráfico 2.

Tabela 7 - Lipidograma e glicose

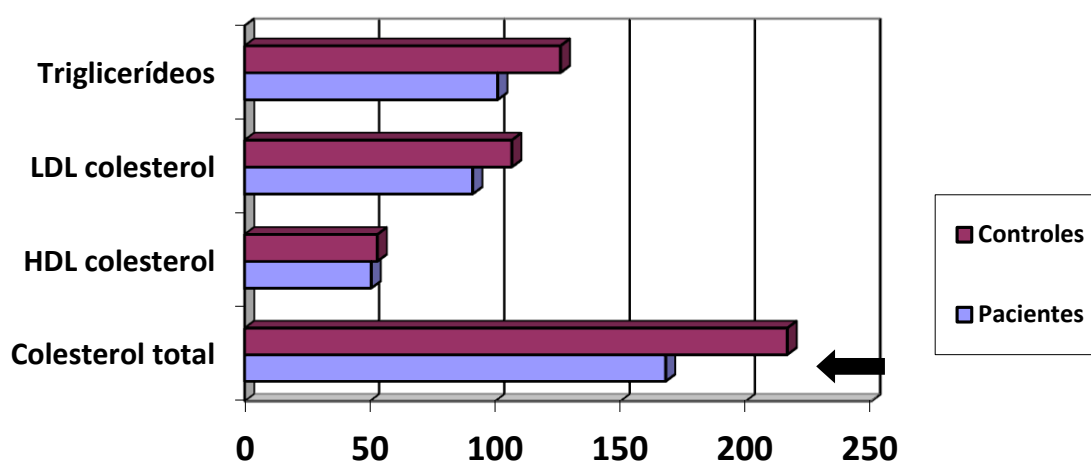
	Pacientes	Controles	p
Colesterol total, mg/dL	168 (46)	216,5 (54)	0,0193*
HDL colesterol, mg/dL	50,5 (10,75)	52,95 (15,2)	0,5438
LDL colesterol, mg/dL	91 (22,3)	106,6 (52,8)	0,1330
Triglicerídeos, mg/dL	101 (70)	126 (84,5)	0,5635
Glicose, mg/dL	91 (18,4)	93,95 (12,85)	0,4356

Legenda: *High densitylipoprotein* (HDL); *Lowdensitylipoprotein* (LDL).

Nota: Dados em medianas (IQR – *interquartile range*); *Significância estatística.

Fonte: A autora, 2018.

Gráfico 2 -Lipidograma



Legenda: *lowdensitylipoprotein* (LDL); *high densitylipoprotein* (HDL).

Nota: Dados em medianas. Seta para a esquerda – estatisticamente significativo ($p < 0,05$).

Fonte: A autora, 2018.

4.6 Marcadores inflamatórios

Conforme pode ser apreciado na Tabela 8, observamos maior mediana das provas inflamatórias no grupo de estudo (PCR: 5,15 mg/dL – IQR 6; VHS: 26,5 mm/h – IQR 23,5) em comparação com o grupo controle (PCR: 2,7 mg/dL – IQR 4,95; VHS: 23 mm/h – IQR 19,5), porém não houve significância estatística.

Tabela 8 - Marcadores inflamatórios

	Pacientes	Controles	p
PCR, mg/L	5,15 (6)	2,7 (4,95)	0,4881
VHS, mm/h	26,5 (23,5)	23 (19,5)	0,8622

Legenda: Proteína C reativa (PCR); velocidade de hemossedimentação (VHS).

Nota: Dados em medianas (IQR – *interquartile range*).

Fonte: A autora, 2018.

4.7 Pressão arterial

Ao analisarmos as aferições da pressão arterial em cada grupo, constatamos mediana da pressão arterial diastólica no grupo de estudo (76,5 mmHg – IQR 8) superior àquela encontrada no grupo controle (72 mmHg – IQR 10). Quanto à pressão arterial sistólica, o valor da mediana foi de 109 mmHg (IQR 17) para os pacientes e 115 mmHg (IQR 12,5) para os controles. Tais dados não alcançaram significância estatística, conforme está descrito na tabela 9.

