

CEZAR AUGUSTO MUNIZ CALDAS

**Avaliação não-invasiva das propriedades da parede arterial em pacientes com
Doença de Behçet**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa de Ciências Médicas

Área de concentração: Processos
Imunes e Infecciosos

Orientador: Prof. Dr. Eduardo
Ferreira Borba Neto

São Paulo
2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Caldas, Cezar Augusto Muniz

Avaliação não-invasiva das propriedades da parede arterial em pacientes com
Doença de Behçet / Cezar Augusto Muniz Caldas. -- São Paulo, 2010.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências Médicas. Área de concentração: Processos Imunes e
Infecciosos.

Orientador: Eduardo Ferreira Borba Neto.

Descritores: 1.Doença de Behçet 2.Velocidade do fluxo sanguíneo

3.Endotélio/anormalidades 4.Aterosclerose

USP/FM/DBD-366/10

DEDICATÓRIA

À minha família,
pelo amor e apoio em todos os momentos

AGRADECIMENTOS

À Profa. Eloísa Bonfá, que desde os primeiros momentos da residência me incentivou a persistir em busca do meu sonho da pós-graduação. Seu apoio e orientação foram fundamentais para a realização deste projeto de vida.

Ao Dr. Célio Gonçalves, que soube ter paciência e contribuiu de maneira fundamental com sua experiência na elaboração deste trabalho.

Ao sempre presente Dr. Luiz Bortolotto, permitindo a realização deste trabalho no seu laboratório, além das diversas contribuições e orientações durante todo este longo percurso.

À minha grande amiga que conheci durante a residência, Danielle Medeiros. Sem sua ajuda e amizade nada disso seria possível.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Eduardo Borba. Sua paciência, suas orientações, sua amizade e dedicação foram o que me deram segurança para ir em frente e chegar até este momento.

Às secretárias da Reumatologia (Iná, Cláudia, Martha, Fátima e Cristina) e à Angélica (secretária da pós-graduação), todas sempre dispostas a me ajudar.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Resumo

Summary

1	Introdução	01
2	Objetivos	04
3	Métodos	06
	3.1 Pacientes	07
	3.2 Exames laboratoriais	08
	3.3 Avaliação da rigidez arterial	08
	3.3.1 Velocidade de onda de pulso (VOP)	09
	3.3.2 Ultra-sonografia da artéria carótida	10
	3.4 Análise estatística	10
4	Resultados	12
5	Discussão	20
6	Conclusões	24
7	Anexos	26
	7.1 Anexo 1 – Protocolo de coleta de dados do ambulatório	27
	7.2 Anexo 2 – <i>Behçet's Disease Current Activity Form (BDCAF)</i>	28
	7.3 Anexo 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	31
8	Referências	35

Apêndice

RESUMO

Caldas CAM. Avaliação não-invasiva das propriedades da parede arterial em pacientes com Doença de Behçet [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 43p.

INTRODUÇÃO: O envolvimento vascular tem sido reconhecido como uma importante causa de morbidade e mortalidade na Doença de Behçet (DB), mas a importância de métodos não-invasivos em identificar lesões vasculares precoces ainda não foi bem estabelecida. **OBJETIVO:** Avaliar as propriedades estruturais e funcionais dos vasos na DB utilizando a medida da velocidade de onda de pulso (VOP) carótido-femoral e a avaliação de carótida pelo *echo-tracking system*. **MÉTODOS:** Pacientes com DB sem fatores de risco cardiovasculares tradicionais (hipertensão, diabetes, tabagismo e obesidade) foram selecionados consecutivamente. Todos os pacientes com DB realizaram aferição de VOP e ultrassom de carótida. Pacientes com DB foram divididos de acordo com a presença ou não de envolvimento sistêmico (vascular e/ou ocular e/ou sistema nervoso central) e vascular. Controles saudáveis, pareados para sexo e idade, com os mesmos critérios de exclusão foram selecionados. **RESULTADOS:** Os vinte e três pacientes com DB (11 homens, média de idade de $35,0 \pm 7,6$ anos), tiveram níveis significativamente maiores de VOP, comparados ao grupo controle ($8,4 \pm 1,1$ vs. $7,5 \pm 1,4$ m/s, $p=0,017$). A espessura íntima-média ($594,8 \pm 138,6$ vs. $561,0 \pm 134,2$ μm , $p=0,371$), o diâmetro diastólico ($6383,7 \pm 960,4$ vs. $6447,6 \pm 1159,7$ μm , $p=0,840$), a distensão ($401,9 \pm 117,7$ vs. $337,9 \pm 175,3$ μm , $p=0,225$) e a distensão relativa ($6,2 \pm 2,8$ vs. $5,4 \pm 2,4$ μm ,

$p=0,293$) da artéria carótida foram semelhantes entre os grupos. O grupo com doença sistêmica teve níveis significativamente maiores de VOP ($8,7\pm 1,2$ vs. $7,8\pm 0,7$ m/s, $p=0,036$) comparado àqueles com manifestação exclusivamente mucocutânea. Pacientes com DB e acometimento vascular tiveram os parâmetros de VOP e *echo-tracking* similares aos pacientes sem acometimento vascular, mas apresentaram níveis maiores de colesterol total e LDL ($p=0,019$ e $p=0,012$, respectivamente). Uma análise de regressão linear multivariada identificou o nível de triglicerídeos como o mais importante fator associado ao aumento dos níveis de VOP ($p=0,001$) na DB.

CONCLUSÕES: A VOP é mais útil do que o ultra-som de carótida para detectar dano vascular em pacientes com DB e enfatizamos o papel da própria doença em promover essas alterações. Os achados reforçam a necessidade de um controle rigoroso de todos os fatores de risco cardiovasculares na DB, particularmente lipoproteínas.

Descritores: Doença de Behçet, Velocidade do fluxo sanguíneo, Endotélio/anormalidades, Aterosclerose

SUMMARY

Caldas CAM. Non-invasive evaluation of arterial wall properties in patients with Behçet's Disease [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2010. 43p.

INTRODUCTION: Vascular involvement has been recognized as an important cause of morbidity and mortality in Behçet's disease (BD) but the role of noninvasive methods in identify early vascular lesions is not established. **OBJECTIVE:** To evaluate structural and functional properties of vessels in BD using carotid-femoral pulse wave velocity (PWV) and echo-tracking system. **METHODS:** BD patients without traditional cardiovascular risk factors (hypertension, diabetes, smoking, and obesity) were consecutively selected. All BD patients performed PWV and carotid ultrasound. BD patients were divided according to the presence or not of systemic (vascular and/or ocular and/or central nervous system involvement) and vascular involvement. Healthy controls age- and sex-matched with the same exclusion criteria were selected. **RESULTS:** The twenty-three BD patients (11 male, mean age 35.0 ± 7.6 years), had a significantly higher PWV levels compared to control group (8.4 ± 1.1 vs. 7.5 ± 1.4 m/s, $p=0.017$). Intima-media thickness (594.8 ± 138.6 vs. 561.0 ± 134.2 μm , $p=0.371$), diastolic diameter (6383.7 ± 960.4 vs. 6447.6 ± 1159.7 μm , $p=0.840$), distension (401.9 ± 117.7 vs. 337.9 ± 175.3 μm , $p=0.225$), and relative distension (6.2 ± 2.8 vs. 5.4 ± 2.4 μm , $p=0.293$) were similar in both groups. Multivariate linear regression analysis identified triglycerides as the most important factor in increasing PWV levels ($p=0.001$) in BD. Systemic disease group had

significant higher levels of PWV (8.7 ± 1.2 vs. 7.8 ± 0.7 m/s, $p=0.036$) compared to those with exclusive mucocutaneous manifestations. BD patients with vascular involvement had similar PWV and echo-tracking parameters compared to those without, but had higher total and LDL cholesterol levels ($p=0.019$ and $p=0.012$, respectively). CONCLUSIONS: PWV is more useful than carotid ultrasound in detecting structural and functional vascular damage in BD and emphasize the role of the disease itself in promoting these alterations. Our findings also reinforce the need of a rigorous control of all risk factors in BD, particularly lipoproteins.

Descriptors: Behçet's disease, Blood flow velocity, Endothelium/abnormalities, Atherosclerosis

1. INTRODUÇÃO

A Doença de Behçet (DB) é uma vasculite sistêmica, crônica, recorrente, de etiologia desconhecida, caracterizada principalmente por lesões mucocutâneas, além de envolvimento ocular, articular, neurológico e vascular.¹ É uma doença rara, com distribuição muito variável, mais prevalente na Turquia (370 pacientes por 100.000 habitantes) e sendo 150 vezes menos prevalente nos Estados Unidos.² A DB afeta vasos sanguíneos de praticamente todos os tipos e calibres³, e cerca de 20 a 30% desses pacientes desenvolverão lesões de grandes vasos, sejam arteriais e/ou venosas.⁴⁻⁶ Além disso, vasculite de pequenos vasos parece ocorrer com grande frequência, sendo considerada base patológica de manifestações sistêmicas.⁵

O acometimento vascular tem sido reconhecido como uma importante causa de morbidade e mortalidade em pacientes com DB.⁷⁻⁹ Lesões venosas são detectadas em 7 a 37% dos pacientes com DB e lesões arteriais em 1,5 a 3%^{4,6,10}, sendo que as complicações vasculares mais relevantes são devido a tromboembolismo, aneurismas e oclusões.^{6,11} Embora os mecanismos patológicos do acometimento vascular na DB estejam sob investigação, sabe-se que a disfunção da célula endotelial tem um importante papel no desenvolvimento destas lesões¹²⁻¹⁵ e em associação com o processo inflamatório da DB, poderia causar alterações estruturais e funcionais nos vasos.

Apesar disso, até agora não existe nenhum marcador definitivo para determinar o risco de desenvolvimento de lesões vasculares.¹⁶ Métodos invasivos e não-invasivos têm sido utilizados para avaliar a rigidez arterial¹⁷, mas os últimos são de maior interesse, já que a punção vascular na DB poderia iniciar ou agravar tromboes e até mesmo promover a formação de aneurismas.^{11,18-20} A Velocidade de Onda de

Pulso (VOP) e imagens ultra-sonográficas quantitativas em modo-B são métodos não-invasivos úteis para avaliar as propriedades da parede arterial.^{21,22}

A determinação da VOP é um método sensível para determinar a rigidez arterial, a qual é inversamente relacionada a elasticidade da parede arterial.^{17,21} Um aumento da VOP aórtica é associado com maior risco cardiovascular e para doença aterosclerótica em hipertensos, renais crônicos e diabéticos.^{17,23,24} Na DB, este tema ainda está sob debate, já que Kürüm T et al.²¹ não encontraram diferença entre os parâmetros de VOP em relação a controles saudáveis, mas Chang K et al.²⁵ demonstraram VOP significativamente maior na DB do que em controles. Por outro lado, o *echo-tracking system* é um dispositivo ultra-sonográfico de alta resolução para estudo vascular que define propriedades estruturais vasculares como a espessura íntima-média (EIM), além de outras medidas como o diâmetro interno na diástole e alterações pulsáteis do diâmetro arterial, de forma mais acurada do que com outros métodos.²⁶ Estudos anteriores com ultra-som em DB sugeriram maior EIM do que em controles^{3,22,27,28}, o que não foi confirmado por outros pesquisadores.^{12,29,30}

Considerando-se a necessidade de tentar estabelecer métodos seguros e confiáveis para a avaliação vascular nos pacientes com DB, submetemos os pacientes a avaliação vascular não-invasiva e correlacionamos com parâmetros do perfil lipídico e de atividade/gravidade da doença.

