

**INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR
UNIÃO EDUCACIONAL DO VALE DO AÇO**

Ana Luiza Silva do Carmo

landra Barbosa Pacheco

Jéssica Souza

Raíza Correia Santos

SÍNDROME DE BEHÇET – REVISÃO DE LITERATURA

IPATINGA

2017

**Ana Luiza Silva do Carmo
landra Barbosa Pacheco
Jéssica Souza
Raíza Correia Santos**

SÍNDROME DE BEHÇET – REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Metropolitano de Ensino Superior – IMES/Univaço como requisito parcial para graduação em Medicina.

Orientador: Prof. Leonardo Ennes Carrilho.

**IPATINGA
2017**

SÍNDROME DE BEHÇET – REVISÃO DE LITERATURA

Ana Luiza Silva do Carmo¹, Iandra Barbosa Pacheco¹, Jéssica Souza¹,
Raíza Correia Santos¹ & Leonardo Ennes Carrilho²

1. Acadêmicos do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES – Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
2. Docente do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES – Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientador do TCC.

Resumo

A Síndrome de Behçet (SB) é uma doença multissistêmica, em que ocorrem episódios inflamatórios os quais caracterizam uma vasculite. As manifestações da síndrome são consideradas, em sua maior parte, como benignas e autolimitadas. Os portadores desta doença podem apresentar sintomas gerais, que são comuns a outras doenças. Pode haver o acometimento do sistema neurológico e vascular. Admite-se que a Síndrome de Behçet é caracterizada por episódios periódicos de inflamação aguda. **Objetivo:** realizar uma revisão de literatura sobre a Síndrome de Behçet, bem como um relato de caso de um paciente portador desta síndrome. **Fonte dos dados:** a pesquisa teve como base de dados eletrônicos SciELO e PubMed. Foram selecionados artigos na língua inglesa, portuguesa e espanhola publicados nos últimos 05 anos. **Conclusões:** é de suma importância tornar público e disseminar mais informações acerca do quadro clínico, diagnóstico e tratamento desta enfermidade, a fim de que portadores dessa síndrome possam receber a assistência adequada.

Palavras-chave: Vasculite. Doença inflamatória. Behçet.

Introdução

A Síndrome de Behçet (SB) é uma vasculite multissistêmica que cursa com uma variedade de manifestações caracterizadas por ataques inflamatórios agudos, os quais podem atingir todas as áreas vascularizadas do organismo. Dentre as manifestações da doença, o indivíduo pode apresentar acometimento mucocutâneo, úlceras orais e genitais, envolvimento ocular, gastrointestinal, vascular e do sistema nervoso (SCHERRER; ROCHA; GARCIA, 2017).

A evolução da doença é marcada por períodos de exacerbação e remissão dos sintomas, sendo que a atividade tende a diminuir com os anos. Dessa forma, admite-se que a SB não possui atividade inflamatória crônica e persistente, sendo caracterizada por episódios periódicos de inflamação aguda (PRINTO, 2016).

As manifestações da doença apresentam-se de forma grave, e comumente afetam o sistema nervoso central, o sistema cardiovascular e o trato gastrointestinal. A morbidade e mortalidade da SB são significativas, com pior prognóstico em homens jovens. Um pior prognóstico é observado no paciente com o início precoce das manifestações mucocutâneas (ZEIDAN et al., 2016; SCHERRER; ROCHA; GARCIA, 2017).

A faixa etária de maior acometimento da doença é a terceira e a quarta década de vida, com desenvolvimento raro antes da puberdade. A prevalência da doença no mundo é de 0,1/1000, com maior prevalência nos países asiáticos (ZEIDAN et al., 2016).

A síndrome apresenta-se muito prevalente na antiga Estrada da Seda, do Mediterrâneo ao Japão. Os índices de maior prevalência da SB foram encontrados na Turquia. Tal fato se deve a uma correlação geográfica entre a distribuição do HLA-B51 (Antígeno Leucocitário Humano) e a maior prevalência de SB. Estudos indicam que a prevalência do HLA-B51 na antiga Rota da Seda é de 20-25% (SCHERRER; ROCHA; GARCIA, 2017).

O seguimento da doença depende da gravidade dos sintomas apresentados pelo paciente. O atendimento multidisciplinar é essencial no prognóstico do paciente. A equipe deve ser composta por reumatologista, oftalmologista, dermatologista, neurologista e cirurgiões (ESATOGLU et al., 2017).

O tratamento objetiva prevenir lesão irreversível, que ocorre principalmente nas primeiras fases da doença. Desse modo, é importante o diagnóstico e tratamento correto e precoce. O tratamento é realizado com base na gravidade da doença e pelos sistemas acometidos. A maioria dos pacientes têm mais do que um sistema atingido, dessa forma, faz-se necessário a associação de tratamentos, que pode se tratar desde medidas tópicas e de higiene, uso de corticosteroides tópicos ou sistêmicos, antibióticos, ou mesmo colchicina e agentes imunossupressores (SILVA, 2013; CINAR et al, 2014; PRINTO, 2016).

O objetivo do trabalho é realizar uma revisão de literatura de forma atualizada, abrangendo os principais tópicos da Síndrome de Behçet, como genética, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento, bem como apresentar um relato de caso de um paciente portador desta Síndrome.

Métodos

Trata-se de uma pesquisa de revisão de literatura e relato de caso. Para que o trabalho tomasse forma, foram pesquisados os seguintes descritores de assunto em ciências de saúde (DECS), ou seja, as palavras chaves: Behçet, doença de Behçet, síndrome de Behçet, doença inflamatória, vasculite. Foram utilizadas as bases de dados dos sites da Scielo, PubMed. Em relação ao idioma, foram aceitos trabalhos na língua portuguesa, inglesa e espanhola. Foram selecionados como meio de pesquisa materiais publicados nos últimos 05 anos.