Tabela 9 - Pressão arterial

	Pacientes	Controles	p
PAS (mmHg)	109 (17)	115 (12,5)	0,2565
PAD (mmHg)	76,5 (8)	72 (10)	0,3355

Legenda: Pressão arterial sistólica (PAS); pressão arterial diastólica (PAD).

Nota: Dados em medianas (IQR – *interquartile range*).

Fonte: A autora, 2018.

5 DISCUSSÃO

A disfunção endotelial é um marcador de dano vascular que pode ser observado antes do desenvolvimento de placas ateroscleróticas (39). Conforme descrito por Chambers et al. (35), a dilatação mediada por fluxo da artéria braquial está reduzida em pacientes com DB ativa, o que evidencia disfunção endotelial, evento chave na aterogênese (12). Apesar disso, não há evidências de que complicações cardiovasculares como doença arterial coronariana ou insuficiência cardíaca congestiva sejam causas relevantes de morte em pacientes com DB(31).

O objetivo do presente estudo era determinar o comportamento da homeostase endotelial no grupo de pacientes portadores de DB em remissão e descrever os valores encontrados para marcadores inflamatórios, lipidograma e dados antropométricos para síndrome metabólica. Observamos diferença na dilatação mediada por fluxo entre os grupos, sugerindo uma tendência à menor dilatação da artéria braquial na população com DB, incluindo alguns pacientes com variação negativa da DMF, sugerindo disfunção endotelial nessa população mesmo durante a remissão. No entanto, a diferença entre os grupos não apresentou significância estatística, o que pode ser decorrente do tamanho amostral e do maior uso de estatinas entre os pacientes DB. (40) Estes dados estão de acordo com aqueles observados na revisão sistemática de Merashliet al. (11), que constatou comprometimento da DMF em pacientes com doença inativa, com heterogeneidade estatística moderada. Caliskan et al. (10) também descreveram menor DMF em portadores de DB em remissão, em comparação com controles saudáveis, bem como maior dilatação arterial em comparação com pacientes ativos. Isto sugere que os portadores de DB estão sob risco de dano arterial a longo prazo, embora estejam em remissão, o que corrobora o valor preditivo independente da dilatação mediada por fluxo sobre o risco cardiovascular (33).

O aumento da espessura médio-intimal se desenvolve como resultado da proliferação de células musculares lisas da íntima e acúmulo de partículas aterogênicas, podendo ser utilizado para o diagnóstico da aterosclerose subclínica (41). A maioria dos pacientes do presente estudo possuía tempo de doença suficientemente longo para acumular dano arterial expresso por maior espessura médio-intimal em comparação com controles, ainda que os fatores de risco tradicionais fossem desconsiderados, a semelhança do que foi encontrado no estudo de Öztürk et al.(12). O espessamento médio-intimal se desenvolve de modo independente dos fatores de risco tradicionais, como hipertensão e dislipidemia, nos pacientes

com DB (12). Entretanto, em nosso tamanho amostral, encontramos espessura semelhante entre os grupos, o que também pode ter sido influenciado pela menor mediana do colesterol.

Diversos marcadores podem ser utilizados para avaliar a função endotelial em pacientes com doença de Behçet, além da DMF, como a proteína C reativa (42), homocisteína, dimetilarginina assimétrica (ADMA), trombomodulina solúvel, e-selectina, fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e os níveis de endocans(43). Neste estudo, a despeito da remissão da DB, observamos maior mediana dos marcadores inflamatórios (PCR e VHS) no grupo de estudo, em comparação com os controles. Estes dados sugerem atividade inflamatória subclínica, o que poderia justificar a possível disfunção endotelial observada nestes indivíduos. A relação entre inflamação e disfunção endotelial é bem descrita, assim como a melhora da função endotelial após o controle do processo inflamatório (44). De modo geral, tratamentos que reduzem parâmetros inflamatórios sistêmicos aparentam minimizar complicações relacionadas à aterosclerose (45).

CONCLUSÃO

A tendência à menor DMF encontrada nos pacientes com DB sugere disfunção endotelial mesmo durante os períodos de remissão, o que determina maior risco de aterosclerose, contudo estamos diante de um estudo transversal. Estudos futuros, prospectivos, com DMF seriada e avaliação da espessura médio-intimal, são necessários para elucidação de que subgrupos de pacientes com DB estão sob maior risco de aterosclerose e, consequentemente, maior risco cardiovascular.