2. OBJETIVOS

Avaliar simultaneamente as propriedades estruturais e funcionais dos vasos na DB através da VOP carótido-femoral e *echo-tracking system*, além de definir os principais fatores de risco que influenciam estas propriedades.

3. MÉTODOS

3.1. Pacientes

Vinte e três pacientes com Doença de Behçet, em acompanhamento regular no ambulatório de reumatologia da Universidade de São Paulo, foram consecutivamente selecionados para este estudo transversal, tipo caso-controle. Todos os pacientes preenchiam os critérios do *International Study Group*.³¹

Os critérios de exclusão foram: idade > 45 anos; hipertensão arterial (definida como pressão arterial > 140/90 mmHg); diabetes mellitus e/ou glicemia de jejum \geq 126mg/dl; fibrilação atrial; valvulopatia cardíaca; doença hepática, tireoidiana ou renal (creatinina > 1,5mg/dl); índice de massa corpórea (IMC) > 30 kg/m²; anemia (hematócrito < 35%); gravidez ou menopausa; tabagismo; uso de estrógeno, progesterona e drogas redutoras dos níveis lipídicos. A atividade da doença foi avaliada pelo *Behçet's Disease Current Activity Form* (BDCAF)^{32,33} utilizando um questionário previamente validado para a população brasileira³⁴, além da velocidade de hemossedimentação (VHS) e níveis de proteína C reativa (PCR). Os pacientes com DB foram subdivididos de acordo com a gravidade da doença, em um grupo com doença sistêmica (acometimento vascular e/ou ocular e/ou de sistema nervoso central) e um grupo com acometimento exclusivamente mucocutâneo. Além disso, os pacientes com DB também foram divididos pela ocorrência ou não de envolvimento vascular (trombose, estenose e aneurismas). Vinte e três indivíduos saudáveis, pareados para sexo e idade, com os mesmos critérios de exclusão, também foram selecionados como grupo controle.

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de

Medicina da Universidade de São Paulo e consentimento informado foi obtido de todos os participantes.

3.2. Exames laboratoriais

As determinações laboratoriais foram realizadas no Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e no Laboratório de Investigação Médica (LIM) – 17 da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. A coleta de sangue foi realizada em todos os participantes do estudo após jejum de 12 horas, no mesmo dia da avaliação da rigidez arterial. Foram determinados os níveis de colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (HDL) e triglicerídeos (TG) por espectrofotometria em um aparelho Modular Hitachi (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL) foram estimados pela equação: $CT = HDL + TG/5 + LDL$.³⁵ Anticorpos anti-cardiolipina IgM e IgG foram determinados por ensaio imunoenzimático (ELISA).

3.3. Avaliação da rigidez arterial

Os pacientes e controles foram orientados a não ingerir bebidas contendo cafeína, álcool ou qualquer estimulante, ou realizar atividades físicas no dia de aplicação do protocolo, para evitar influências de curto prazo nos exames, como previamente recomendado na literatura.³⁶ Peso e altura foram aferidos no início do

protocolo e os sujeitos mantidos confortavelmente em repouso na posição supina por 15 minutos, numa sala climatizada com temperatura estável de $22 \pm 2^{\circ}$ C.

3.3.1. Velocidade de onda de pulso (VOP)

Após aferir a frequência cardíaca e a pressão arterial, a VOP carótido-femoral foi determinada em todos os participantes pelo mesmo pesquisador (LAB), cego para os diagnósticos, utilizando o Complior® (Colson, Paris, France), um dispositivo automático que permite o registro contínuo de ondas de pulso e o cálculo automático da VOP.³⁷ As ondas de pulso foram registradas de forma não-invasiva na artéria carótida comum e na artéria femoral utilizando transdutores de pressão TY-306 (Fukuda, Tokyo, Japan). As ondas de pulso foram digitalizadas durante a aquisição e armazenadas em um *buffer* de memória. Um sistema de pré-processamento analisa automaticamente os ganhos de cada onda e ajusta-os para que haja equivalência de ambos os sinais. Detalhes deste procedimento foram publicados anteriormente.³⁷ Quando o operador observa ondas de pulso de qualidade suficiente na tela do computador, a aquisição pode ser interrompida e então calculado o tempo transcorrido entre o registro de cada onda. Este procedimento foi repetido em pelo menos dez diferentes ciclos cardíacos e a média dos valores utilizada para a análise final. A distância percorrida pela onda de pulso (D) foi medida sobre a superfície corporal entre os dois pontos de aquisição das ondas, enquanto que o tempo transcorrido entre as duas ondas de pulso (t) foi calculado automaticamente pelo Complior®, permitindo o cálculo da VOP pela fórmula $VOP=D/t$. A validação e a reprodutibilidade deste método foram descritas anteriormente na literatura, com um

coeficiente de repetibilidade intra-observador de 0,935 e um coeficiente de reprodutibilidade inter-observador de 0,890.³⁷

3.3.2. Ultra-sonografia da artéria carótida

As propriedades da parede vascular da artéria carótida foram determinadas em todos os participantes pelo mesmo pesquisador (LAB), cego para os diagnósticos, através do *echo-tracking system* (Wall-Track System; Neurodata, Maastricht, The Netherlands), um ultra-som pulsado baseado na análise de sinais de radiofrequência, como previamente descrito, validado e utilizado em estudos clínicos.³⁸⁻⁴¹ A acurácia do método é de 30µm para as medidas do diâmetro diastólico e < 1µm para variações pulsáteis do diâmetro arterial (ou seja, para as diferenças entre os diâmetros sistólico e diastólico). As medidas foram realizadas na artéria carótida comum direita, dois centímetros abaixo da bifurcação, na parede posterior e distante de placa aterosclerótica, se presente. Os valores médios da espessura íntima-média (EIM), diâmetro diastólico arterial (Diam), distensão [Dist, definida como a diferença entre o diâmetro sistólico e diastólico (Dist=SD-DD)] e a distensão relativa (DistRel(%)=(SD-DD)/DD) foram utilizados para as análises.

3.4. Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o *Package for Social Sciences Software* (SPSS for Windows, Version 13.0). Os resultados serão apresentados como média ± desvio-padrão (DP). Os dados foram analisados pelo teste t de *Student* ou

Mann-Whitney para avaliar as diferenças entre dois grupos. Comparações entre proporções foram calculadas pelo teste exato de *Fisher*. O coeficiente de correlação de *Pearson* ou o coeficiente de correlação de *Spearman* foram utilizados para avaliar correlações entre dois parâmetros. Um modelo de regressão multivariada *stepwise* foi utilizado para determinar a variável independente, considerando todos os fatores com $p < 0,01$. O nível de significância estatística adotado foi $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

De um total de 119 pacientes com DB em seguimento regularmente no ambulatório de reumatologia da Universidade de São Paulo, 23 (19,3%) foram selecionados para este estudo, com uma média de tempo de doença de $8,9 \pm 5,6$ anos. As manifestações clínicas do grupo de pacientes com Doença de Behçet são apresentadas na Tabela 1. Dos sete (30,4%) pacientes com envolvimento vascular, um apresentava lesão arterial, quatro lesões venosas e dois ambos os acometimentos, arteriais e venosos. As lesões artérias incluíram aneurisma do arco aórtico, da mesentérica e da carótida comum direita, além de pseudoaneurisma da aorta abdominal e estenose da subclávia esquerda. Trombose venosa profunda (TVP) de membros inferiores foi diagnosticada em quatro pacientes, trombose de seio venoso cerebral em dois.

Tabela 1 - Características clínicas dos pacientes com Doença de Behçet

Manifestação Clínica	Doença de Behçet (n=23)
Úlcera oral (%)	23 (100)
Úlcera genital (%)	19 (82,6)
Lesão papulopustulosa (%)	14 (60,9)
Artrite (%)	10 (43,5)
Lesão ocular ¹ (%)	10 (43,5)
Eritema nodoso (%)	8 (34,8)
Lesão vascular (%)	7 (30,4)
Lesão de Sistema Nervoso Central (%)	3 (13,0)

Os valores são expressos em número absoluto e percentagem

¹ Uveíte ou vasculite retiniana

No momento da avaliação, a mediana do escore do BDCAF foi 2,0 (0,0-19,0), a média da VHS foi $12,7 \pm 12,6$ mm/h e da PCR foi de $7,5 \pm 12,2$ mg/dl. Vinte pacientes com DB estavam utilizando colchicina (86,9%) e nove prednisona (39,1%),

com dose média de $8,6 \pm 16,1$ mg/dia e dose cumulativa de $22,9 \pm 21,8$ g. A Figura 1 representa as medicações que os pacientes com Doença de Behçet estavam fazendo uso no momento da avaliação.

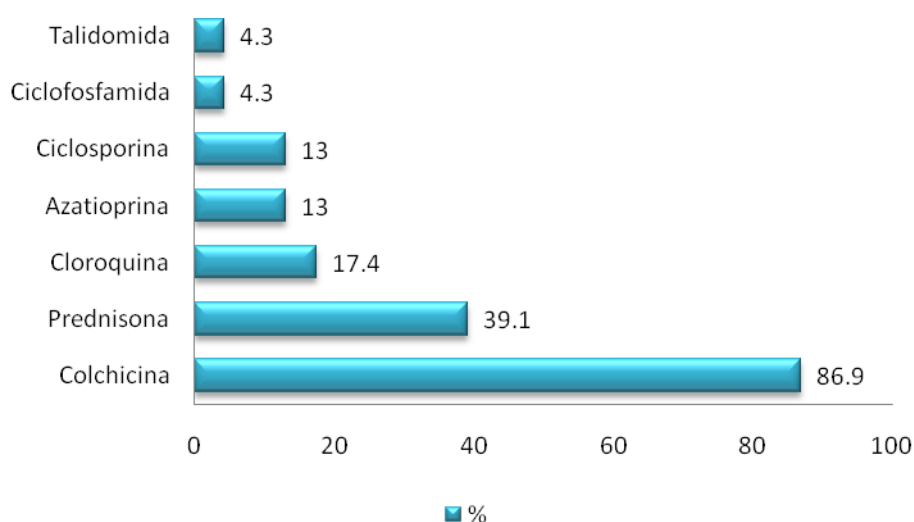


Figura 1 – Medicações utilizadas pelos pacientes com doença de Behçet no momento da avaliação

Dados demográficos e laboratoriais dos pacientes e grupo controle são apresentados na Tabela 2. Idade, sexo e IMC foram semelhantes nos grupos com DB e nos controles, assim como a pressão arterial e a frequência cardíaca. Os níveis da VOP foram estatisticamente maiores no grupo com DB do que no grupo controle ($8,4 \pm 1,1$ vs. $7,5 \pm 1,4$ m/s, $p=0,017$) (Tabela 3). Os parâmetros da artéria carótida obtidos pelo *echo-tracking* não foram diferentes entre os grupos (Tabela 3). Com relação ao perfil lipídico, os níveis de LDL foram significativamente menores (97 ± 28 vs. 116 ± 29 mg/dl, $p=0,033$) e os níveis de HDL maiores (59 ± 21 vs. 46 ± 12 mg/dl, $p=0,018$) comparados ao grupo controle (Tabela 2). Além disso, não houve nenhum paciente com anticorpos anti-cardiolipinas positivos em ambos os grupos estudados.