Relato de caso

Mulher, 46 anos, branca, doméstica, casada, natural e residente em Ipatinga – MG, procurou atendimento há 3 anos com médico reumatologista em ambiente hospitalar com queixa de artralgia e mialgia intensas e limitantes. Realizou radiografia de mãos que evidenciou redução de espaços articulares e ressonância magnética de mãos mostrando sinais degenerativos; Anticorpo antiCCP=0,60 U/mL, excluindo-se artrite reumatoide. Iniciou tratamento para fibromialgia, porém sem resposta. Relata aparecimento espontâneo de manchas hipercrômicas de diâmetro variando entre 0,5 cm e 1,0 cm em MMII, dolorosas, de diâmetro variável, com evolução para pequenos abscessos, regressão espontânea e recidiva frequente. Apresentou também úlceras orais e genitais recidivantes, perda auditiva crônica, cefaleia e tonteira. Pesquisa de PCR sérico para herpes negativo, líquido sem alterações, bacterioscopia e pesquisa de bacilos álcool ácido resistentes das lesões e VDRL sérico negativos. Ressonância magnética de membros inferiores evidenciou sinais de vasculite.

Iniciou-se o uso de Prednisona via oral com melhora das lesões orais, genitais e cutâneas em três semanas. Também foram prescritos Amitriptilina e Diazepam para controle algico. Encaminhada ao ambulatório especializado em reumatologia e ao serviço de psicologia de clínica privada. Ao exame físico, apresentava bom estado geral, lúcida, orientada, normocorada, hidratada, eupnéica, anictérica e acianótica. PA 110x80 mmHg, FC: 78 bpm e oximetria 98%.

Síndrome de Behçet

Há relatos que indiquem que a Síndrome de Behçet foi identificada por Hipócrates na Grécia Antiga durante o século V a.C., entretanto, foi reconhecida como uma doença somente em 1937, devido estudos realizados pelo dermatologista turco Hulûsi Behçet. Inicialmente apresentava uma tríade clássica composta por estomatite aftosa, úlceras genitais e alterações visuais. No entanto, em 1940, Behçet acrescentou mais um sinal comum à doença, qual seja as alterações cutâneas (SILVA, 2013; YAZICI, 2016).

A SB é uma doença sistêmica multigenética de etiologia ainda desconhecida. As apresentações clínicas são variadas e incluem úlceras orais e genitais, lesões cutâneas, manifestações articulares, vasculares, neurológicas, inflamação ocular, acometimento pulmonar, gastrointestinal, renal e genitourinária. O curso da doença é auto-limitado, com episódios de inflamação aguda que podem evoluir com incapacitação do paciente (SALEH; ARAYSSI, 2014).

O acometimento do sistema nervoso central e a doença vascular representam a maior causa das mortes na SB. Quando há acometimento do sistema vascular, a doença é denominada de vâsculo-SB, que pode apresentar trombose e flebite superficial no sistema venoso, aneurisma, estenose e oclusão do sistema arterial. O envolvimento vascular apresenta uma incidência que varia de 7% a 38%, tendo as manifestações venosas com maior ocorrência que manifestações arteriais (SILVA, 2013; SALEH; ARAYSSI, 2014).

É reconhecido o papel dos fatores ambientais e genéticos na patogênese da doença. A síndrome apresenta também aspectos autoimunes e autoinflamatórios. A associação da Síndrome de Behçet ao alelo HLA-B51, pertencente ao Complexo

Principal de Histocompatibilidade (MHC) da classe I, foi feita em Ohno no ano de 1982 (FERRÃO et al., 2015).

Outras moléculas HLA classe I, como HLA-A, outro HLA-B e HLA-C também são marcadores para SB. Apesar das descobertas, ainda não se tem importantes informações que seriam desejáveis para uma melhor compreensão das implicações do sistema HLA na causa da SB (ORTIZ-FERNÁNDEZ et al., 2016).

A genética na Síndrome de Behçet

A etiologia da doença permanece obscura, embora há evidências que demonstram que certos agentes infecciosos e fatores ambientais possam desencadear a doença geneticamente em indivíduos que apresentam predisposição. A doença é mais comum ao longo da antiga “Rota da Seda”, como já foi dito anteriormente. Logo, a distribuição geográfica, juntamente com fator familiar e associação com o HLA classe I, fortalecem a importância do componente genético na SB (BURILLO-SANZ et al., 2017).

A doença apresenta ampla gama de prevalência em diferentes locais geográficos. Porém, o país com maior prevalência relatada é a Turquia, apresentando 80 a 420 afetados por 100.000 habitantes (TAKEUCHI; KASTNER; REMMERS, 2016).

Um estudo realizado por Adeeb et al (2017), demonstrou que é possível haver variabilidade na suscetibilidade genética para a SB, mesmo em populações homogêneas etnicamente. Tal fato se deve aos múltiplos alelos HLA-B, como HLA-B51, HLA-B57, HLA-B35, HLA-B15 e HLA-B27, os quais se mostraram importantes na contribuição da doença (ADEEB et al., 2017).

Recentemente, foi relatada nova susceptibilidade não-HLA, como o IL23R e IL10. Já outras evidências, apoiam o envolvimento de imunidade inata e inflamação na patogênese da doença. Neste contexto, a superexpressão de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-17, IL-23 e IFN- γ foi detectada em pacientes apresentando uveíte ativa (BURILLO-SANZ et al., 2017).

Manifestações clínicas

1. Manifestações mucocutâneas

As manifestações mucocutâneas são as mais comumente encontradas no paciente com SB. As lesões orais são a primeira manifestação percebida em cerca de 75% dos casos, as quais se manifestam no mesmo local durante o curso da doença em praticamente todos os pacientes (MARINHO et al., 2016).