REFERÊNCIAS

1. Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Gonçalves O, et al. Behçet's disease – a contemporary review. *J Autoimmun.* 2009;32(3):178–88.
2. Sakane T, Takeno M, Suzuki N. Behçet's Disease. *N Engl J Med.* 1999;341(17):1284–91.
3. Yazici H, Yurdakul S, Hamuryudan V. Behçet disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2001;13(1):18–22.
4. Balta S, Balta I, Demirkol S, Ozturk C, Demir M. Endothelial Function and Behçet Disease. *Angiology.* 2014;65(8):657–9.
5. Firestein GS, Budd R, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR. *Kelley's Textbook of Rheumatology.* 9^o ed. Elsevier Health Sciences. 2012. 1525–1532 p.
6. Gül A. Pathogenesis of Behçet's disease: autoinflammatory features and beyond. *Semin Immunopathol.* 2015;37(4):413–8.
7. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(4):1–20.
8. Saadoun D, Wechsler B, Desseaux K, Huong DLT, Amoura Z, Resche-Rigon M, et al. Mortality in Behçet's disease. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2806–12.
9. Yazici H, Esen F. Mortality in Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26(5):S138.
10. Caliskan M, Yilmaz S, Yildirim E, Gullu H, Erdogan D, Ciftci O, et al. Endothelial functions are more severely impaired during active disease period in patients with Behçet's disease. *Clin Rheumatol.* 2007;26(7):1074–8.
11. Merashli M, Ster IC, Ames PRJ. Subclinical atherosclerosis in Behçet's disease: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(4):502–10.
12. Öztürk MA, Oktar SO, Ünverdi S, Üreten K, Göker B, Haznedaroglu S, et al. Morphologic evidence of subclinical atherosclerosis obtained by carotid ultrasonography in patients with Behçet's disease. *Rheumatol Int.* 2006;26(10):867–72.
13. Brown RA, Shantsila E, Varma C, Lip GYH. Current Understanding of Atherogenesis. *Am J Med.* 2017;130(3):268–82.
14. Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM, Vita JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: Molecular mechanisms and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord.* 2010;11(1):61–74.
15. Gonzalez MA, Selwyn AP. Endothelial function, inflammation, and prognosis in cardiovascular disease. *Am J Med.* 2003;115(8):99–106.

16. Bruno RM, Bianchini E, Faita F, Taddei S, Ghiadoni L. Intima media thickness, pulse wave velocity, and flow mediated dilation. *Cardiovasc Ultrasound*. 2014;12:34.
17. Jamwal S, Sharma S. Vascular endothelium dysfunction: a conservative target in metabolic disorders. *Inflamm Res*. 2018;67(5):391–405.
18. Farah C, Michel LYM, Balligand J-L. Nitric oxide signalling in cardiovascular health and disease. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(5):292–316.
19. Siasos G, Sara JD, Zaromytidou M, Park KH, Coskun AU, Lerman LO, et al. Local Low Shear Stress and Endothelial Dysfunction in Patients With Nonobstructive Coronary Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):2092–102.
20. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *The Lancet*. 1992;340(8828):1111–5.
21. Stoner L, Sabatier MJ. Use of Ultrasound for Non-Invasive Assessment of Flow-Mediated Dilation. *J Atheroscler Thromb*. 2012;19(5):407–21.
22. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(2):257–65.
23. Green DJ, Jones H, Thijssen D, Cable NT, Atkinson G. Flow-Mediated Dilation and Cardiovascular Event Prediction: Does Nitric Oxide Matter? *Hypertension*. 2011;57(3):363–9.
24. Thijssen DHJ, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. 2011;300(1):H2–12.
25. Donald AE, Halcox JP, Charakida M, Storry C, Wallace SML, Cole TJ, et al. Methodological Approaches to Optimize Reproducibility and Power in Clinical Studies of Flow-Mediated Dilation. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(20):1959–64.
26. Greyling A, van Mil ACCM, Zock PL, Green DJ, Ghiadoni L, Thijssen DH. Adherence to guidelines strongly improves reproducibility of brachial artery flow-mediated dilation. *Atherosclerosis*. 2016;248:196–202.
27. Weiner SD, Ahmed HN, Jin Z, Cushman M, Herrington DM, Nelson JC, et al. Systemic inflammation and brachial artery endothelial function in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Heart*. 2014;100(11):862–6.
28. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O’Leary D, et al. Comparison of Novel Risk Markers for Improvement in Cardiovascular Risk Assessment in Intermediate-Risk Individuals. *JAMA*. 2012;308(8):788.
29. Atkinson G, Batterham AM. Allometric scaling of diameter change in the original flow-mediated dilation protocol. *Atherosclerosis*. 2013;226(2):425–7.