Tabela 2 – Características demográficas e laboratoriais dos pacientes com Doença de Behçet e Controles

	Doença de Behçet (n=23)	Controle (n=23)	<i>p</i>
Sexo (Masculino / Feminino)	11 / 12	11 / 12	1,000
Idade (anos)	35,0 ± 7,6	35,4 ± 6,0	0,816
IMC (kg/m ²)	24,9 ± 3,7	25,3 ± 4,6	0,736
PA sistólica (mmHg)	120,3 ± 18,0	118,4 ± 22,9	0,761
PA diastólica (mmHg)	75,4 ± 11,3	77,6 ± 12,3	0,522
PA média (mmHg)	90,3 ± 12,8	91,2 ± 15,2	0,836
Frequência Cardíaca (bpm)	72,6 ± 12,4	70,3 ± 9,6	0,472
Colesterol Total (mg/dl)	176 ± 39	182 ± 32	0,559
LDL (mg/dl)	97 ± 28	116 ± 29	0,033
HDL (mg/dl)	59 ± 21	46 ± 12	0,018
Triglicerídeos (MG/dl)	105 ± 70	97 ± 60	0,731

Os valores são expressos em média ± desvio-padrão
 IMC: Índice de Massa Corpórea; PA: Pressão Arterial

Tabela 3 – VOP e *echo-tracking* nos grupos com Doença de Behçet e Controle

	Doença de Behçet (n=23)	Controle (n=23)	<i>p</i>
Velocidade de Onda de Pulso (m/s)	8,4 ± 1,1	7,5 ± 1,4	0,017
Espessura Íntima-Média (µm)	594,8 ± 138,6	561,0 ± 134,2	0,371
Diâmetro (µm)	6383,7 ± 960,4	6447,6 ± 1159,7	0,840
Distensão (µm)	401,9 ± 177,7	337,9 ± 175,3	0,225
Distensão Relativa (%)	6,2 ± 2,8	5,4 ± 2,4	0,293

Os valores são expressos em média ± desvio-padrão

O grupo de pacientes com Behçet e doença sistêmica foi semelhante ao grupo com doença mucocutânea em relação à idade e duração da doença (Tabela 4). O grupo de pacientes com Behçet e doença sistêmica apresentou níveis maiores de

VOP ($8,7 \pm 1,2$ vs. $7,8 \pm 0,7$ m/s, $p=0,036$) comparados aos com manifestações exclusivamente mucocutâneas (Tabela 4). Por outro lado, ambos os grupos foram comparáveis em relação a todos os parâmetros obtidos pelo *echo-tracking*, incluindo a EIM ($p>0,05$) (Tabela 4). O grupo com DB e manifestações sistêmicas teve níveis significativamente maiores de colesterol total (188 ± 41 vs. 152 ± 22 mg/dl, $p=0,013$), LDL(106 ± 28 vs. 80 ± 18 mg/dl, $p=0,017$) e triglicerídeos (132 ± 73 vs. 55 ± 18 mg/dl, $p=0,001$) (Tabela 4). Os pacientes com doença sistêmica utilizavam maior dose de prednisona no momento da avaliação ($11,6 \pm 18,9$ vs. $3,1 \pm 7,03$ mg/dia, $p=0,017$), porém não houve diferença em relação ao tempo de uso de corticóide ($52,4 \pm 38,1$ vs. $25,0 \pm 24,9$ meses, $p=0,139$) ou a dose acumulada de prednisona ($29,7 \pm 23,2$ vs. $10,1 \pm 11,2$ g, $p=0,124$).

Tabela 4 – Comparação entre pacientes com Doença de Behçet (DB) com envolvimento sistêmico e pacientes com manifestações exclusivamente mucocutâneas

	DB Sistêmica (n=15)	DB Mucocutânea (n=8)	<i>p</i>
Sexo feminino n (%)	5 (33,3)	7 (87,5)	0,027
Idade (anos)	37,2 ± 5,5	30,7 ± 9,5	0,107
Duração da doença (anos)	10,1 ± 6,1	6,6 ± 4,0	0,114
IMC (kg/m ²)	26,1 ± 2,9	22,5 ± 4,1	0,050
PA Sistólica (mmHg)	124,8 ± 19,1	111,8 ± 13,0	0,070
PA Diastólica (mmHg)	79,5 ± 10,6	67,7 ± 8,7	0,011
Frequência cardíaca (bpm)	73,9 ± 14,6	70,3 ± 7,1	0,443
Colesterol Total (mg/dl)	188 ± 41	152 ± 22	0,013
LDL (mg/dl)	106 ± 28	80 ± 18	0,017
HDL (mg/dl)	58 ± 25	60 ± 13	0,740
Triglicerídeos (mg/dl)	132 ± 73	55 ± 18	0,001
Velocidade de onda de pulso (m/s)	8,7 ± 1,2	7,8 ± 0,7	0,036
Espessura íntima-média (µm)	626,8 ± 134,1	534,9 ± 134,5	0,140
Diâmetro (µm)	6618,5 ± 1016,1	5943,6 ± 703,6	0,077
Distensão (µm)	384,2 ± 162,2	435,1 ± 211,4	0,564
Distensão Relativa (%)	5,5 ± 1,9	7,6 ± 3,7	0,181

Os valores são expressos em média ± desvio-padrão
IMC: Índice de Massa Corpórea; PA: Pressão Arterial

Por outro lado, os valores aparentemente maiores de VOP ($8,9 \pm 1,0$ vs. $8,2 \pm 1,1$ m/s, $p=0,176$) e EIM ($652,9 \pm 176,0$ vs. $569,4 \pm 116,2$ µm, $p=0,202$) nos pacientes com DB e acometimento vascular ($n=7$) não alcançaram diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo sem complicações vasculares ($n=15$) (Tabela 5). Também não houve diferença com relação à dose de prednisona utilizada no momento da avaliação ($17,1 \pm 23,6$ vs. $5,0 \pm 10,6$ mg/dia, $p=0,233$), o tempo do seu uso ($54,4 \pm 41,0$ vs. $37,8 \pm 33,8$ meses, $p=0,369$) e a dose acumulada de prednisona ($33,5 \pm 18,9$ vs. $18,3 \pm 21,8$ g, $p=0,114$). Contudo, os pacientes com

DB e acometimento vascular tiveram níveis maiores de colesterol total (210 ± 41 vs. 160 ± 29 mg/dl, $p=0,019$) e LDL (121 ± 26 vs. 86 ± 21 mg/dl, $p=0,012$), mas não de HDL (65 ± 29 vs. 56 ± 17 mg/dl, $p=0,398$) e triglicerídeos (115 ± 51 vs. 101 ± 78 mg/dl, $p=0,354$) (Tabela 5).

Tabela 5 – Comparação entre pacientes com Doença de Behçet com e sem envolvimento vascular

	Doença de Behçet Vascular (+) (n=7)	Doença de Behçet Vascular (-) (n=16)	<i>P</i>
Sexo feminino n (%)	3 (42,8)	9 (56,2)	0,444
Idade (anos)	$37,1 \pm 5,5$	$34,0 \pm 8,4$	0,314
IMC (kg/m^2)	$27,3 \pm 2,0$	$23,8 \pm 3,8$	0,011
PA sistólica (mmHg)	$131,4 \pm 14,7$	$115,5 \pm 17,6$	0,042
PA diastólica (mmHg)	$82,4 \pm 8,6$	$72,3 \pm 11,2$	0,034
PA média (mmHg)	$98,7 \pm 9,4$	$86,6 \pm 12,6$	0,024
Frequência Cardíaca (bpm)	$79,7 \pm 16,5$	$69,6 \pm 9,2$	0,171
Velocidade de onda de pulso (m/s)	$8,9 \pm 1,0$	$8,2 \pm 1,1$	0,176
Espessura íntima-média (μm)	$652,9 \pm 176,0$	$569,4 \pm 116,2$	0,202
Diâmetro (μm)	$6745,7 \pm 1406,5$	$6225,4 \pm 688,3$	0,382
Distensão (μm)	$319,9 \pm 125,2$	$437,8 \pm 188,5$	0,095
Distensão Relativa (%)	$4,9 \pm 1,9$	$6,8 \pm 3,0$	0,082
Colesterol Total (mg/dl)	210 ± 41	160 ± 29	0,019
LDL (mg/dl)	121 ± 26	86 ± 21	0,012
HDL (mg/dl)	65 ± 29	56 ± 17	0,398
Triglicerídeos (mg/dl)	115 ± 51	101 ± 78	0,354

Os valores são expressos em média \pm desvio-padrão
IMC: Índice de Massa Corpórea; PA: Pressão Arterial

As análises bivariadas no grupo de pacientes com DB demonstraram correlação significativa entre a VOP e pressão arterial sistólica ($r=0,505$, $p=0,007$), diastólica ($r=0,497$, $p=0,008$), IMC ($r=0,469$, $p=0,012$), colesterol total ($r=0,472$, $p=0,011$) e triglicerídeos ($r=0,614$, $p=0,001$). Ao utilizar a análise de regressão linear multivariada, o nível de triglicerídeos foi o único fator independente associado aos níveis de VOP ($F=12,731$, $p=0,002$), sendo que 37,7% do nível de VOP são explicados pelo níveis de triglicerídeos ($r^2=0,377$).

5. DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo que demonstrou rigidez vascular em pacientes com DB através da VOP carótido-femoral, especialmente naqueles com acometimento sistêmico da doença, mesmo na ausência de fatores de risco tradicionais. Nossos dados também reforçam a vantagem da VOP como um método não-invasivo para detectar dano vascular na DB.

Para chegar a estas conclusões, os principais fatores que aumentam o risco de aterosclerose foram excluídos. A idade dos pacientes com DB foi limitada a 45 anos, já que o processo de envelhecimento é relacionado a rigidez arterial.^{17,42} Da mesma maneira, é bem conhecido que a hipertensão arterial também afeta a parede vascular e aumenta a VOP.^{17,23,24} Além disso, foram excluídos outros fatores de risco tradicionais, como o diabetes, obesidade, menopausa e tabagismo, evitando a influência sobre as propriedades vasculares.^{17,23,24} Da mesma forma, excluímos pacientes que faziam uso de estatinas, visto que modificariam o perfil lipídico dos pacientes, o que não foi considerado em estudos anteriores.^{12,22,25,27,29,30}

A avaliação vascular não-invasiva foi realizada pelo *echo-tracking system*, um método validado para estudar a artéria carótida^{26,38-41,43,44}, e também pela avaliação da VOP carótido-femoral, a qual determina a rigidez aórtica, sendo considerada atualmente o padrão-ouro para esta avaliação³⁶, tendo sido também validada previamente.^{26,37,43,44}

No presente estudo, a DB foi associada ao aumento da rigidez na aorta, visto que uma maior VOP foi detectada em relação aos controles. De maneira interessante, esta alteração vascular foi observada na DB mesmo na presença de um perfil lipídico protetor (baixos níveis de LDL e altos de HDL). Em um estudo prévio que avaliou a distensibilidade arterial pela VOP carótido-femoral, Kürüm T et al.²¹ não foram

capazes de demonstrar qualquer diferença em pacientes com DB, comparados aos controles, provavelmente devido o pequeno tamanho da amostra e ao menor tempo de duração da doença. Por outro lado, uma VOP maior foi encontrada em outros segmentos arteriais (cardíaco-femoral, cardíaco-carotídeo, cardíaco-braquial e tornozelo-femoral) em pacientes com DB, porém a porção carótido-femoral não foi avaliada nesta ocasião.²⁵ Uma vez que os fatores de risco tradicionais para doença cardiovascular não influenciaram a rigidez aórtica no nosso estudo, o papel da própria DB e sua gravidade devem ser considerados, já que uma forte associação com o acometimento sistêmico foi demonstrada.

A VOP é considerada um método não-invasivo útil para avaliar o dano vascular em doenças auto-imunes. De fato, altos níveis de VOP carótido-femoral também foram observados em outras doenças inflamatórias como a artrite reumatóide e o lúpus eritematoso sistêmico^{45,46}, além da arterite de Takayasu, na qual há um acometimento aórtico mais importante.⁴⁷ Seria esperado que manifestações vasculares prévias em pacientes com DB determinassem incremento na VOP, mas nossos dados não confirmaram esta hipótese, provavelmente devido o pequeno número de pacientes neste grupo.