As lesões ulcerosas são semelhantes às úlceras aftosas típicas, as quais ocorrem em um número de seis ou mais lesões, afetando principalmente o palato, lábios, língua e gengiva. Estudos sugerem que a gravidade das lesões orais não está diretamente relacionada com a gravidade da doença (MARINHO et al., 2016).

A prevalência das aftas orais no paciente portador de SB é de 98%, sendo na maioria das vezes aftas de dimensão menor que 1 cm. Já as aftas genitais são observadas em 65% dos pacientes. Estudos demonstram que os aspectos histopatológicos das lesões papulopustulares na SB não diferem muito das características observadas em pacientes com acne vulgar (FERRÃO et al., 2015; HATEMI et al., 2016).

O diagnóstico diferencial do Behçet mucocutâneo inclui o *lichen planus* oral, o lúpus, aftas orais, pênfigo mucocutâneo e doença inflamatória do intestino (FERRÃO et al., 2015).

2. Manifestações oculares

O envolvimento ocular na SB ocorre em cerca de 30-70% dos pacientes e geralmente se manifesta após 2 a 3 anos do surgimento inicial dos sintomas. O paciente que manifesta a doença na forma ocular pode evoluir com uveíte, episclerite e queratite (COUTINHO et al., 2017).

Apesar de ser instituído o tratamento, a doença pode evoluir com cegueira em até 25% dos pacientes após 10 anos. Segundo Yang et al., (2016), a doença de Behçet ocular é uma das principais causas de uveíte na China (COUTINHO et al., 2017, YANG et al., 2017).

O envolvimento do segmento anterior do olho é mais frequente, porém a função visual é mais gravemente afetada no segmento posterior. Observa-se que a deficiência é bilateral na maior parcela dos pacientes acometidos pela doença (ALAMI et al., 2017).

De acordo com Silva (2013) a uveíte pode ser classificada em anterior, posterior ou total:

- Anterior: tem períodos de remissão e recidiva. Quando ocorre apenas uma vez, geralmente cura-se espontaneamente, sem deixar sequelas. Quando recorrentes podem levar ao desenvolvimento de catarata.
- Posterior: evento inflamatório mais comum e grave, sendo caracterizado pela perda indolor da acuidade visual. Juntamente com a vasculite retiniana são as principais causas da perda de visão. Resultam em lesões sucessivas, no entanto a remissão ocorre de forma tão lenta que antes da resolução da lesão anterior, uma nova já está ocorrendo.
- Total: acomete de forma anterior e posterior.

O prognóstico da doença ocular é restrito e grave. Nos dez primeiros anos da doença há uma maior perda da acuidade visual e progressiva (SILVA, 2013).

3. Manifestações neurológicas

A manifestação neurológica da SB ocorre devido a uma inflamação do SNC, sendo uma forma incomum da doença. Os déficits neurológicos observados são: síndrome piramidal, convulsões, síndrome vestibular, síndrome do cerebelo e paralisia óculo-motora (MARINHO et al., 2016).

O envolvimento do sistema nervoso está presente em 5-20% dos pacientes, sendo mais comum no sexo masculino. Na infância é mais comumente encontrada a trombose de seio venoso cerebral, já em adultos a doença parenquimatosa (BRAVO et al, 2017).

A forma extraparenquimatosa pode apresentar danos nas estruturas vasculares. A trombose do seio venoso cerebral ocorre em até 20% dos pacientes. Na doença de Behçet neurológica não parenquimatosa, pode ocorrer também aneurismas intra e extracranianos (ZEYDAN et al, 2016; BRAVO et al, 2017).

Pacientes que apresentam comprometimento do SNC podem apresentar lesões na substância branca semelhante às lesões encontradas em pacientes com esclerose múltipla. Lesões corticais são raras na SB neurológica (HATEMI et al., 2016; SAITO; WATANABE; TORU, 2017)

As alterações neurológicas podem ser divididas em duas formas principais:

- Comprometimento intra-axial: consequência da inflamação de vasos de menor calibre. Apresenta-se como lesões parenquimatosas focais ou multifocais.
- Tromboses de seios venosos cerebrais e a hipertensão intracraniana: são de ocorrência menos frequentes, entretanto possuem melhor prognóstico. Também são conhecidas como lesões não parenquimatosas ou de comprometimento extra-axial (SILVA, 2013).

O sintoma neurológico mais comum é a cefaleia, o qual geralmente não surge como sintoma inicial, mas está intimamente relacionado as exacerbações de outros. Alguns portadores de SB podem desenvolver alterações denominadas de Síndrome Neurocomportamental, que segundo Silva (2013) “consiste em euforia, desinibição, indiferença à doença, agitação/retardo psicomotor, atitudes paranoicas e preocupações obsessivas.” Também já foram relatadas alterações de personalidade. Vale ressaltar que esses sintomas não foram associados a qualquer fármaco ou substância (SILVA, 2013).

4. Manifestações vasculares

O envolvimento vascular na SB é relatado em torno de 5-40% dos pacientes. A doença cursa com espessamento fibroso em todas as camadas da parede vascular, concomitante com formação aneurismática e trombo nos aneurismas (UPALA; YONG; SANGUANKEO, 2017).

A forma mais comum de envolvimento vascular na Síndrome de Behçet é a trombose venosa profunda das extremidades inferiores. A lesão endotelial que ocorre na SB desempenha papel fundamental na aterogênese que ocorre na doença (HATEMI et al., 2016; YILDIRIM et al., 2016).