30. Seyahi E, Ugurlu S, Cumali R, Balci H, Ozdemir O, Melikoglu M, et al. Atherosclerosis in Behçet's Syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2008;38(1):1–12.
31. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, et al. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(1):60–76.
32. Yeboah J, Crouse JR, Hsu F-C, Burke GL, Herrington DM. Brachial Flow-Mediated Dilation Predicts Incident Cardiovascular Events in Older Adults: The Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2007;115(18):2390–7.
33. Chambers JC, Haskard DO, Kooner JS. Vascular endothelial function and oxidative stress mechanisms in patients with Behçet's syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(2):517–20.
34. Ozdemir R, Yagmur J, Acikgoz N, Cansel M, Karıncaoglu Y, Ermis N, et al. Relationship between serum homocysteine levels and structural-functional carotid arterial abnormalities in inactive Behçet's disease. *Kardiologia Pol Pol Heart J*. 2018;76(2):413–7.
35. Pandey A, Garg J, Krishnamoorthy P, Palaniswamy C, Doshi J, Lanier G, et al. Predictors of Coronary Artery Disease in Patients with Behçet's Disease. *Cardiology*. 2014;129(4):203–6.
36. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(2):93–111.
37. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *The Lancet*. 1990;335(8697):1078–80.
38. Neves FS, Moraes JCB, Kowalski SC, Goldenstein-Schainberg C, Lage LV, Gonçalves CR. Cross-cultural adaptation of the Behçet's Disease Current Activity Form (BDCAF) to Brazilian Portuguese language. *Clin Rheumatol*. 2007;26(8):1263–7.
39. Akkaya H, Sahin O, Borlu M, Oğuzhan A, Karakaş MS. Effect of nebivolol on endothelial dysfunction in patients with Behçet's disease; a prospective single-arm controlled study. *Anadolu Kardiyol Derg AKD Anatol J Cardiol*. 2013;13(2):115–20.
40. Katsiki N, Reiner Ž, Tedeschi Reiner E, Al-Rasadi K, Pirro M, Mikhailidis DP, et al. Improvement of endothelial function by pitavastatin: a meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(3):279–86.
41. Yıldırım A, Karakaş MS, Kılınç AY, Altekin RE, Yalçınkaya AS. Evaluation of arterial stiffness and subclinical atherosclerosis in patients with Behçet's disease without cardiovascular involvement. *Türk Kardiyol Dernegi Arsivi Turk Kardiyol Derneginin Yayın Organidir*. 2016;44(7):575–81.

42. Unlu M, Karaman M, Ay SA, Balta S, Cakar M, Demirkol S, et al. The comparative effects of valsartan and amlodipine on vascular microinflammation in newly diagnosed hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens N Y N 1993*. 2013;35(6):418–23.
43. Balta I, Balta S, Koryurek OM, Demirkol S, Mikhailidis DP, Celik T, et al. Serum endocan levels as a marker of disease activity in patients with Behçet disease. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):291–6.
44. Bacchiega BC, Bacchiega AB, Usnayo MJG, Bedirian R, Singh G, Pinheiro G da RC. Interleukin 6 Inhibition and Coronary Artery Disease in a High Risk Population: A Prospective Community Based Clinical Study. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis*. 2017;6(3).
45. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL, British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium, Silman AJ, 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):2905–12.