Nestas doenças inflamatórias, o endotélio é um importante regulador da rigidez arterial^{17,48} pela liberação de substâncias como o óxido nítrico (NO), que é o principal responsável pela manutenção do balanço homeostático vascular através de propriedades antitrombóticas, anticoagulantes, fibrinolíticas, antiinflamatórias e anti-aterogênicas.^{13,49} Além disso, evidências recentes têm associado o óxido nítrico (NO) a regulação funcional da rigidez em artérias de grande calibre.⁴⁸ Mais ainda, a

disfunção endotelial é reconhecida na DB devido a piora da vasodilatação dependente de endotélio.^{50,51}

No nosso estudo, a EIM foi semelhante entre a DB e os controles, como previamente documentado em alguns estudos.^{12,29} Por outro lado, em outros estudos, a avaliação ultra-sonográfica da artéria carótida mostrou maior EIM na DB^{3,22,27,28,52}, provavelmente devido a presença de fatores de risco cardiovasculares.

Estes achados reforçam a grande vantagem deste trabalho ao utilizar ambas as metodologias para avaliar as propriedades arteriais e sugere que alteração da VOP aórtica é detectada mesmo naqueles pacientes com ultra-som de carótida normal. Este fato pode ser atribuído a maior frequência de acometimento aórtico do que carotídeo, observada nos pacientes com DB.^{4,5,53}

O papel das dislipoproteinemias no desenvolvimento de lesões vasculares na DB deve ser considerado. De fato, dislipidemias não foram excluídas neste estudo já que foi sugerido que a própria DB e sua atividade podem promover alterações no perfil lipídico.⁵⁴⁻⁵⁶ Por outro lado, excluímos deste estudo o uso de estatinas, uma vez que poderiam interferir tanto no perfil lipídico como na ocorrência de lesão vascular.⁵⁷ Recentemente, lesões vasculares foram relacionadas a hipertrigliceridemia numa coorte de 107 pacientes com DB.⁵⁸ Lipoproteínas ricas em triglicérides são atualmente reconhecidas como um fator de risco independente para eventos arteriais e venosos na população geral^{57,59-64}, sendo associadas com um aumento de duas vezes no risco de trombose venosa.^{60,64} Curiosamente, nosso estudo também detectou que os níveis de triglicérides eram o fator mais importante para o aumento da VOP em pacientes do DB.

6. CONCLUSÕES

A avaliação estrutural e funcional dos vasos realizada no presente estudo demonstrou que a VOP carótido-femoral é um método não-invasivo mais útil do que o ultra-som de carótida para detectar o dano vascular na DB. Nossos dados identificaram a própria doença e a sua gravidade como importantes fatores contribuintes no desenvolvimento desses danos vasculares e reforça a necessidade de um controle adequado de todos os fatores de risco cardiovasculares na DB, particularmente dos níveis de lipoproteínas.

7. ANEXOS

7.1. Anexo 1 – Protocolo de coleta dos dados do ambulatório

Ficha de Investigação

Data: ___/___/___

 Caso / Evento vascular () SIM () NÃO
 Controle

Número: _____

Reg. HC: _____

Iniciais: _____

Sexo: Fem () Masc

Idade: _____ anos

Tempo de início da doença: _____ () anos () meses

Manifestações:

Vascular NÃO; () SIM _____

Outras: _____

Tratamento:

Corticóide: Dose atual: _____ mg/dia () > 0,5mg/kg () < 0,5mg/kg Dose acumulada: _____ mg em _____ () meses

Imunossupressor atual ou nos últimos 3 meses: _____

Outras drogas: _____

Uso de anticoagulante varfarina: NÃO () SIMSedentarismo: SIM (atividade física < 30' 3x/sem) () NÃOPeso _____ kg Altura _____ m IMC _____ kg/m²

FC _____ bpm PA: _____ x _____ mmHg

BDCAF: Atividade () Remissão (≤ 1)

Critérios de exclusão:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> < 20 anos | <input type="checkbox"/> Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl |
| <input type="checkbox"/> > 45 anos | <input type="checkbox"/> Colesterol total > 200mg/dl |
| <input type="checkbox"/> Uso de hipolipemiantes ou estrógenos | <input type="checkbox"/> AST e/ou ALT > 2x normal |
| <input type="checkbox"/> HAS sem controle adequado | <input type="checkbox"/> Creatinina 1,5mg/dl |
| () FA ou Valvulopatia cardíaca | <input type="checkbox"/> Tabagismo atual ou no último ano |
| () Ht < 35% | <input type="checkbox"/> Menopausa e/ou gestação |
| () IMC > 30 kg/m ² | <input type="checkbox"/> Asma / Bronquiectasia / DII |
| <input type="checkbox"/> Diabetes Mellitus | |

Laboratório:

Hb: g/dl	Ht: %	Creat: mg/dl	AST: mg/dl	ALT: mg/dl
VHS: mm/h	PCR: mg/dl	Glicemia: mg/dl	ACL IgG:	ACL IgM:
Coolest T: mg/dl	HDL: mg/dl	LDL: mg/dl	VLDL: mg/dl	Tg: mg/dl
Lp(a):	TSH:	T4 _L :		

7.2. Anexo 2 - Behçet's Disease Current Activity Form (BDCAF)

Escala de bem-estar nas últimas 4 semanas (Paciente deve marcar o rosto escolhido)



Ótimo - Muito bem - Bem - Médio - Ruim - Muito Ruim - Péssimo

Escala de bem-estar hoje (Paciente deve marcar o rosto escolhido)



Ótimo - Muito bem - Bem - Médio - Ruim - Muito Ruim - Péssimo

DADOS CLINICOS	ATIVIDADE	(faça as questões do item 2)
Fadiga ("cansaço fora do normal")	0 1 2 3 4	
Cefaléia ("dor de cabeça")	0 1 2 3 4	
Úlceras orais ("boca")	0 1 2 3 4	
Úlceras genitais ("região pênis/vagina")	0 1 2 3 4	
Lesões cutâneas ("da pele")	•Eritema nodoso ou tromboflebite superficial; •Pústulas	0 1 2 3 4
Articulares ("juntas")	•Artralgia ("dor") •Artrite ("inchaço quente")	0 1 2 3 4 0 1 2 3 4
Gastrointestinal	• Náuseas, vômitos ou dor abdominal; •Diarréia com sangue	0 1 2 3 4 0 1 2 3 4
Ocular	Ha atividade ocular? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não (faça as questões do item 3)	
	Índice de Oculopatia do Behçet (0) (1) (2) (3) (preenchido por oftalmologista)	

SNC Ha 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 Ha 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: **impressão do médico**



Ótimo - Muito bem - Bem - Médio - Ruim - Muito Ruim - Péssimo

INSTRUÇÕES

Sistema de pontuação do Formulário de Atividade

Toda a pontuação depende dos sintomas presentes nas últimas 4 semanas. Apenas os dados clínicos que o médico julga serem devidos a 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 varies 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, cefaléia, úlceras orais e genitais, lesões cutâneas, sintomas articulares e sintomas gastrintestinais 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.....?"
- | | | |
|---|---------------------------|-----------------------|
| 0 | sem o sintoma | |
| 1 | sintoma durante 1 semana | (1-7 dias no total) |
| 2 | sintoma durante 2 semanas | (8-14 dias no total) |
| 3 | sintoma durante 3 semanas | (15-21 dias no total) |
| 4 | sintoma durante 4 semanas | (22-28 dias no total) |
- (3) Comprometimento ocular
 Atividade ocular pode estar presente se algum dos seguintes sintomas esta 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 (), vista borrada ou reduzida ()?"
 Se qualquer um deste sintomas esteve presente, ou se você acha que pode haver atividade ocular, encaminhe o **paciente ao oftalmologista que determinara o escore ocular (índice de Oculopatia do Behçet)**
- (4) Sistema nervoso central
 Faça 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", então as questões Q1 a Q5 serão consideradas negativas; caso contrario, tente determinar o seguinte:
- Q 1. Ha *novos sinais ou sintomas* compatíveis com comprometimento meningeo?
 Q 2. Ha *novos sinais ou sintomas* compatíveis com Comprometimento de par craniano?
 Q 3. Ha *novos sinais ou sintomas* compatíveis com Comprometimento de tronco cerebral ou cerebelar?
 Q 4. Ha *novos sinais ou sintomas* compatíveis com Comprometimento de hemisfério cerebral?
 Q 5. Ha *novos sinais ou sintomas* compatíveis com Comprometimento da medula espinhal?
- (5) Grandes vasos
 Faça 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 (), ou teve alguma dor ()

inchaço ou descoloração de alguma parte do rosto (), braço() ou perna ()?

Se todas as respostas forem "não", então as questões Q1 a Q4 serão consideradas negativas; caso contrário tente determinar o seguinte:

Q 1. Ha novos sinais ou sintomas compatíveis com trombose venosa profunda periférica?

Q 2. Ha novos sinais ou sintomas compatíveis com trombose venosa profunda central?

Q 3. Ha novos sinais ou sintomas compatíveis com trombose arterial periférica ou aneurisma?

Q 4. Ha novos sinais ou sintomas compatíveis com trombose arterial pulmonar ou aneurisma?

7.3. Anexo 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :.....
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE N° : SEXO : .M F
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO N° APTO:
 BAIRRO: CIDADE
 CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
 NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F
 DATA NASCIMENTO.:/...../.....
 ENDEREÇO: N° APTO:
 BAIRRO: CIDADE:
 CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: *AVALIAÇÃO DA DISTENSIBILIDADE ARTERIAL NA DOENÇA DE BEHÇET: CORRELAÇÃO COM EVENTOS VASCULARES?*
- PESQUISADOR: Prof. Dr. Eduardo Ferreira Borba Neto
 CARGO/FUNÇÃO: Professor Livre-docente da Disciplina de Reumatologia do HC-FMUSP
 INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL N° 60238
 UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto Central HC-FMUSP
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
- SEM RISCO **RISCO MÍNIMO X** RISCO MÉDIO
 RISCO BAIXO RISCO MAIOR
- (probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)
4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 15 meses

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. Justificativa e os objetivos da pesquisa:

A Doença de Behçet é um tipo de “reumatismo” que afeta vários órgãos, como pele, olhos, cérebro, vasos e pulmões. Esta pesquisa tem por finalidade avaliar um exame que verifique se os vasos dos pacientes com Doença de Behçet estão doentes ou não.

2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais:

Os pacientes que aceitarem fazer parte do presente estudo serão entrevistados para obtenção de dados pessoais, informações sobre a sua doença, como os tratamentos utilizados e órgãos acometidos, além de peso, altura e frequência cardíaca.

Será realizado questionário no ambulatório de reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para verificar se a doença está ativa ou não.

Também serão colhidas amostras de sangue no Laboratório Central para obtenção de dados laboratoriais de marcadores bioquímicos e níveis de colesterol.

Será realizado no InCor (Instituto do Coração), um exame parecido com um ultra-som, totalmente sem dor, para verificar se os vasos estão doentes ou não.

3. Desconfortos e riscos esperados:

Não há desconfortos e riscos no presente estudo, exceto com relação a coleta do sangue.

4. Benefícios que poderão ser obtidos:

9 Não haverá benefício diretamente ao paciente. Não será cobrado, nem será fornecida remuneração em dinheiro ou outra vantagem financeira pela participação neste estudo.

10 Entretanto, os resultados deste estudo podem oferecer vantagens para as pessoas com Doença de Behçet, possibilitando um melhor entendimento e tratamento da doença.