A etiologia da doença vascular ainda é obscura, porém sabe-se que a inflamação vascular é a lesão primária, e o estado protrombótico da SB ocorre devido à lesão celular endotelial. Estudos sugerem que a disfunção endotelial na

doença cursa com aumento de fator vonWillebrand, E selectina, trombomodulina solúvel e fator de crescimento endotelial vascular. Em consequência do aumento destes fatores, ocorre anormalidades fibrinolíticas, coagulação e disfunção na atividade do óxido, tendo como resultado final a rigidez arterial (UPALA; YONG; SANGUANKEO, 2017).

Segundo estudo de revisão sistemática e metanálise realizado por Upala, Yong e Sanguankeo (2017), o indicador de rigidez arterial (avaliado usando velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral- PWV) encontrou-se aumentado em pacientes com a SB em comparação com os controles (UPALA; YONG; SANGUANKEO, 2017).

A principal causa de mortalidade da Doença de Behçet é o desenvolvimento de aneurisma, o qual não é raro de ocorrer e está relacionado ao mau prognóstico e a mortalidade de 50% no primeiro ano. Todos os territórios podem ser afetados, entretanto existe uma predileção pela aorta abdominal e artérias pulmonares, sendo esse último quase patognomônico da SB. Apesar de o paciente poder apresentar tosse, dispneia, febre e dor pleurítica, o sintoma cardinal é a hemoptise. Quando combinados com a trombose venosa profunda passa a ser chamada de Síndrome de Hughes-Stovin (SILVA, 2013).

5. Manifestações monoarticulares

Em até 50% dos portadores de SB observa-se a doença articular, que pode se apresentar na forma de artrite, a qual é a mais comum e principalmente de modo monoarticular, bem como na forma de artralgia. Comumente as grandes articulações são as mais envolvidas. Este tipo de manifestação é encontrando principalmente durante os períodos de exacerbações e geralmente é transitória, resolve em 1 a 3 semanas, assimétrica, não erosiva e não deformante (SILVA, 2013).

6. Manifestações do trato gastrointestinal

Em pacientes do Extremo Oriente é mais frequentemente encontrado o acometimento gastrointestinal. Entre as alterações incluem as náuseas, vômito, diarreia, anorexia, dor abdominal e dispepsia. Exceto quando está associada a Síndrome de Budd-Chiari, sintomas de pancreatite e problemas hepáticos são raros de ocorrerem (CINAR, 2014).

A doença na forma gastrointestinal comumente se apresenta com úlceras profundas e circulares do intestino delgado. Lesões mais significativas são observadas na região ileocecal. Esta forma da síndrome pode levar a complicações como perfuração intestinal ou fistulização, que podem exigir cirurgia de ressecção intestinal (D'ANGELO et al., 2017).

7. Manifestações pulmonares, renais e cardíacas

O envolvimento das artérias renais é raro e caso esteja presente pode ser através de proteinúria, hematúria, insuficiência renal. Podendo ainda apresentar-se como amiloidose ou glomerulonefrite. No que refere ao sistema pulmonar, além das já referidas, podem ainda ocorrer alterações mais raras como embolia, derrame pleural, fibrose e infecção pulmonar (SILVA, 2013).

O envolvimento cardiovascular na síndrome de Behçet é estimado entre 7% e 46%. Na doença, estão presentes lesões de vasculite que podem afetar veias e artérias de todos os tamanhos. A forma típica de envolvimento arterial manifesta-se como um aneurisma real ou falso (DEMIRELLI et al., 2015).

Os aneurismas coronários podem ser observados durante os procedimentos de angiografia em pacientes com SB. Alguns desses aneurismas são assintomáticos, enquanto outros manifestam com síndrome coronariana aguda. O envolvimento cardíaco na SB pode progredir como endocardite, miocardite, pericardite, trombose intracardíaca, fibrose endomiocárdica e doenças valvares. O envolvimento pericárdico foi relatado como a manifestação mais comum de envolvimento cardíaco em alguns estudos (DEMIRELLI et al., 2015).

Diagnóstico

O diagnóstico é baseado na clínica apresentada pelo paciente, para isso é exigido do profissional uma avaliação cuidadosa da história desse paciente, exame físico minucioso, bem como a exclusão de outros diagnósticos. Ainda não estão disponíveis exames laboratoriais ou histopatológicos patognomônicos para a doença de Behçet. Podem ser solicitados exames que não são específicos como marcadores de inflamação, a exemplo a proteína C reativa. As imunoglobulinas e

fatores de complemento podem estar elevados, enquanto os auto-anticorpos estarão ausentes. Importante ressaltar que a presença do HLA B51 apesar de não possuir valor diagnóstico, auxilia no diagnóstico diferencial (BEDDOUCHE et al., 2016; CASO et al., 2014).

Há de se convir que devido a esses fatores, pode ocorrer o atraso do diagnóstico e conseqüentemente o agravamento de tal doença, o que pode colocar em risco a vida do paciente. Isso é comum de acontecer em áreas não endêmicas da doença. Dessa forma, é de suma importância que o diagnóstico seja realizado precocemente para assim dar seguimento e fornecer o tratamento adequado ao portador da síndrome a fim de que ocorra melhora do prognóstico (CINAR et al, 2014).

Para auxiliar no diagnóstico foi publicado em 1990 a tabela com critérios do ISGBD (*International Study Group for Behçet Disease*). Atualmente ainda é a mais utilizada e melhor aceita pela comunidade médica, eis que, apresentam uma sensibilidade em torno de 65,4 a 83,7% e uma especificidade que varia de 89,5 a 99,2%. Como mostrado no Quadro 1, para o diagnóstico faz-se necessário a presença de úlceras orais recorrentes, somado a no mínimo duas das seguintes manifestações: úlceras genitais recorrentes, lesões oculares, alterações cutâneas e um teste de patergia positivo (SILVA, 2013).