APÊNDICE A- BR-BDCAF

BR-BDCAF																																															
Formulário de atividade atual da doença de Behçet (Brasil)																																															
Escala de bem-estar nas últimas 4 semanas <i>(Paciente deve marcar o rosto escolhido)</i>																																															
Escala de bem-estar hoje <i>(Paciente deve marcar o rosto escolhido)</i>																																															
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">DADOS CLÍNICOS</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">ATIVIDADE (faça as questões do item 2)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">Fadiga (cansaço fora do normal)</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">0 1 2 3 4</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Cefaleia (dor de cabeça)</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">0 1 2 3 4</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Úlceras orais (boca)</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">0 1 2 3 4</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Úlceras genitais (região pênis/vaginal)</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">0 1 2 3 4</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Lesões cutâneas (da pele)</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">• Eritema nodoso ou tromboflebite superficial</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">0 1 2 3 4</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">• Pústulas</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">0 1 2 3 4</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Articulações (juntas)</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">• Artralgia (dor)</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">0 1 2 3 4</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">• Artrite (inchaço quente)</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">0 1 2 3 4</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Gastrointestinal</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">• Náuseas, vômitos ou dor abdominal</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">0 1 2 3 4</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">• Diarreia com sangue</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">0 1 2 3 4</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Ocular</td> <td style="padding: 5px;"> Há atividade ocular? () Sim () Não (faça as questões do item 3) Índice de Oculopatia de Behçet (0) (1) (2) (3) (preenchido por oftalmologista) </td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">SNC</td> <td style="padding: 5px;"> Há nova atividade em sistema nervoso central? () Sim () Não (faça as questões do item 4) (Se "sim", responder as questões abaixo) Q1. () Sim () Não Q2. () Sim () Não Q3. () Sim () Não Q4. () Sim () Não Q5. () Sim () Não </td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Grandes vasos</td> <td style="padding: 5px;"> Há nova atividade em grandes vasos? () Sim () Não (faça as questões do item 5) (Se "sim", responder as questões abaixo) Q1. () Sim () Não Q2. () Sim () Não Q3. () Sim () Não Q4. () Sim () Não </td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"> Atividade da Doença de Behçet nas últimas 4 semanas <i>(Impressão do médico)</i> </td> <td style="text-align: center; padding: 5px;"> </td> </tr> </tbody> </table>	DADOS CLÍNICOS	ATIVIDADE (faça as questões do item 2)	Fadiga (cansaço fora do normal)	0 1 2 3 4	Cefaleia (dor de cabeça)	0 1 2 3 4	Úlceras orais (boca)	0 1 2 3 4	Úlceras genitais (região pênis/vaginal)	0 1 2 3 4	Lesões cutâneas (da pele)		• Eritema nodoso ou tromboflebite superficial	0 1 2 3 4	• Pústulas	0 1 2 3 4	Articulações (juntas)		• Artralgia (dor)	0 1 2 3 4	• Artrite (inchaço quente)	0 1 2 3 4	Gastrointestinal		• Náuseas, vômitos ou dor abdominal	0 1 2 3 4	• Diarreia com sangue	0 1 2 3 4	Ocular	Há atividade ocular? () Sim () Não (faça as questões do item 3) Índice de Oculopatia de Behçet (0) (1) (2) (3) (preenchido por oftalmologista)	SNC	Há nova atividade em sistema nervoso central? () Sim () Não (faça as questões do item 4) (Se "sim", responder as questões abaixo) Q1. () Sim () Não Q2. () Sim () Não Q3. () Sim () Não Q4. () Sim () Não Q5. () Sim () Não	Grandes vasos	Há nova atividade em grandes vasos? () Sim () Não (faça as questões do item 5) (Se "sim", responder as questões abaixo) Q1. () Sim () Não Q2. () Sim () Não Q3. () Sim () Não Q4. () Sim () Não	Atividade da Doença de Behçet nas últimas 4 semanas <i>(Impressão do médico)</i>		Instruções Sistema de pontuação do formulário de atividade Toda pontuação depende dos sintomas presentes nas últimas 4 semanas. Apenas os dados clínicos que o médico julga serem devidos à Doença de Behçet devem ser considerados. (1) Para completar a escala de bem-estar nas últimas 4 semanas, faça a seguinte pergunta ao paciente: "Aqui estão alguns rostos. Eles representam vários sentimentos, desde muito bem a muito mal-estar. Pensando apenas na sua Doença de Behçet, qual destes rostos representa melhor como você vem se sentindo nas últimas 4 semanas?" Para completar a escala de bem-estar hoje, faça a seguinte pergunta ao paciente: "Aqui estão alguns rostos. Eles representam vários sentimentos, desde muito bem a muito mal-estar. Pensando apenas na sua Doença de Behçet, qual destes rostos representa melhor como você está se sentindo hoje?" (2) Pontos para fadiga, cefaleia, úlceras orais, úlceras genitais, lesões cutâneas, sintomas articulares e sintomas gastrointestinais são