O tratamento não será modificado pelos pesquisadores, pois os pacientes continuarão sendo acompanhados normalmente pelo médico, que acompanhará os resultados deste estudo.

5. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo

Terá a oportunidade, se desejar, de marcar outras consultas com a equipe para esclarecimento de eventuais dúvidas ou questões a discutir, refletir e pensar junto ao profissional responsável pela pesquisa.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. Poderá ter acesso, quando desejar, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para esclarecer eventuais dúvidas.
2. Continuará livre para retirar o consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. As informações pessoais obtidas nas entrevistas não serão divulgadas em público, sendo assegurada a salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. Fica assegurado a participante à disponibilidade de assistência no HCFMUSP através do Serviço/Disciplina de Reumatologia, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. No cumprimento do item anterior, não caberá indenização.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dr. Cezar Auguto Muniz Caldas, médico, Residente em Reumatologia do HC-FMUSP, registrado no Conselho Federal de Medicina de São Paulo sob o número 122480; Fone (11) 8583-1110.

Dr. Eduardo Ferreira Borba Neto, médico, Professor Livre-docente da Disciplina de Reumatologia do HC-FMUSP, registrado no Conselho Federal de Medicina de São Paulo sob o número 60238; Fone (11) 3061-7492

Podem ser contactados no ambulatório e na enfermaria de Reumatologia do Hospital das Clínicas:

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 255, CEP 05403-900 - SP - Brasil; Fone: (11) 3069-6384 (ambulatório) e (11) 3069-7227 (enfermaria)

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

Todos os participantes do atual estudo serão mantidos informados sobre os resultados parciais da pesquisa sempre que assim o desejar e solicitar, bem como serão informados sobre outros conhecimentos que possam influenciar na sua decisão de continuar na pesquisa.

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 20 .

Assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

Assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

8. REFERÊNCIAS

1. Alpsoy E, Donmez L, Onder M, Gunasti S, Usta A, Karıncaoglu Y, et al. Clinical features and natural course of Behçet's disease in 661 cases: a multicentre study. *Br J Dermatol* 2007;**157**:901-6.
2. Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease. *Ann Med Interne* 1999;**150**:488-98.
3. Keser G, Aksu K, Tamsel S, Ozmen M, Kitapcioglu G, Kabaroglu C, et al. Increased thickness of the carotid artery intima-media assessed by ultrasonography in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2005;**23**:S71-6.
4. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Doria A, Boiardi L, Pipitone N, Salvarani C. Behçet's disease and cardiovascular involvement. *Lupus* 2005;**14**:723-6.
5. Lie JT. Vascular involvement in Behçet's disease: arterial and venous and vessels of all sizes. *J Rheumatol* 1992;**19**:341-3.
6. Matsumoto T, Uekusa T, Fukuda Y. Vasculo-Behçet's disease: a pathologic study of eight cases. *Hum Pathol* 1991;**22**:45-51.
7. Kural-Seyahi E, Fresko I, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, Yurdakul S, 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* 2003;**82**:60-76.
8. Park KD, Bang D, Lee ES, Lee SH, Lee S. Clinical study on death in Behçet's disease. *J Korean Med Sci* 1993;**8**:241-5.
9. Yazici H, Başaran G, Hamuryudan V, Hizli N, Yurdakul S, Mat C, et al. The ten-year mortality in Behçet's syndrome. *Br J Rheumatol* 1996;**35**:139-41.
10. O'Duffy JD. Vasculitis in Behçet's disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1990;**16**:423-31.

11. Tunaci A, Berkmen YM, Gökmen E. Thoracic involvement in Behçet's disease: pathologic, clinical, and imaging features. *Am J Roentgenol* 1995;**164**:51-6.
12. Rhee MY, Chang HK, Kim SK. Intima-media thickness and arterial stiffness of carotid artery in Korean patients with Behçet's disease. *J Korean Med Sci* 2007;**22**:387-92.
13. Haznedaroğlu IC, Özcebe OI, Özdemir O, Çelik I, Dünder SV, Kirazlı Ş. Impaired haemostatic kinetics and endothelial function in Behçet's disease. *J Intern Med* 1996;**240**:181-7.
14. Ozdemir R, Barutcu I, Sezgin AT, Acikgoz N, Ermis N, Esen AM, *et al.* Vascular endothelial function and plasma homocysteine levels in Behçet's disease. *Am J Cardiol* 2004;**94**:522-5.
15. Haznedaroğlu IC, Dünder S, Kirazlı Ş. Eicosanoids in the prethrombotic state of Behçet's disease. *Thromb Res* 1995;**80**:445-6.
16. Protogerou AD, Lekakis J, Ikonomidis I, Stamatelopoulos K, Aznaouridis K, Karatzis EN, *et al.* Pressure wave reflections, central blood pressure, and aortic stiffness in patients with Adamantiades-Behçet's disease: a cross-sectional case-control study underlining the role of chronic corticosteroid treatment. *Am J Hypertens* 2006;**19**:660-6.
17. Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;**23**:554-66.
18. Kuzu A, Köksoy C, Özaslan C, Gürler A, Tüzüner A. Evaluation of peripheral vascular system disorders in vascular symptom-free Behçet's disease. *Cardiovasc Surg* 1996;**4**:381-3.

19. Kingston M, Ratcliffe JR, Alltree M, Merendino KA. Aneurysm after arterial puncture in Behçet's disease. *Br Med J* 1979;**1**:1766-7.
20. Lê Thi Huong D, Wechsler B, Papo T, Piette JC, Bletry O, Vitoux JM. Arterial lesions in Behçet's disease. A study in 25 patients. *J Rheumatol* 1995;**22**:2103-13.
21. Kürüm T, Yildiz M, Soy M, Ozbay G, Alimgil L, Tüzün B. Arterial distensibility as determined by carotid-femoral pulse wave velocity in patients with Behçet's disease. *Clin Rheumatol* 2005;**24**:134-8.
22. Alan S, Ulgen MS, Akdeniz S, Alan B, Toprak N. Intima-media thickness and arterial distensibility in Behçet's disease. *Angiology* 2004;**55**:413-9.
23. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GR, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999;**33**:1111-7.
24. Hansen TW, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, *et al.* Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006;**113**:664-70.
25. Chang HK, Kim SK, Lee SS, Rhee MY. Arterial stiffness in Behçet's disease: increased regional pulse wave velocity values. *Ann Rheum Dis* 2006;**65**:415-6.
26. Pannier BM, Avolio AP, Hoeks A, Mancia G, Takazawa K. Methods and devices for measuring arterial compliance in humans. *Am J Hypertens* 2002;**15**:743-53.
27. Oflaz H, Mercanoglu F, Karaman O, Kamali S, Erer B, Genchellac H, *et al.* Impaired endothelium-dependent flow-mediated dilation in Behçet's disease:

- more prominent endothelial dysfunction in patients with vascular involvement. *Int J Clin Pract* 2005;**59**:777-81.
28. 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**:867-72.
29. Seyahi E, Ugurlu S, Cumali R, Balci H, Ozdemir O, Melikoglu M, *et al.* Atherosclerosis in Behçet's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2008;**38**:1-12.
30. Caliskan M, Gullu H, Yilmaz S, Ciftci O, Erdogan D, Dursun R, *et al.* Cardiovascular prognostic value of vascular involvement in Behcet's disease. *Int J Cardiol* 2008;**125**:428-30.
31. Wechsler B, Davatchi F, Hamza M, Dilsen N, Kansu E, *et al.* Criteria for diagnosis of Behçet's disease – International Study Group for Behçet's disease. *Lancet* 1990;**335**:1078-80.
32. Bhakta BB, Brennan P, James TE, Chamberlain MA, Noble BA, Silman AJ. Behçet's disease: evaluation of a new instrument to measure clinical activity. *Rheumatology* 1999;**38**:728-33.
33. Lawton G, Bhakta BB, Chamberlain MA, Tennant A. The Behçet's disease activity index. *Rheumatology* 2004;**43**:73-8.
34. 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**:1263-7.

35. Fridewald WT, Levy RI, Frederickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;**8**:499-502
36. Paini A, Boutouyrie P, Calvet D, Tropeano AI, Laloux B, Laurent S. Carotid and aortic stiffness: determinants and discrepancies. *Hypertension* 2006;**47**:371-6.
37. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement: validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995;**26**:485-90.
38. Laurent S, Caviezel B, Beck L, Girerd X, Billaud E, Boutouyrie P, et al. Carotid artery distensibility and distending pressure in hypertensive humans. *Hypertension* 1994;**23**:878-83.
39. Hoeks AP, Brands PJ, Smeets FAM, Reneman RS. Assessment of the distensibility of superficial arteries. *Ultrasound Med Biol* 1990;**16**:121-8.
40. Hoeks AP, Willekes C, Boutouyrie P, Brands PJ, Willigers JM, Reneman RS. Automated detection of local artery wall thickness based on M-line signal processing. *Ultrasound Med Biol* 1997;**23**:1017-23.
41. Boutouyrie P, Bussy C, Lacolley P, Girerd X, Laloux B, Laurent S. Association between local pulse pressure, mean blood pressure, and large-artery remodeling. *Circulation* 1999;**100**:1387-93.
42. Kobayashi K, Akishita M, Yu Wei, Hashimoto M, Ohni M, Toba K. Interrelationship between non-invasive measurements of atherosclerosis:

- flow-mediated dilation of brachial artery, carotid intima-media thickness and pulse wave velocity. *Atherosclerosis* 2004;**173**:13-8.
43. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness: definitions and reference values. *Am J Hypertens* 2002;**15**:426-44.
44. Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ, Safar ME, Giannattasio C, Cockcroft J, *et al.* Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens* 2002;**15**:445-52.
45. Wong M, Toh L, Wilson A, Rowley K, Karschimkus C, Prior D, *et al.* Reduced arterial elasticity in rheumatoid arthritis and the relationship to vascular disease risk factors and inflammation. *Arthritis Rheum* 2003;**48**:81-9.
46. Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald S, Tracy R, Kuller L, Manzi S. Vascular stiffness in women with systemic lupus erythematosus. *Hypertension* 2001;**37**:1075-82.
47. Ng WF, Fantin F, Ng C, Dockery F, Schiff R, Davies KA, *et al.* Takayasu's arteritis: a cause of prolonged arterial stiffness. *Rheumatology* 2006;**45**:741-5.
48. Wilkinson IB, Franklin SS, Cockcroft JR. Nitric oxide and the regulation of large artery stiffness: from physiology to pharmacology. *Hypertension* 2004;**44**:112-6.
49. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002;**105**:546-9.
50. Kayikçioğlu M, Aksu K, Hasdemir C, Keser G, Turgan N, Kültürsay H, *et al.* Endothelial functions in Behçet's disease. *Rheumatol Int* 2006;**26**:304-8.

51. Ulusoy RE, Karabudak O, Kilicaslan F, Kirilmaz A, Us MH, Cebeci BS. Noninvasive assessment of impaired endothelial dysfunction in mucocutaneous Behçet's disease. *Rheumatol Int* 2008;**28**:617-21.
52. Hong SN, Park JC, Yoon NS, Lee SR, Kim KH, Hong YJ, *et al.* Carotid artery intima-media thickness in Behçet's disease patients without significant cardiovascular involvement. *Korean J Intern Med* 2008;**23**:87-93.
53. Park JH, Han MC, Bettmann MA. Arterial manifestations of Behçet disease. *AJR Am J Roetgenol* 1984;**143**:821-5.
54. Örem A, Efe H, Değer O, Çimşit G, Uydu HA, Vanizor B. Relationship between lipid peroxidation and disease activity in patients with Behçet's disease. *J Dermatol Sci* 1997;**16**:11-6.
55. Örem A, Çimşit G, Değer O, Vanizor B, Karahan SC. Autoantibodies against oxidatively modified low-density lipoprotein in patients with Behçet's disease. *Dermatology* 1999;**198**:243-6.
56. Örem A, Yandi YE, Vanizor B, Çimşit G, Uydu HA, Malkoç M. The evaluation of autoantibodies against oxidatively modified low-density lipoprotein (LDL), susceptibility of LDL to oxidation, serum lipids and lipid hydroperoxide levels, total antioxidant status, antioxidant enzyme activities, and endothelial dysfunction in patients with Behçet's disease. *Clin Biochem* 2002;**35**:217-24.
57. Criqui MH, Golomb BA. Epidemiologic aspects of lipid abnormalities. *Am J Med* 1998;**105**:48S-57S.