Deve-se atentar para o fato de que a ulceração oral, que é de suma importância para o diagnóstico de SB, pode estar associada a outras doenças, como doença de Crohn (DC), lúpus eritematoso sistêmico ou outras causas, como herpes simples, úlceras aftosas benignas, síndrome de Stevens-Johnson, vírus da imunodeficiência humana ou mesmo com o déficit de vitaminas (SILVA, 2013).

Quadro 1: Critérios diagnósticos DA Doença de Behçet do ISGBD de 1990*.

Critério essencial	
Úlceras orais recorrentes	Lesão menor, maior ou ulceração herpetiforme observada pelo menos três vezes durante um ano.
Mais dois dos seguintes sintomas/sinais	

Úlceras genitais recorrentes	Observação da úlcera ou cicatriz.
Lesões oculares	Uveíte anterior ou posterior; presença de células no vítreo detectadas no exame biomicroscópico; vasculite retiniana observada pelo oftalmologista.
Alterações cutâneas	Eritema nodoso; pseudo-foliculite; lesões pápulo-postulares; nódulos acneiformes em indivíduos no pós adolescência e que não medicados com cortiesteroides.
Teste de patergia positivo	Aparecimento no local do teste de pápula eritematosa, com mais de 2mm de diâmetro, 24 a 48 horas, após picada intradérmica com agulha estéril.

* Achados aplicáveis apenas na ausência de outras explicações clínicas.

FONTE: SILVA, 2013

No que tange o diagnóstico diferencial de SB com trombose venosa e envolvimento pulmonar, deve-se considerar a Síndrome de Hughes-Stovin (SHS), eis que os achados clínicos, radiológicos e histopatológicos se misturam. Isso fez com que a SHS passasse a ser considerada uma variante da SB ou mesmo sua forma incompleta. A SHS é um transtorno de ocorrência rara, se caracteriza por tromboflebite e presença de múltiplos aneurismas na região pulmonar. Portadores dela geralmente apresentam sinais comuns a outras doenças, como febre, tosse, dispneia, dor torácica e hemoptise. Tanto na SHS quanto na SB o grau de envolvimento pulmonar costuma ser idêntico. Para diferencia-las é importante identificar os achados associados especificamente à SB, quais sejam teste de patergia positivo, úlceração genital recorrente, lesões oculares e/ou na pele, irite e artralgia (CINAR et al, 2014)

Não há critérios validados no diagnóstico de envolvimento neurológico da SB. Achados clínicos, de neuroimagem e alterações no líquido cefalorraquidiano (LCR) são normalmente suficientes para o diagnóstico da doença. A ressonância magnética cerebral é o padrão ouro, pois permite diagnóstico diferencial da SB com lúpus eritematoso sistêmico e outras doenças. O LCR está alterado em cerca de 60% a 80% dos pacientes, apresentando ligeira elevação de proteínas e hiper celularidade, porém com níveis normais de glicose (BRAVO et al, 2017).

No que tange as manifestações gastrointestinais, um importante diagnóstico diferencial é a Doença de Crohn (DC). Embora o diagnóstico da DC seja baseado em características endoscópicas e histológicas, não existe um teste diagnóstico específico para SB e o diagnóstico depende de características clínicas (VALENTI et al., 2017).

Pode ser considerado na presença de ulcerações orais recorrentes mais 2 dos seguintes critérios: ulcerações genitais recorrentes, lesões oculares, lesões cutâneas, resultados positivos de um teste de patergia. Em 2014, foram propostos novos critérios para o diagnóstico SB chamado ICBD (Critérios Internacionais para Doença de Behcet) e incluem dois critérios clínicos adicionais, envolvimento neurológico e vascular, permitindo o diagnóstico, mesmo sem a presença de lesões aftosas orais, que foram consideradas obrigatórias nas classificações anteriores de ISG (VALENTI et al., 2017).

Trombose da veia profunda das extremidades inferiores é a forma mais comum de envolvimento vascular em SB. Os achados em estudos sugerem que a função endotelial é prejudicada nos casos de SB antes das mudanças estruturais visíveis na parede arterial (BEDDOUCHE et al., 2016; YILDIRIM et al., 2016).

A doença vascular, também chamado angio-Behcet que afeta principalmente o homem adulto jovem pode ocorrer em 46% dos casos. O acometimento mais frequente é a trombose venosa, principalmente na localização de veias periféricas. Trombose da veia dorsal profunda do pênis é uma emergência urológica. O tratamento deve ser iniciado imediatamente ou o prognóstico da função sexual pode ser comprometido (BEDDOUCHE et al., 2016).

Quanto ao acometimento ocular pela SB, a angiografia por fluoresceína (FA), foi considerada o padrão ouro para demonstrar a atividade inflamatória nos casos de uveíte por Behçet. Porém, a FA tem limitação de ser uma investigação invasiva e é contraindicada em alguns pacientes devido ao uso de corantes. A angiografia por tomografia de coerência óptica (OCTA) é uma opção não invasiva que apresenta a vantagem de permitir ao médico diferenciar plexo capilar superficial e profundo, diferentemente da FA (SOMKIJRUNGROJ et al., 2017).

Tratamento

O objetivo principal no tratamento da SB é induzir e manter a remissão da doença, bem como melhorar a qualidade de vida dos pacientes. O tratamento baseia-se no órgão acometido pela doença e na gravidade dos sintomas. A escolha terapêutica é limitada, devido ao pequeno número de estudos de alta qualidade sobre a terapêutica da SB. Saleh e Arayssi (2014) reuniram em uma revisão os principais resultados obtidos de ensaios clínicos randomizados e relatos de caso prévios, ilustrados no Quadro 2 (SALEH; ARAYSSI, 2014).

Quadro 2: Ensaios randomizados controlados na doença de Behçet.

