

BMJ Best Practice

Síndrome de Behçet

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Prevenção	5
Prevenção secundária	5
Diagnóstico	6
Caso clínico	6
Abordagem passo a passo do diagnóstico	6
Fatores de risco	9
Anamnese e exame físico	9
Exames diagnóstico	11
Diagnóstico diferencial	12
Critérios de diagnóstico	13
Tratamento	14
Abordagem passo a passo do tratamento	14
Visão geral do tratamento	15
Opções de tratamento	16
Novidades	21
Acompanhamento	22
Recomendações	22
Complicações	22
Prognóstico	22
Diretrizes	24
Diretrizes de diagnóstico	24
Diretrizes de tratamento	24
Referências	25
Imagens	27
Aviso legal	30

Resumo

- ◇ Vasculite que causa manifestações mucocutâneas, oftalmológicas, vasculares, gastrointestinais e do sistema nervoso central (SNC).
- ◇ Mais comumente observada em pessoas jovens com idade entre os 20 e 30 anos.
- ◇ Mais ativa e intensa em homens.
- ◇ A azatioprina e outras terapias imunossupressoras são usadas quando estão presentes manifestações graves, como comprometimentos ocular, vascular e do SNC.
- ◇ Em muitos pacientes a atividade da doença diminui com o tempo, e esta evolução natural afeta as decisões de tratamento.

Definição

Uma vasculite sistêmica, descrita pela primeira vez por Hulusi Behçet, um dermatologista turco; a síndrome de Behçet é mais comumente observada na Turquia, em Israel, na bacia do Mediterrâneo e na Ásia Oriental (onde o Japão e a Coreia do Sul relatam a maioria dos casos).^[1] ^[2] Ela pode provocar lesões na pele e na mucosa, uveíte, doença dos grandes vasos arteriais e venosos e manifestações gastrointestinais e neurológicas. Estas podem se manifestar nos pacientes em várias combinações e sequências ao longo do tempo.^[1]

Epidemiologia

Os pacientes são principalmente do Oriente Médio, da região do Mediterrâneo e da Ásia Oriental, sendo que o Japão e a Coreia do Sul estão no topo da lista. A síndrome de Behçet é rara no norte da Europa e na África. A prevalência na Turquia é de 1 em 250 na população adulta.^[5] Ela pode afetar qualquer faixa etária, mas é rara antes da puberdade e após a sexta década de vida. Ela é observada com maior frequência em pacientes que estão na segunda e terceira décadas de vida. Apresenta distribuição homogênea entre homens e mulheres, mas os sintomas mais graves e desfechos piores ocorrem frequentemente nos homens.^[4] Algumas manifestações mostram diferenças regionais. Por exemplo, o envolvimento gastrointestinal é raro na Turquia, é mais comum no Japão e é observado em cerca de 30% dos pacientes nos EUA.^[6] ^[7] A patergia (hiperatividade subcutânea da pele a uma picada com agulha) é mais comum no Oriente Médio que nos EUA e no norte da Europa.

Etiologia

A etiologia não é conhecida. Estudos familiares mostram uma possível predisposição genética.^[8] Pode haver participação de mecanismos inflamatórios e imunológicos exacerbados, mas não está claro se este é um distúrbio autoimune ou autoinflamatório.^[4] As doenças autoinflamatórias são um grupo de doenças hereditárias caracterizadas por episódios recorrentes de inflamação sistêmica na ausência de uma patologia autoimune óbvia, como títulos altos de autoanticorpos patogênicos ou células T específicas para o antígeno. Ao contrário das outras doenças autoimunes, a síndrome de Behçet não é tipicamente associada a autoanticorpos, à doença de Raynaud, à síndrome de Sjögren, à trombocitopenia, à anemia hemolítica, à hipersensibilidade ao sol, ao envolvimento da serosa ou ao risco elevado de outras doenças autoimunes. Algumas características que a separam das doenças autoinflamatórias incluem tendência de regressão com o tempo, ausência de mutações associadas às doenças autoinflamatórias e prevalência mais alta que as doenças autoinflamatórias típicas, como a febre familiar do Mediterrâneo. Tanto o sistema imunológico inato quanto o adaptativo podem estar envolvidos.^[9]