58. Leiba M, Seligsohn U, Sidi Y, Harats D, Sela BA, Griffin JH, *et al.* Thrombophilic factors are not the leading cause of thrombosis in Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 2004;**63**:1445-9.
59. Griffin JH, Fernández JA, Deguchi H. Plasma lipoproteins, hemostasis and thrombosis. *Thromb Haemost* 2001;**86**:386-94.
60. Doggen CJM, Smith NL, Lemaitre RN, Heckbert SR, Rosendaal FR, Psaty BM. Serum lipid levels and the risk of venous thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;**24**:1970-5.
61. Zilversmit DB. Atherogenic nature of triglycerides, postprandial lipidemia, and triglyceride-rich remnant lipoproteins. *Clin Chem* 1995;**41**:153-8.
62. Ishibashi S. Lipoprotein(a) and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;**21**:1-2
63. Zilversmit DB. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation* 1979;**60**:473-485.
64. Kawasaki T, Kambayashi J, Ariyoshi H, Sakon M, Suehisa E, Monden M. Hypercholesterolemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *Thromb Res* 1997;**88**:67-73.

APÊNDICE

Increased arterial stiffness assessed by pulse wave velocity in Behçet's disease and its association with lipid profile

Cezar A.M. Caldas MD¹, Research Fellow; Eduardo F. Borba PhD MD¹, Assistant Professor; Luiz A. Bortolotto PhD MD², Assistant Professor; Eloisa Bonfa PhD MD¹, Full Professor; Danielle M. Medeiros MD¹, Research Fellow; Célio R. Gonçalves PhD MD¹, Assistant Professor

¹ Rheumatology Division of Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil

² Heart Institute (InCor) of Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil

Correspondence to:

Eduardo Ferreira Borba

Rheumatology Division, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Av. Dr. Arnaldo 455, 3º andar, sala 3190 – Cerqueira Cesar - São Paulo – SP - Brazil

CEP: 01246-903

Telephone/Fax: 55-11-30617490

E-mail: eborba@lim17.fm.usp.br

Abstract

Objective: To evaluate structural and functional properties of vessels in Behçet's Disease (BD) using carotid-femoral pulse wave velocity (PWV) and echo-tracking system.

Methods: BD patients without traditional cardiovascular risk factors (hypertension, diabetes, smoking, and obesity) were selected. All BD patients performed PWV and carotid ultrasound. BD patients were divided according to the presence or not of systemic (vascular and/or ocular and/or central nervous system involvement) and vascular involvement. Healthy controls age- and sex-matched with the same exclusion criteria were selected.

Results: The twenty-three BD patients (mean age 35.0 ± 7.6 years) had a significantly higher PWV levels compared to controls (8.48 ± 1.14 vs. 7.53 ± 1.40 m/s, $p=0.017$). Intima-media thickness (594.87 ± 138.61 vs. 561.08 ± 134.26 μm , $p=0.371$), diastolic diameter (6383.78 ± 960.49 vs. 6447.65 ± 1159.73 μm , $p=0.840$), distension (401.95 ± 117.72 vs. 337.91 ± 175.36 μm , $p=0.225$), and relative distension (6.26 ± 2.83 vs. 5.42 ± 2.46 μm , $p=0.293$) were similar in both groups. Systemic disease group had significant higher levels of PWV (8.79 ± 1.21 vs. 7.88 ± 0.72 m/s, $p=0.036$) compared to those with exclusive mucocutaneous manifestations. BD patients with vascular involvement had similar PWV and echo-tracking parameters compared to those without ($p>0.05$), but had higher total and LDL cholesterol levels ($p=0.019$ and $p=0.012$, respectively). Multivariate linear regression analysis identified triglycerides as the most important factor in increasing PWV levels ($p=0.001$) in BD.

Conclusions: PWV is more useful than carotid ultrasound in detecting structural and functional vascular damage in BD and emphasize the role of the disease itself in

promoting these alterations. Our findings also reinforce the need of a rigorous control of all risk factors in BD, particularly lipoproteins.

Key words: Behçet's disease, pulse wave velocity, endothelial dysfunction, intima-media thickness, atherosclerosis

Introduction

Behçet's disease (BD) is a chronic, relapsing, systemic vasculitis of unknown etiology mainly characterized by mucocutaneous lesions and also by ocular, articular, neurological and vascular involvement [1]. BD is a rare disease but with wide distribution, the highest prevalence in Turkey (370 patients per 100,000 habitants) and 150-fold lower in United States of America [2]. BD affects almost all types and sizes of blood vessels [3], and approximately 20 to 30% of these patients will develop arterial and/or venous large vessels lesions [4, 5]. In addition, small vessel vasculitis seems to occur in a greater frequency since it is considered the main pathological basis of its systemic manifestations [4].

Vascular involvement has been recognized as an important cause of morbidity and mortality in BD patients [6, 7]. Venous lesions are detected in 7 to 37% and arterial lesions in 1.5 to 3% of BD [5, 8], and major vascular complications are due to thromboembolism, aneurysms, and occlusions [5, 9]. Although pathological mechanisms of BD vascular involvement are under investigation, endothelial cell dysfunction is thought to play an important role in the development of those lesions [10, 11, 12], and in association with inflammation may cause structural and functional changes in vessels.

However, till now there is no definitive marker to determine the risk of development of vascular lesions [13]. Invasive and non-invasive methods have been used to assess arterial stiffness [14] but the latter may be of great interest since in BD vascular puncture could initiate or aggravate thrombosis and even promote aneurysm formation [9, 15]. Pulse wave velocity (PWV) and quantitative B-mode

ultrasonographic images are both useful non-invasive methodologies to evaluate artery properties [16, 17].

In this regard, PWV is sensitive in determine arterial stiffness which is inversely related to the elasticity of arterial wall [14, 16]. An increased aortic PWV has been associated with higher cardiovascular risk and atherosclerosis in hypertension, renal failure and diabetes [14, 18]. In BD this issue is still under debate since Kürüm T *et al.* found no differences in PWV parameters compared to healthy controls [16] but Chang HK *et al.* demonstrated significantly higher PWV in BD values than in controls [19]. On the other hand, the echo-tracking system is a high resolution vascular echo-tracking device that defines structural vessel properties like intima-media thickness (IMT) and also other measures such as internal diameter at diastole and pulsatile changes of the artery diameter which are more accurately than other methods [20]. Previous ultrasound studies in BD suggested higher IMT than controls [3, 17, 21, 22], which was not confirmed in others [10, 23, 24].

The main propose of the present study is to simultaneously evaluate structural and functional properties of vessels in BD using carotid-femoral PWV and echo-tracking system, and to define the main risk factors that influence these properties.

Methods

Study group

Behçet's patients regularly followed at the Rheumatology Division of the University of São Paulo were consecutively selected for this cross-sectional case-control study. All patients fulfilled the International Study Group criteria [25]. Exclusion criteria were: age > 45 years-old; arterial hypertension (defined by blood pressure > 140/90 mmHg); diabetes mellitus and/or fasting blood glucose level \geq 126mg/dl; atrial fibrillation; valvular heart disease; liver, thyroid or renal (plasma creatinine > 1.5mg/dl) disorders; body mass index (BMI) > 30 kg/m²; anemia (hematocrit < 35%); pregnancy or menopause; smoking; use of estrogen, progesterone, and lipid-lowering drugs. Disease activity was assessed by Behçet's Disease Current Activity Form (BDCAF) [26, 27] in questionnaire which was validated to Brazilian population [28], erythrocyte sedimentation rate (ESR), and C-reactive protein (CRP) levels. BD patients were subdivided according to severity in systemic disease group (vascular and/or ocular and/or central nervous system involvement) and mucocutaneous group. Additionally, BD was also divided according to the presence or not of vascular involvement (thrombosis, stenosis, and aneurysms). Age- and sex-matched healthy subjects with the same exclusion criteria were selected as control group.

This study was approved by local Ethics Committee and an informed consent was obtained from all subjects.

Laboratorial evaluation

Serum samples (after 12 hours overnight fast) were obtained at the beginning of the protocol. Serum levels of total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL) and triglycerides (TG) were measured by spectrophotometry on a Modular Hitachi analyzer (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Low-density lipoprotein cholesterol (LDL) levels were estimated using the equation: $TC = HDL + TG/5 + LDL$ [29]. Anticardiolipin antibodies were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Arterial stiffness measurements

All patients and controls were not allowed to drink beverages containing caffeine, alcohol or any stimulant, or to perform any physical activity on the protocol day in order to avoid short-term influences on the tests, as previously recommended [30]. At the beginning of the protocol height and weight were assessed, and then subjects comfortably rested in supine position for 15 minutes in an acclimatized room (with stable temperature at $22 \pm 2^\circ \text{C}$).

Pulse Wave Velocity (PWV) measurement. After heart rate and blood pressure determinations, Carotid-femoral PWV was determined in all subjects by the same expert research clinician (LAB) blind to diagnosis using the Complior® (Colson, Paris, France) as an automatic device that allowed on-line pulse wave recording and also automatic PWV calculation [31]. Briefly, common carotid artery and femoral artery pressure wave forms were recorded non-invasively using a TY-306 Fukuda pressure-sensitive transducer (Fukuda, Tokyo, Japan). The two pressure

waveforms were digitized at the sample acquisition (frequency of 500 Hz) and then stored in a memory buffer. A preprocessing system automatically analyzed the gain in each waveform and adjusted it for equality of the two signals. Details of this procedure have been previously published [31]. When the operator observed a pulse waveform of sufficient quality on the computer screen, digital register was stopped and then the delay time between the two pressure upstrokes was calculated. This procedure of measurement was repeated in at least ten different cardiac cycles and the mean value was used for the final analysis. The distance traveled by the pulse wave was measured over the body surface as the distance between the two recording sites (D), while pulse transit time (t) was automatically determined by Complior® which calculated PWV as $PWV=D/t$ (m/s). The validation and reproducibility of this automatic method have been previously described, with an intra-observer repeatability coefficient of 0.935 and an inter-observer reproducibility coefficient of 0.890 [31].

Ultrasound measurement. The vessel wall properties of the carotid artery were determined in all subjects by the same experienced research clinician (LAB) blind to diagnosis using a pulsed ultrasound echo-tracking system (Wall-Track System; Neurodata, Maastricht, The Netherlands), based on the radiofrequency signal analysis that has been described, validated and used in previous clinical studies [32, 33]. The accuracy of the system is 30 μ m for the diastolic diameter measurement and < 1 μ m for the pulsatile change in diameter (difference between systolic and diastolic diameters). Measurements were performed in the right common carotid artery, 2cm below bifurcation, at the posterior wall and

far from an atherosclerotic plaque if present. The mean values of intima-media thickness (IMT), arterial diastolic diameter (Diam), distension [Dist, defined as the difference between systolic and diastolic diameter (Dist=SD-DD)], and the relative distension (RelDist(%)=(SD-DD)/DD) were used for analysis.