Autores e ano	Intervenção	Efeito	Resultado
Davatchi et al., 2009	Colchicina 1 mg/dia versus placebo	Úlcera oral, úlcera genital, pseudofoliculite, eritema nodoso	Benéfico
Melikoglu et al., 2005	Etanercepte 25 mg por via subcutânea duas vezes por semana versus placebo	Úlceras orais, úlceras genitais, lesões papulopustulares, lesões nodulares, artrite	Benéfico
Matsuda et al., 2003	Rebamipide 300 mg/dia versus placebo	Úlcera oral	Benéfico
Alpsoy et al., 2002	IFN-2a subcutâneo 6 MU três vezes por semana versus placebo	Úlceras orais, úlceras genitais, lesões papulopustulares	Benéfico
Sharquie et al., 2002	Dapsona 100 mg/dia versus placebo	Úlceras orais, úlceras genitais, lesões semelhantes a eritema nodoso, lesões papulopustulares, lesões acneiformes	Benéfico
Yurdakul et al., 2001	Colchicina 1-2 mg/dia versus placebo	Úlceras genitais, eritema nodoso e artrite	Benéfico em mulheres na úlcera genital. Benéfico em ambos os sexos no eritema nodoso e artrite
Hamuryudan et al., 1998	Talidomida 300 mg/dia versus placebo	Úlceras orais, úlceras genitais, lesões foliculares, polineuropatia, úlceras orais, úlceras genitais, lesões foliculares	Benéfico
Yazici et al., 1990	Azatioprina 2,5 mg/kg/dia versus placebo (sem doença ocular)	Doença ocular recente	Prevenção do desenvolvimento de nova doença ocular
Ozyazgan et al., 1992	Ciclosporina A 5 mg/kg/dia versus ciclofosfamida 1 g/mês por via	Uveíte	Benéfico

	intravenosa		
Masuda et al., 1989	Ciclosporina 10 mg/kg/dia versus colchicina 1 mg / dia	Ataque ocular	Benéfico
BenEzra et al., 1988	Ciclosporina 10 mg/dia (mais tarde 5 mg/dia) versus terapia convencional (prednisolona 1-1,5 mg/dia ou clorambucil 0,1-0,2 mg/dia)	Ataque ocular	Benéfico

Fonte: SALEH; ARAYSSI, 2014

1. Tratamento pela clínica apresentada:

O principal suporte da terapia de aftas isoladas e lesões semelhantes à acne está centrado em medidas tópicas. A colchicina em uma dosagem diária de 1-2 mg/dia pode ser introduzida como uma opção adicional no tratamento de sinais mucocutâneos (CASO et al., 2014).

A azatioprina pode ser considerada em casos com envolvimento mucocutâneo e articular resistente grave em dosagem diária de 2,5 mg/kg. Seu uso junto com corticosteróides sistêmicos é recomendado em pacientes que apresentam comprometimento ocular afetando o segmento posterior. Estudo realizado provou que a azatioprina tem resultado superior ao placebo na diminuição de ataques de uveíte (CASO et al., 2014; HATEMI et al., 2016; SALEH; ARAYSSI, 2014).

A talidomida, na dose diária variando de 100 a 300 mg, também mostrou reduzir a frequência de ulcerações orogenitais e pseudofoliculite, mas devido ao risco teratogênico e à polineuropatia periférica frequente, seu uso é limitado (CASO et al., 2014).

O uso precoce de ciclofosfamida (com uma dosagem diária de 1 mg/kg ou com uma dosagem variando de 750 a 1 g/m² a cada 4 semanas administrada por via intravenosa) foi considerado útil para as complicações vasculares da SB, incluindo trombozes, oclusões e aneurismas de grandes vasos. Estas são complicações temidas devido a alta morbidade e mortalidade (CASO et al., 2014).

Pacientes com sinais clínicos neurológicos severos (meningoencefalite, trombose do seio dural e envolvimento severo do sistema nervoso periférico) também requerem doses elevadas de corticosteroides orais ou intravenosos. Os corticosteroides, azatioprina, ciclosporina A e ciclofosfamida são recomendados no tratamento da trombose venosa profunda aguda. Os principais tratamentos para a

Síndrome de Behçet de acordo com a clínica apresentada pelo paciente estão relatados no Quadro 3 (CASO et al., 2014).

2. Pelas medicações usadas:

Agentes anti-TNF: a principal indicação para tratamento com uso destas substâncias constitui o envolvimento ocular refratário; entretanto já vem sendo evidenciado em diversos estudos, os efeitos benéficos em sítios extra-oculares. São eles: infliximab e tocilizumab (que se mostrou um agente alternativo para controlar a uveíte por Behçet, refratária aos esteroides e ao tratamento com interferon). Embora o tratamento com agentes anti-TNF- α tenha sido largamente efetivo em SB nem todos os pacientes são respondedores definidos, e esta resposta benéfica pode declinar ao longo do tempo. Por essa razão, terapias adicionais para pacientes refratários com SB são inevitavelmente necessárias (ALOKAILY; SAATI; JAWAD, 2017; HATEMI, et al., 2016).

Segundo estudos realizados por Emmi et al (2016), os linfócitos Th1 e Th17, nos estágios iniciais da doença, conduzem à inflamação, levando ao dano da mucosa através da produção de citocinas, bem como pela citotoxicidade. Foi demonstrada também a capacidade de grande produção de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) ao nível da mucosa, sugerindo que sua produção ocorre devido a propriedade das células T intestinais dos pacientes que possuem a doença intestinal ativa. Este estudo demonstra a importância da terapia com fármacos anti-TNF- α em pacientes com a doença intestinal precoce (EMMI et al., 2016).

Interferon alfa: droga utilizada para, principalmente, acometimentos oculares. Vários estudos demonstram rápido início da ação, e altas taxas de remissão, mesmo após a retirada da medicação. Administração da medicação semanalmente apresentou maior tolerabilidade e menos efeitos adversos que as aplicações mais frequentes (HATEMI, et al., 2016).