baseados na duração dos sintomas (em semanas). Faça a seguinte pergunta, completando com o sintoma a ser avaliado, e marque o número correspondente de semanas: "Nas últimas 4 semanas, durante quantas semanas no total você teve ?" <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">0 Sem sintomas</td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> <tr> <td>1 Sintomas durante 1 semana</td> <td>(1-7 dias no total)</td> </tr> <tr> <td>2 Sintomas durante 2 semanas</td> <td>(8-14 dias no total)</td> </tr> <tr> <td>3 Sintomas durante 3 semanas</td> <td>(15-21 dias no total)</td> </tr> <tr> <td>4 Sintomas durante 4 semanas</td> <td>(22-28 dias no total)</td> </tr> </table> (3) Comprometimento ocular Atividade ocular pode estar presente se algum dos seguintes sintomas está presente: (1) olho vermelho, (2) visão borrada, (3) dor ocular. Faça então a seguinte pergunta (assinale na frase quais os sintomas presentes): "Nas últimas 4 semanas você teve: olho vermelho (), dor no olho (), visão borrada ()?" Se qualquer um desses sintomas estiverem presentes ou se você acha que pode haver atividade ocular, encaminhe o paciente ao oftalmologista que determinará o escore ocular (Índice de Oculopatia de Behçet). (4) Sistema nervoso central Faça então a seguinte pergunta (assinale na frase quais os sintomas presentes): "Nas últimas 4 semanas você teve algum desmaio, perda da consciência e da visão (), dificuldade para falar ou ouvir (), enxergando em duplo (), fraqueza ou perda da sensibilidade no rosto, braço ou perna (), perda de memória () ou perda do equilíbrio ()?" Se todas as respostas forem "não" as questões Q1 a Q5 serão consideradas negativas, caso contrário sente determinar o seguinte: Q1. Há novos sinais ou sintomas compatíveis com comprometimento meníngeo? Q2. Há novos sinais ou sintomas compatíveis com comprometimento do par craniano? Q3. Há novos sinais ou sintomas compatíveis com comprometimento do tronco cerebral ou cerebelar? Q4. Há novos sinais ou sintomas compatíveis com comprometimento do hemisfério cerebral? Q5. Há novos sinais ou sintomas compatíveis com comprometimento da medula espinhal? (5) Grandes vasos Faça então a seguinte pergunta (assinale na frase quais os sintomas presentes): "Nas últimas 4 semanas você teve dor no peito (), falta de ar (), tosse com sangue (), teve alguma dor (), inchaço ou discoloração de alguma parte do rosto (), braço () ou perna ()?" Se todas as respostas forem "não" as questões Q1 a Q4 serão consideradas negativas, caso contrário sente determinar o seguinte: Q1. Há novos sinais ou sintomas compatíveis com trombose venosa profunda periférica? Q2. Há novos sinais ou sintomas compatíveis com trombose venosa profunda central? Q3. Há novos sinais ou sintomas compatíveis com trombose arterial periférica ou aneurisma? Q4. Há novos sinais ou sintomas compatíveis com trombose arterial pulmonar ou aneurisma?	0 Sem sintomas		1 Sintomas durante 1 semana	(1-7 dias no total)	2 Sintomas durante 2 semanas	(8-14 dias no total)	3 Sintomas durante 3 semanas	(15-21 dias no total)	4 Sintomas durante 4 semanas	(22-28 dias no total)
DADOS CLÍNICOS	ATIVIDADE (faça as questões do item 2)																																														
Fadiga (cansaço fora do normal)	0 1 2 3 4																																														
Cefaleia (dor de cabeça)	0 1 2 3 4																																														
Úlceras orais (boca)	0 1 2 3 4																																														
Úlceras genitais (região pênis/vaginal)	0 1 2 3 4																																														
Lesões cutâneas (da pele)																																															
• Eritema nodoso ou tromboflebite superficial	0 1 2 3 4																																														
• Pústulas	0 1 2 3 4																																														
Articulações (juntas)																																															
• Artralgia (dor)	0 1 2 3 4																																														
• Artrite (inchaço quente)	0 1 2 3 4																																														
Gastrointestinal																																															
• Náuseas, vômitos ou dor abdominal	0 1 2 3 4																																														
• Diarreia com sangue	0 1 2 3 4																																														
Ocular	Há atividade ocular? () Sim () Não (faça as questões do item 3) Índice de Oculopatia de Behçet (0) (1) (2) (3) (preenchido por oftalmologista)																																														
SNC	Há nova atividade em sistema nervoso central? () Sim () Não (faça as questões do item 4) (Se "sim", responder as questões abaixo) Q1. () Sim () Não Q2. () Sim () Não Q3. () Sim () Não Q4. () Sim () Não Q5. () Sim () Não																																														
Grandes vasos	Há nova atividade em grandes vasos? () Sim () Não (faça as questões do item 5) (Se "sim", responder as questões abaixo) Q1. () Sim () Não Q2. () Sim () Não Q3. () Sim () Não Q4. () Sim () Não																																														
Atividade da Doença de Behçet nas últimas 4 semanas <i>(Impressão do médico)</i>																																															
0 Sem sintomas																																															
1 Sintomas durante 1 semana	(1-7 dias no total)																																														
2 Sintomas durante 2 semanas	(8-14 dias no total)																																														
3 Sintomas durante 3 semanas	(15-21 dias no total)																																														
4 Sintomas durante 4 semanas	(22-28 dias no total)																																														

APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Pacientes Behçet

UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO – HUPE
DISCIPLINA DE REUMATOLOGIA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, estou sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa: **AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL EM PACIENTES COM DOENÇA DE BEHÇET.**

A doença de Behçet é uma vasculite de causa desconhecida. A lesão do endotélio (camada de células interna dos vasos sanguíneos) é característica desta doença, o que pode estar relacionado a risco cardiovascular aumentado. Você é portador da doença de Behçet e recebe tratamento para ela no HUPE. Este estudo visa descobrir se a lesão do endotélio, que aumenta o risco cardiovascular, se mantém mesmo com a doença de Behçet em remissão (fora de atividade clínica). Os procedimentos para este estudo serão realizados da seguinte forma: 1) Consulta médica com entrevista, anotação de dados clínicos (como pressão arterial, peso, altura e idade) e avaliação do estágio atual da doença de Behçet, através de questionários, exame físico e exames complementares de rotina; 2) Ultrassonografia de uma artéria do braço a ser realizada no HUPE em dia agendado previamente; 3) Coleta de sangue para dosagem do colesterol e de exames da inflamação.

Existe um desconforto e risco mínimo para você quando se submeter à ultrassonografia do braço, pois é preciso jejum de 12 horas e, durante o exame, realizamos compressão do braço com um aparelho de medir pressão por 5 minutos.

Um dos benefícios da participação é conhecer um fator de risco cardiovascular, permitindo que seus médicos do HUPE e de outras instituições possam melhorar o tratamento conforme julgarem necessário.

Caso você apresente algum problema em seus exames clínicos ou laboratoriais durante ou em decorrência deste estudo, você será acompanhado pela equipe de Reumatologia do HUPE, que tomará as atitudes necessárias para ajudá-lo.

Você será esclarecido(a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para se recusar a participar, retirar seu consentimento e interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou perda de benefícios para você.

Participante:_____ Testemunha:_____ Pesquisador:_____

Os pesquisadores irão tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados do exame clínico, laboratorial e da ultrassonografia estarão disponíveis para você no seu prontuário do HUPE e permanecerão confidenciais. Seu nome ou o material que indique a sua participação não será divulgado sem a sua permissão. Você não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada na Reumatologia do HUPE e outra será fornecida a você.