Statistical analysis

Statistical analysis was carried out using Statistical Package for Social Sciences Software (SPSS for Windows, Version 13.0). Results were expressed as mean \pm standard deviation (SD). Data were analyzed by Student's *t*-test or Mann-Whitney's U-test to evaluate differences between two groups. Comparisons between proportions were calculated using Fisher's exact test. Pearson's correlation coefficient or Spearman's rank correlation test were performed for correlations between two parameters. A multivariate model of stepwise regression analysis was used to evaluate independent variable, considering all factors with *p* value <0.01. *P* values below 0.05 were considered statistically significant.

Results

Among 119 patients with BD regularly followed at the Rheumatology Division of the University of São Paulo, 23 (19.3%) patients were selected to this study with mean disease duration of 8.9 ± 5.6 years. All patients had oral ulcers, 19 had genital ulcers (82.6%), 14 had papulopustular lesions (60.9%), 10 had arthritis (43.5%), ocular lesions (uveitis and retinal vasculitis) in 10 (43.5%), 8 with erythema nodosum (34.8%), and central nervous system (CNS) involvement in 3 (13.0%). Seven (30.4%) presented vascular involvement (1 arterial, 4 venous, and 2 both). The arterial lesions included aneurysm of the aortic arch, mesenteric and right common carotid artery, abdominal aortic pseudoaneurysm, and stenosis of the left subclavian. Deep venous thrombosis (DVT) of lower extremity was found in four patients and cerebral venous sinus thrombosis in two.

At entry, median BDCAF score of the BD group was 2.0 (0.0-19.0), mean ESR was 12.7 ± 12.6 mm/h and CRP was 7.5 ± 12.2 mg/dl. Twenty Behçet's patients were using colchicine (86.9%) and 9 prednisone (39.1%) with a mean daily dose of 8.6 ± 16.1 mg and mean cumulative dose of 22.9 ± 21.8 gr. Additional therapies were: chloroquine in 4 (17.4%), cyclophosphamide in 1 (4.3%), azathioprine in 3 (13.0%), cyclosporine in 3 (13.0%), and thalidomide in 1 (4.3%).

Demographic and laboratorial data of BD and control groups were shown in Table 1. Age, sex, and BMI were similar in Behçet and control groups, as well as systolic and diastolic blood pressure (BP), and heart rate.

PWV levels were significantly higher in the BD group than control group (8.4 ± 1.1 vs. 7.5 ± 1.4 m/s, $p=0.017$) (Table 2). The echo-tracking parameters obtained from carotid artery analyses were similar between BD and control group

(Table 2). LDL levels were significantly lower in BD compared to control group (97 ± 28 vs. 116 ± 29 mg/dl, $p=0.033$) whereas HDL levels were higher (59 ± 21 vs. 46 ± 12 mg/dl, $p=0.018$). None of BD patients or controls had positive anticardiolipin antibodies.

BD group with systemic disease was similar to mucocutaneous BD group regarding age and disease duration (Table 3). Systemic disease group had significant higher PWV levels (8.7 ± 1.2 vs. 7.8 ± 0.7 m/s, $p=0.036$) compared to those with exclusive mucocutaneous manifestations. In contrast, both groups were comparable regarding all echo-tracking parameters including IMT ($p>0.05$) (Table 3). Systemic BD had significant higher levels of total cholesterol (188 ± 41 vs. 152 ± 22 mg/dl, $p=0.013$), LDL (106 ± 28 vs. 80 ± 18 mg/dl, $p=0.017$), and triglycerides (132 ± 73 vs. 55 ± 18 mg/dl, $p=0.001$) (Table 3). Patients with systemic disease had a higher dose of prednisone at entry (11.6 ± 18.9 vs. 3.1 ± 7.03 mg/day, $p=0.017$), but there was no significant difference in mean duration (52.4 ± 38.1 vs. 25.0 ± 24.9 months, $p=0.139$) and mean cumulative prednisone dose (29.7 ± 23.2 vs. 10.1 ± 11.2 gr, $p=0.124$).

On the other hand, the apparent higher PWV (8.9 ± 1.0 vs. 8.2 ± 1.1 m/s, $p=0.176$) and IMT (652.9 ± 176.0 vs. 569.4 ± 116.2 μm , $p=0.202$) in BD with vascular involvement ($n=7$) did not reach statistical difference compared to those without this complication ($n=15$). All other echo-tracking parameters were also comparable between these groups: arterial diastolic diameter (6745.7 ± 1406.5 vs. 6225.4 ± 688.3 μm , $p=0.382$), distension (319.9 ± 125.2 vs. 437.8 ± 188.5 μm , $p=0.095$) and relative distension (4.9 ± 1.9 vs. 6.8 ± 3.0 %, $p=0.082$). There were no

significant differences regarding current prednisone dose (17.1 ± 23.6 vs. 5.0 ± 10.6 mg/day, $p=0.233$), mean duration (54.4 ± 41.0 vs. 37.8 ± 33.8 months, $p=0.369$), and mean cumulative dose (33.5 ± 18.9 vs. 18.3 ± 21.8 gr, $p=0.114$). However, vascular BD group had significant higher levels of total cholesterol (210 ± 41 vs. 160 ± 29 mg/dl, $p=0.019$) and LDL (121 ± 26 vs. 86 ± 21 mg/dl, $p=0.012$), but not in HDL levels (65 ± 29 vs. 56 ± 17 mg/dl, $p=0.398$) and triglycerides (115 ± 51 vs. 101 ± 78 mg/dl, $p=0.354$).

Bivariate analysis in BD group demonstrated significant correlations between PWV and systolic BP ($r=0.505$, $p=0.007$), diastolic BP ($r=0.497$, $p=0.008$), BMI ($r=0.469$, $p=0.012$), total cholesterol ($r=0.472$, $p=0.011$), and triglycerides ($r=0.614$, $p=0.001$). In the multivariate linear regression analysis, triglycerides was the only independent factor ($F=12.731$, $p=0.002$), and 37.7% of PWV levels can be attributed to triglycerides levels ($r^2=0.377$).

Discussion

This is the first study that demonstrated vascular stiffness in BD by carotid-femoral PWV, especially in those with systemic involvement of the disease, even in the absence of traditional risk factors. Our data also reinforce the advantage of PWV as a useful non-invasive method to detect vessel damage in BD.

To reach these conclusions, the main risk factors that increase atherosclerosis were excluded. Age of BD patients was limited to 45 years-old since the increasing age is related to arterial stiffness [14, 34]. In the same manner, it is well-known that arterial hypertension also affects vascular wall and increase PWV [14, 18]. Moreover, we had to exclude other traditional factors such as diabetes, obesity, menopause, and smoking to avoid their influence on vascular properties [14, 18]. In addition, statin use was also excluded since it modify the lipid profile, which was not considered in previous studies [10, 17, 19, 21, 23, 24].

The non-invasive vascular evaluation was performed herein by echo-tracking system, a validated method for carotid artery assessment [20, 32, 33, 35], and also by carotid-femoral PWV that defines aortic stiffness, which is now considered the gold-standard for this evaluation [30], and have also been validated [20, 31, 35].

In the present study, BD was associated with increased stiffness in aorta since a higher PWV was detected compared to controls. Interestingly, this vascular alteration was observed in BD even in the presence of a protective lipid profile (low LDL and high HDL levels). In a previous study of arterial distensibility by carotid-femoral PWV, Kürüm T *et al.* fail to demonstrate any difference in BD compared to control probably due to the small sample size and shorter disease duration [16]. In

contrast, higher PWV was found in other arterial segments (heart-femoral, heart-carotid, heart-brachial, and femoral-ankle) in BD [19] but carotid-femoral portion was not evaluated. Once traditional risk factors for cardiovascular disease did not influence the aortic stiffness in our study, the role of BD itself and its severity should be considered since a close association with systemic involvement was demonstrated.

PWV is now considered an useful non-invasive method for evaluate vascular damage in autoimmune diseases. In fact, high carotid-femoral PWV was also identified in other inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus [36, 37] and also in Takayasu's arteritis which has a more pronounced aortic involvement [38]. Previous vascular manifestations would be expected to determine a high PWV in BD but our data did not confirmed this hypothesis, probably due to the small number of patients with this condition in the studied group.

Indeed, in these inflammatory diseases the endothelium is an important regulator of arterial stiffness [14, 39] by releasing some substances such as nitric oxide (NO), which is the main responsible for the maintenance of the vascular homeostatic balance through anti-thrombotic, anti-coagulant, fibrinolytic, anti-inflammatory, and anti-atherogenic properties [11, 40]. Moreover, recent evidences have linked NO to the functional regulation of stiffness in large arteries [39]. In addition, endothelial dysfunction is recognized in BD due to an impaired endothelium-dependent vasodilatation [41].

In the present study, IMT was alike between BD and controls as previously observed in some studies [10, 23]. In contrast, in other studies, carotid

artery evaluation by ultrasound showed higher IMT in BD [3, 17, 21, 22, 42], probably due to the presence of traditional risk factors.

These findings reinforce the great advantage in this study in using both methodologies to evaluate artery properties and suggest that altered aortic PWV is detected even in those BD patients with normal carotid ultrasound. This may also be explained by the higher frequency of aortic than carotid involvement, as observed in BD population [4, 43].

The role of dyslipoproteinemias in the development of vascular lesions in BD should also be considered. In fact, dyslipidemias were not excluded herein since it is suggested that BD itself and its activity can promote changes in lipid profile [44, 45]. Recently, vascular lesions were related to hypertriglyceridemia in a cohort of 107 BD patients [46]. Indeed, triglyceride-rich lipoproteins are now recognize as independent risk factor for arterial and venous events in general population [47, 48, 49, 50] and were associated with an approximately 2-fold increased risk of venous thrombosis [49, 50]. Interestingly, our study also detected that triglycerides seem to be the most important factor in increasing PWV in BD.

The vascular evaluation performed in the present study demonstrated that carotid-femoral PWV is a non-invasive method more useful than carotid ultrasound in detecting vascular damage in BD. Our data identify the disease itself and its severity as an important contributing factor in the development of these vascular changes and reinforce the need of an adequate control of all other cardiovascular risk factors in BD, particularly lipoprotein levels. Long term studies will be necessary to determine clinical consequences of arterial stiffness in BD.

Rheumatology key messages

- Carotid-femoral PWV is a useful non-invasive method in detecting structural and functional vascular properties in BD.
- The disease itself and its severity are important factors in the development of vascular damage.
- Adequate control of all cardiovascular risk factors, particularly lipoproteins, is important in BD.

Disclosure statement: The authors have declared no conflicts of interest

Funding:

Funding statement: This work was supported by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq grants #303165/2008-1 for EFB and # 305468/2006-5 for EB) and Federico Foundation Grant (for EFB and EB)

References

1. Alpsoy E, Donmez L, Onder M *et al.* Clinical features and natural course of Behçet's disease in 661 cases: a multicentre study. *Br J Dermatol* 2007;157:901-6.
2. Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease. *Ann Med Interne* 1999;150:488-98.
3. Keser G, Aksu K, Tamsel S *et al.* Increased thickness of the carotid artery intima-media assessed by ultrasonography in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:S71-6.
4. Lie JT. Vascular involvement in Behçet's disease: arterial and venous and vessels of all sizes. *J Rheumatol* 1992;19:341-3.
5. Matsumoto T, Uekusa T, Fukuda Y. Vasculo-Behçet's disease: a pathologic study of eight cases. *Hum Pathol* 1991;22:45-51.
6. Kural-Seyahi E, Fresko I, Ozyazgan Y *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* 2003;82:60-76.
7. Park KD, Bang D, Lee ES, Lee SH, Lee S. Clinical study on death in Behçet's disease. *J Korean Med Sci* 1993;8:241-5.
8. O'Duffy JD. Vasculitis in Behçet's disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1990;16:423-31.
9. Tunaci A, Berkmen YM, Gökmen E. Thoracic involvement in Behçet's disease: pathologic, clinical, and imaging features. *Am J Roentgenol* 1995;164:51-6.
10. Rhee MY, Chang HK, Kim SK. Intima-media thickness and arterial stiffness of carotid artery in Korean patients with Behçet's disease. *J Korean Med Sci* 2007;22:387-92.