Interleucinas: constituem uma opção promissora devido à semelhança entre a Síndrome de Behçet e algumas condições autoimunes (HATEMI, et al., 2016).

Agentes anticoagulantes: o uso de anticoagulantes objetivando a prevenção de tromboembolismo pulmonar e o desenvolvimento de síndrome pós-trombótica, ainda encontra-se em debate. Foi considerado seu uso devido ao acometimento venoso típico da Síndrome de Behçet, principalmente nas extremidades inferiores (HATEMI, et al., 2016).

Quadro 3: Tratamento da Síndrome de Behçet pela clínica apresentada.

Acometimento		Medicamento
Mucocutâneo	Leve	Triancinolona tópico, Dexametasona tópico
	Moderado	Colchicina 1-2mg/dia e/ou Dapsona + corticoide oral
	Grave	Talidomida 100-300 mg/dia ou Azatioprina 2,5 mg/kg/dia) + corticoide oral
Ocular	Tópico	Esteroides oftálmicos tópicos
	Sistêmico	Azatioprina VO 2,5 mg/kg/dia
	Refratário	Ciclosporina A 5 mg/kg a cada 6-8 semanas Interferon α Anti-TNF α (Infliximab e tocilizumab)
Neurológico		Ciclofosfamida 1g/m ² /mês IV por 6 meses
Vascular		Ciclofosfamida 500 mg/kg IV por 6 meses
Articular		Colchicina 1-2mg/dia Azatioprina (se resistência)

Fonte: CASO et al., 2014; SALEH; ARAYSSI, 2014; HATEMI et al., 2016.

Conclusão

A doença de Behçet ainda é pouco conhecida pelos profissionais e acadêmicos de saúde e principalmente pela população, entretanto, estudos vêm mostrando aumento em sua prevalência.

Desta forma, o trabalho irá incrementar a literatura sobre o tema, o que é de grande valia, uma vez que os dados ainda são escassos, especialmente na língua portuguesa. Por fim, dissertar sobre a Síndrome de Behçet se torna relevante

também por se tratar de um relato de caso de nossa comunidade, fato que mostra que a doença apesar de ser considerada rara, é encontrada em nosso meio.

Behcet's Syndrome: literature review

Abstract

It is a multisystemic disease, in which occurs inflammatory episodes that characterize a vasculitis. The manifestations of the syndrome are considered, for the most part, as benign and self-limited. People with this disease may have general symptoms, which are common to other diseases. There may be involvement of the neurological and vascular system. It is assumed that Behçet's syndrome is characterized by periodic episodes of acute inflammation. Objective: Do a literature review on Behçet's Syndrome, as well as a case study of a patient with this syndrome. Methods: The research was based on electronic data Medline, SciELO and PubMed.

Key-words: Behçet's syndrome. Behçet's disease. Vasculitis.

Referências

ADEEB, F. et al. Associations of HLA-B alleles with Behçet's disease in Ireland. **Clin Exp Rheumatol**, 2017. Disponível em: <<http://www.clinexprheumatol.org/article.asp?a=11611>> . Acesso em: 11 ago. 2017.

ALAMI, A. et al. Behçet oculaire. **Pan African Medical Journal**, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5491746/pdf/PAMJ-26-237.pdf>> . Acesso em: 11 ago. 2017.

ALOKAILY, F.; AL SAATI, A.; JAWAD, A. Successful treatment of Behçet's uveitis with Tocilizumab. **Saudi Journal of Ophthalmology**. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5352938/pdf/main.pdf>>. Acesso em: 01 ago. 2017.

BEDDOUCHE, A. et al. Thrombose de la veine dorsale profonde de la verge revelant une maladie de Behcet. **Pan African Medical Journal**, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4992395/pdf/PAMJ-24-17.pdf>>. Acesso em: 01 ago. 2017.

BRAVO, A.L. et al. Manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Behçet: descripción de un caso y revisión de la literatura. **Reumatologia Clinica**, 2017. Disponível em: <<http://www.reumatologiaclinica.org/es/manifestaciones-neurológicas-enfermedad-behçet-descripción/avance/S1699258X17301006/>>. Acesso em: 20 mai. 2017.

BURILLO-SANZ, S. et al. Mutational profile of rare variants in inflammasome-related genes in Behçet disease: A Next Generation Sequencing approach. **Scientific Reports**. Jul, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5559572/pdf/41598_2017_Article_9164.pdf> . Acesso em: 15 ago. 2017.

CASO, F. et al. Biological Treatments in Behçet's Disease: Beyond Anti-TNF Therapy. **Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation**. 30 jun. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4100257/pdf/MI2014-107421.pdf>>. Acesso em: 13 maio 2017.

CINAR, M. et al. Evolução clínica da doença de Behçet em paciente com atraso do diagnóstico e seguimento radiológico dos trombos com angiogramia computadorizada: seguimento por 5 anos durante tratamento imunossupressor.

Revista Brasileira de Reumatologia, 2014 Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2013.08.004>>. Acesso em: 14 ago. 2016.

COUTINHO, I. et al. Doença de Behçet ocular: a nossa realidade. **Rev. bras.oftalmol.** V.76. N.4 Rio de Janeiro Jul/Ago, 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72802017000400210&lang=pt>. Acesso em: 01 set. 2017.

D'ANGELO, T. et al. Magnetic Resonance Enterography Findings of Intestinal Behçet Disease in a Child. **Case Reports in Radiology**. 2017. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/crira/2017/8061648/>>. Acesso em: 01 set. 2017.