A participação no estudo não acarretará custos para você e não será disponibilizada nenhuma compensação financeira adicional.

A assinatura deste termo inclui a sua autorização para o armazenamento do seu sangue coletado neste estudo para possíveis outros projetos de pesquisa a serem realizados na instituição, onde serão observados todos os preceitos éticos e de sigilo exigidos por lei e fiscalizados pelo Conselho de Ética em Pesquisa do HUPE e/ou Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Sendo assim, afirmo que fui informado(a) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão se assim o desejar. A pesquisadora Fernanda Mendonça Rodrigues certificou-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais.

Em caso de dúvidas poderei chamar a pesquisadora Fernanda Mendonça Rodrigues ou o professor orientador Roger Abramino Levy no telefone (21) 2587-6183 ou procurar o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto, sito à Av. 28 de Setembro, 77 - térreo. Tel.: (21) 2587-6353.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclareceras minhas dúvidas.

Nome	Assinatura do Participante	Data
Nome	Assinatura de Testemunha	Data
Nome	Assinatura do Pesquisador	Data

APÊNDICE C –Termo de Consentimento Livre e Esclarecido –Controles



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO – HUPE
DISCIPLINA DE REUMATOLOGIA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, estou sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa: **AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL EM PACIENTES COM DOENÇA DE BEHÇET.**

A doença de Behçet é uma vasculite de causa desconhecida. A lesão do endotélio (camada de célula interna dos vasos sanguíneos) é característica desta doença, o que pode estar relacionado a risco cardiovascular aumentado. Este estudo visa descobrir se a lesão do endotélio, que aumenta o risco cardiovascular, se mantém mesmo com a doença de Behçet em remissão (fora de atividade clínica). Para analisar os resultados do estudo, precisamos comparar os pacientes portadores de doença de Behçet com pessoas que não possuem esta doença, como você. Os procedimentos para este estudo serão realizados da seguinte forma: 1) Consulta médica com entrevista e anotação de dados clínicos (como pressão arterial, peso, altura e idade); 2) Ultrassonografia de uma artéria do braço a ser realizada no HUPE em dia agendado previamente; 3) Coleta de sangue para dosagem do colesterol e de exames de inflamação.

Existe um desconforto e risco mínimo para você quando se submeter à ultrassonografia do braço, pois é preciso jejum de 12 horas e, durante o exame, realizamos compressão do braço com um aparelho de medir pressão por 5 minutos.

Caso você apresente algum problema em seus exames clínicos ou laboratoriais em decorrência deste estudo, você será acompanhado pela equipe de Reumatologia do HUPE, que tomará as atitudes necessárias para ajudá-lo.

Você será esclarecido(a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para se recusar a participar, retirar seu consentimento e interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou perda de benefícios para você.

Os pesquisadores irão tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados do exame clínico, laboratorial e da ultrassonografia estarão disponíveis para você na

Reumatologia-HUPE e permanecerão confidenciais. Seu nome ou o material que indique a sua participação não será divulgado sem a sua permissão.

Participante:_____ Testemunha:_____ Pesquisador:_____

Você não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada na Reumatologia do HUPE e outra será fornecida a você. A participação no estudo não acarretará custos para você e não será disponibilizada nenhuma compensação financeira adicional.

A assinatura deste termo inclui a sua autorização para o armazenamento do seu sangue coletado neste estudo para possíveis outros projetos de pesquisa a serem realizados na instituição, onde serão observados todos os preceitos éticos e de sigilo exigidos por lei e fiscalizados pelo Conselho de Ética em Pesquisa do HUPE e/ou Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Sendo assim, afirmo que fui informado(a) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão se assim o desejar. A pesquisadora Fernanda Mendonça Rodrigues certificou-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais.

Em caso de dúvidas poderei chamar a pesquisadora Fernanda Mendonça Rodrigues ou o professor orientador Roger Abramino Levy no telefone (21) 2587-6183 ou procurar o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto, sito à Av. 28 de Setembro, 77 - térreo. Tel.: (21) 2587-6353.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Nome	Assinatura do Participante	Data
Nome	Assinatura de Testemunha	Data
Nome	Assinatura do Pesquisador	Data