11. Haznedaroğlu IC, Özcebe OI, Özdemir O, Çelik I, Dündar SV, Kirazlı Ş. Impaired haemostatic kinetics and endothelial function in Behçet's disease. *J Intern Med* 1996;240:181-7.
12. Ozdemir R, Barutcu I, Sezgin AT *et al.* Vascular endothelial function and plasma homocysteine levels in Behçet's disease. *Am J Cardiol* 2004;94:522-5.
13. Protogerou AD, Lekakis J, Ikonomidis I *et al.* Pressure wave reflections, central blood pressure, and aortic stiffness in patients with Adamantiades-Behçet's disease: a cross-sectional case-control study underlining the role of chronic corticosteroid treatment. *Am J Hypertens* 2006;19:660-6.
14. Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:554-66.
15. Lê Thi Huong D, Wechsler B, Papo T, Piette JC, Bletry O, Vitoux JM. Arterial lesions in Behçet's disease. A study in 25 patients. *J Rheumatol* 1995;22:2103-13.
16. Kürüm T, Yıldız M, Soy M, Ozbay G, Alimgil L, Tüzün B. Arterial distensibility as determined by carotid-femoral pulse wave velocity in patients with Behçet's disease. *Clin Rheumatol* 2005;24:134-8.
17. Alan S, Ulgen MS, Akdeniz S, Alan B, Toprak N. Intima-media thickness and arterial distensibility in Behçet's disease. *Angiology* 2004;55:413-9.
18. Hansen TW, Staessen JA, Torp-Pedersen C *et al.* Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006;113:664-70.
19. Chang HK, Kim SK, Lee SS, Rhee MY. Arterial stiffness in Behçet's disease: increased regional pulse wave velocity values. *Ann Rheum Dis* 2006;65:415-6.

20. Pannier BM, Avolio AP, Hoeks A, Mancia G, Takazawa K. Methods and devices for measuring arterial compliance in humans. *Am J Hypertens* 2002;15:743-53.
21. Oflaz H, Mercanoglu F, Karaman O *et al.* Impaired endothelium-dependent flow-mediated dilation in Behçet's disease: more prominent endothelial dysfunction in patients with vascular involvement. *Int J Clin Pract* 2005;59:777-81.
22. Öztürk MA, Oktar SO, Ünverdi S *et al.* Morphologic evidence of subclinical atherosclerosis obtained by carotid ultrasonography in patients with Behçet's disease. *Rheumatol Int* 2006;26:867-72.
23. Seyahi E, Ugurlu S, Cumali R *et al.* Atherosclerosis in Behçet's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2008;38:1-12.
24. Caliskan M, Gullu H, Yilmaz S *et al.* Cardiovascular prognostic value of vascular involvement in Behcet's disease. *Int J Cardiol* 2008;125:428-30.
25. Wechsler B, Davatchi F, Hamza M *et al.* Criteria for diagnosis of Behçet's disease – International Study Group for Behçet's disease. *Lancet* 1990;335:1078-80.
26. Bhakta BB, Brennan P, James TE, Chamberlain MA, Noble BA, Silman AJ. Behçet's disease: evaluation of a new instrument to measure clinical activity. *Rheumatology* 1999;38:728-33.
27. Lawton G, Bhakta BB, Chamberlain MA, Tennant A. The Behçet's disease activity index. *Rheumatology* 2004;43:73-8.
28. 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;26:1263-7.

29. Fridewald WT, Levy RI, Frederickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;8:499-502.
30. Paini A, Boutouyrie P, Calvet D, Tropeano AI, Laloux B, Laurent S. Carotid and aortic stiffness: determinants and discrepancies. *Hypertension* 2006;47:371-6.
31. Asmar R, Benetos A, Topouchian J *et al.* Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement: validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995;26:485-90.
32. Hoeks AP, Brands PJ, Smeets FAM, Reneman RS. Assessment of the distensibility of superficial arteries. *Ultrasound Med Biol* 1990;16:121-8.
33. Hoeks AP, Willekes C, Boutouyrie P, Brands PJ, Willigers JM, Reneman RS. Automated detection of local artery wall thickness based on M-line signal processing. *Ultrasound Med Biol* 1997;23:1017-23.
34. Kobayashi K, Akishita M, Yu W, Hashimoto M, Ohni M, Toba K. Interrelationship between non-invasive measurements of atherosclerosis: flow-mediated dilation of brachial artery, carotid intima-media thickness and pulse wave velocity. *Atherosclerosis* 2004;173:13-8.
35. Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ *et al.* Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens* 2002;15:445-52.
36. Wong M, Toh L, Wilson A *et al.* Reduced arterial elasticity in rheumatoid arthritis and the relationship to vascular disease risk factors and inflammation. *Arthritis Rheum* 2003;48:81-9.

37. Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald S, Tracy R, Kuller L, Manzi S. Vascular stiffness in women with systemic lupus erythematosus. *Hypertension* 2001;37:1075-82.
38. Ng WF, Fantin F, Ng C *et al.* Takayasu's arteritis: a cause of prolonged arterial stiffness. *Rheumatology* 2006;45:741-5.
39. Wilkinson IB, Franklin SS, Cockcroft JR. Nitric oxide and the regulation of large artery stiffness: from physiology to pharmacology. *Hypertension* 2004;44:112-6.
40. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002;105:546-9.
41. Kayikçioğlu M, Aksu K, Hasdemir C *et al.* Endothelial functions in Behçet's disease. *Rheumatol Int* 2006;26:304-8.
42. Hong SN, Park JC, Yoon NS *et al.* Carotid artery intima-media thickness in Behçet's disease patients without significant cardiovascular involvement. *Korean J Intern Med* 2008;23:87-93.
43. Park JH, Han MC, Bettmann MA. Arterial manifestations of Behçet disease. *AJR Am J Roentgenol* 1984;143:821-5.
44. Örem A, Çimşit G, Değer O, Vanizor B, Karahan SC. Autoantibodies against oxidatively modified low-density lipoprotein in patients with Behçet's disease. *Dermatology* 1999;198:243-6.
45. Örem A, Yandi YE, Vanizor B, Çimşit G, Uydu HA, Malkoç M. The evaluation of autoantibodies against oxidatively modified low-density lipoprotein (LDL), susceptibility of LDL to oxidation, serum lipids and lipid hydroperoxide levels, total antioxidant status, antioxidant enzyme activities, and endothelial dysfunction in patients with Behçet's disease. *Clin Biochem* 2002;35:217-24.

46. Leiba M, Seligsohn U, Sidi Y *et al.* Thrombophilic factors are not the leading cause of thrombosis in Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1445-9.
47. Criqui MH, Golomb BA. Epidemiologic aspects of lipid abnormalities. *Am J Med* 1998;105:48S-57S.
48. Griffin JH, Fernández JA, Deguchi H. Plasma lipoproteins, hemostasis and thrombosis. *Thromb Haemost* 2001;86:386-94.
49. Doggen CJM, Smith NL, Lemaitre RN, Heckbert SR, Rosendaal FR, Psaty BM. Serum lipid levels and the risk of venous thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1970-5.
50. Kawasaki T, Kambayashi J, Ariyoshi H, Sakon M, Suehisa E, Monden M. Hypercholesterolemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *Thromb Res* 1997;88:67-73.

Table 1 Demographic and laboratory characteristics of Behçet's disease (BD) and Control

	BD (n=23)	Control (n=23)	<i>p</i>
Female [n (%)]	12 (52%)	12 (52%)	1.0
Age (years)	35.0 ± 7.6	35.4 ± 6.0	0.816
BMI (kg/m ²)	24.9 ± 3.7	25.3 ± 4.6	0.736
Systolic BP (mmHg)	120.3 ± 18.0	118.4 ± 22.9	0.761
Diastolic BP (mmHg)	75.4 ± 11.3	77.6 ± 12.3	0.522
Heart Rate (bpm)	72.6 ± 12.4	70.3 ± 9.6	0.472
Total cholesterol (MG/dl)	176 ± 39	182 ± 32	0.559
LDL (mg/dl)	97 ± 28	116 ± 29	0.033
HDL (mg/dl)	59 ± 21	46 ± 12	0.018
Triglycerides (mg/dl)	105 ± 70	97 ± 60	0.731

BMI: body mass index; BP: blood pressure.

Table 2 Pulse wave velocity (PWV) and echo-tracking parameters in Behçet's disease (BD) and Control

	BD (n=23)	Control (n=23)	<i>p</i>
PWV (m/s)	8.4 ± 1.1	7.5 ± 1.4	0.017
IMT (µm)	594.8 ± 138.6	561.0 ± 134.2	0.371
Diam (µm)	6383.7 ± 960.4	6447.6 ± 1159.7	0.840
Dist (µm)	401.9 ± 177.7	337.9 ± 175.3	0.225
RelDist (%)	6.2 ± 2.8	5.4 ± 2.4	0.293

Diam: diastolic diameter; Dist: distension; RelDist: relative distension.

Table 3 Comparison between Behçet's disease (BD) patients with systemic involvement and exclusive mucocutaneous manifestations

	Systemic BD (n=15)	Mucocutaneous BD (n=8)	<i>p</i>
Female [n (%)]	5 (33.3%)	7 (87.5%)	0.027
Age (years)	37.2 ± 5.5	30.7 ± 9.5	0.107
Disease duration (years)	10.1 ± 6.1	6.6 ± 4.0	0.114
BMI (kg/m ²)	26.1 ± 2.9	22.5 ± 4.1	0.050
Systolic BP (mmHg)	124.8 ± 19.1	111.8 ± 13.0	0.070
Diastolic BP (mmHg)	79.5 ± 10.6	67.7 ± 8.7	0.011
Heart Rate (bpm)	73.9 ± 14.6	70.3 ± 7.1	0.443
Total cholesterol (mg/dl)	188 ± 41	152 ± 22	0.013
LDL (mg/dl)	106 ± 28	80 ± 18	0.017
HDL (mg/dl)	58 ± 25	60 ± 13	0.740
Triglycerides (mg/dl)	132 ± 73	55 ± 18	0.001
PWV (m/s)	8.7 ± 1.2	7.8 ± 0.7	0.036
IMT (µm)	626.8 ± 134.1	534.9 ± 134.5	0.140
Diam (µm)	6618.5 ± 1016.1	5943.6 ± 703.6	0.077
Dist (µm)	384.2 ± 162.2	435.1 ± 211.4	0.564
RelDist (%)	5.5 ± 1.9	7.6 ± 3.7	0.181

BMI: body mass index; BP: blood pressure; PWV: pulse wave velocity;

Diam: diastolic diameter; Dist: distension; RelDist: relative distension.

Submission Confirmation

Thank you for submitting your manuscript to *Rheumatology*.

Manuscript ID: RHE-10-0939

Title: Increased arterial stiffness assessed by pulse wave velocity in Behçet's disease
and its association with lipid profile

Authors: Caldas, Cezar Augusto
Borba, Eduardo Ferreira
Bortolotto, Luiz Aparecido
Bonfá, Eloisa
de Medeiros, Danielle Martins
Gonçalves, Célio

Date Submitted: 20-Jul-2010