DEMIRELLI, S. et al. Cardiac manifestations in Behcet's disease. *Intractable & Rare Diseases Research Advance Publication*, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4428189/pdf/irdr-4-70.pdf>>. Acesso em: 01 ago. 2017.

EMMI, G. et al. Cytotoxic Th1 and Th17 cells infiltrate the intestinal mucosa of Behçet patients and exhibit high levels of TNF- α in early phases of the disease. **Clinical Trial/Experimental Study**, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5266013/pdf/medi-95-e5516.pdf>>. Acesso em: 02 jul. 2017.

ESATOGLU, S.N. et al. Behçet's syndrome: providing integrated care. **J Multidiscip Healthc. Ago**, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5565245/>>. Acesso em: 01 set. 2017.

FERRÃO, C. et al. A nossa regra de ouro na doença de Behçet: tratar a manifestação clínica. **Arquivos de Medicina**, v. 29, n. 3, p. 75-79, 2015. Disponível em: <<http://www.scielo.mec.pt/pdf/am/v29n3/v29n3a03.pdf>>. Acesso em: 16 ago. 2016.

HATEMI, G. et al. One year in review 2016: Behçet's syndrome. **Clin Exp Rheumatol**, 2016. Disponível em: <<http://www.clinexprheumatol.org/article.asp?a=10952>>. Acesso em: 01 ago. 2017.

MARINHO, K.C.T. et al. Síndrome de Behçet: Revisión de la literatura y presentación de Caso Clínico. **Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac.** V.38 N.2. Barcelona Jun, 2016. Disponível em: <http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-05582016000200009&lang=pt>. Acesso em: 02 ago. 2017.

ORTIZ-FERNÁNDEZ, L. et al. Genetic Analysis with the ImmunoChip Platform in Behçet Disease. Identification of Residues Associated in the HLA Class I Region and New Susceptibility Loci. **PloS One**, v. 11, n. 8, p. e0161305, 2016. Disponível em: <<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0161305>>. Acesso em: 16 ago. 2016.

PRINTO. Doença de Behçet (DB). Pediatria II, Reumatologia, EULAR Centre of Excellence in Rheumatology. Disponível em: <[https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/PT/info/12/Doen%C3%A7a-de-Beh%C3%A7et-\(DB\)](https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/PT/info/12/Doen%C3%A7a-de-Beh%C3%A7et-(DB))>. Acesso em: 16 ago. 2016.

SAITO, K.; WATANABE, T.; TORU, S. Multiple Hemorrhagic Cerebral Cortical Lesions in Neuro-Behçet's Disease. **Internal Medicine**, 2017. Disponível em: <https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/56/17/56_8632-16/_pdf> . Acesso em: 10 ago. 2017.

SALEH, Z.; ARAYSSI, T. Update on the therapy of Behçet disease. **Ther Adv Chronic Dis**. Mai, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3992825/pdf/10.1177_2040622314523062.pdf>. Acesso em: 05 ago. 2017.

SCHERRER, M.A.R., ROCHA, V.B., GARCIA, L.C. Behçet's disease: review with emphasis on dermatological aspects. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. Jul-Ago, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5595589/>>. Acesso em: 16 ago. 2017.

SILVA, A.M.S. Doença de Behçet. 2013. 46 f. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Universidade do Porto, Porto. Disponível em: <https://sigarra.up.pt/ffup/pt/pub_geral.show_file?pi_gdoc_id=596467>. Acesso em: 16 ago. 2016.

SOMKIJRUNGROJ, T. et al. Assessment of Vascular Change Using Swept-Source Optical Coherence Tomography Angiography: A New Theory Explains Central Visual Loss in Behçet's Disease. **Journal of Ophthalmology**, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5449745/pdf/JOPH2017-2180723.pdf>> . Acesso em: 05 ago. 2017.

TAKEUCHI, M. KASTNER, D.L. REMMERS, E.F. The immunogenetics of Behçet's disease: A comprehensive review. **J Autoimmun**, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4628864/>> . Acesso em: 21 mai. 2017.

UPALA, S.;YONG, W.C. Increased Arterial Stiffness in Behçet's Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis. **Korean Circ J**. Jul, 2017. Disponível em:<<https://www.koreancircj.kr/DOIx.php?id=10.4070/kcj.2017.0004>>. Acesso em: 05 ago. 2017.

VALENTI, A. et al. Intestinal Behçet and Crohn's disease: two sides of the same coin. **Pediatric Rheumatology**, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5397832/pdf/12969_2017_Article_162.pdf>. Acesso em: 02 ago. 2017.

YANG, Y. et al. Berberine exerts an anti-inflammatory role in ocular Behcet's disease. **Mol Med Rep**. Jan. 2017 Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5355754/pdf/mmr-15-01-0097.pdf>>. Acesso em: 02 jul. 2017.

YAZICI, H. Behçet's syndrome in the 2000s: "Where is the wisdom we have lost in knowledge?" **Clin Exp Rheumatol**, 2016. Disponível em: <<http://www.clinexprheumatol.org/article.asp?a=11036>>. Acesso em: 20 mai. 2017.

YILDIRIM, A. et al. Evaluation of arterial stiffness and subclinical atherosclerosis in patients with Behçet's disease without cardiovascular involvement. **Turk Kardiyol Dern Ars**, 2016. Disponível em: <https://www.journalagent.com/tkd/pdfs/TKDA_44_7_575_581.pdf>. Acesso em: 01 ago. 2017.

ZEIDAN, M.J. et al. Behçet's disease physiopathology: a contemporary review. **Auto Immun Highlights**. Dez, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4751097/>>. Acesso em: 02 ago. 2017.

ZEYDAN, B. et al. Infliximab is a plausible alternative for neurologic complications of Behçet disease. **Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm**, out. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4950829/pdf/NEURIMMINFL2016009779.pdf>>. Acesso em: 20 mai. 2017