Fisiopatologia

A patogênese é desconhecida. Há uma hiper-reatividade de neutrófilos, mas não está claro se isso é primário ou secundário à ativação controlada por citocinas.^[9] Também há algumas evidências oriundas de análises retrospectivas de coorte de pacientes de que pode haver grupos distintos de manifestação da doença, e cada um pode ter uma patogênese diferente.^[10]

Prevenção secundária

Novas manifestações envolvendo os olhos, o sistema nervoso central (SNC) e o sistema vascular ou trombose venosa profunda (TVP) devem conduzir a uma avaliação imediata e a um encaminhamento aos especialistas correspondentes. Não há necessidade de se evitar coletas de sangue, apesar da patergia.

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher de 30 anos de idade apresenta uma história de 4 meses de úlceras orais e genitais recorrentes. As úlceras orais surgem em semanas alternadas, com >5 úlceras por vez, e remitem por conta própria em 7 a 10 dias. Elas causam desconforto e ocorrem na parte interna dos lábios e bochechas e em sua língua. As úlceras genitais são em menor número e nem sempre são dolorosas. Ela também notou acne em suas pernas e costas, mas não na face, apesar de nunca ter tido qualquer acne facial na adolescência. Além disso, ela apresentou 2 episódios de lesões arredondadas, avermelhadas e dolorosas nas pernas. Elas remiram sem tratamento após 1 semana.

Caso clínico #2

Um homem de 28 anos de idade apresenta uma história de 2 meses de dor ocular e visão turva que vem piorando nas últimas semanas. Ambos os olhos estão envolvidos. Ele também se queixa de úlceras orais e genitais recorrentes que o têm incomodado nos últimos 5 meses. Ele vinha tendo acne facial já há algum tempo, mas atualmente está apresentando também acne nas costas, na parte superior dos braços e nas pernas.

Outras apresentações

A síndrome de Behçet pode também manifestar sintomas gastrointestinais, como diarreia, dor abdominal do tipo cólica e ulcerações da mucosa, especialmente em pacientes da Ásia Oriental e dos EUA.^[3] Estes são frequentemente confundidos com os sintomas de doença inflamatória intestinal e, de fato, são similares. Uma colonoscopia e, ocasionalmente, um exame de imagem do intestino delgado geralmente são necessários para diferenciar as duas doenças. Cerca de 10% dos pacientes apresentam envolvimento do sistema nervoso central (SNC) com sintomas variáveis, possivelmente incluindo cefaleias, alterações do estado mental, hemiparesia, tontura, perda de equilíbrio ou coma. Entre os pacientes com envolvimento do SNC, a maioria apresenta doença parenquimatosa cerebral, inflamação e alterações da substância branca que geralmente não respondem ao tratamento. Menos de 20% dos pacientes com envolvimento do SNC têm trombos do seio dural. O hipóprio, a precipitação de células inflamatórias na câmara anterior dos olhos, é virtualmente patognomônico.^[3]

A tromboflebite está associada ao envolvimento vascular em outras partes do corpo, principalmente na forma de aneurismas. Os aneurismas pulmonares são a principal causa de óbito.^[4]

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico é baseado em critérios clínicos definidos: os pacientes quase sempre têm úlceras orais recorrentes associadas a outras 2 manifestações clínicas (ou seja, úlceras genitais recorrentes, lesões cutâneas, lesões oculares ou teste de patergia positivo). Manifestações clínicas adicionais podem envolver vários sistemas de órgãos, incluindo o ocular, o gastrointestinal, o vascular, o pulmonar e o sistema nervoso central (SNC).

A história completa deve ser colhida, com particular atenção para a história familiar da doença.

Exames laboratoriais e de imagem não são úteis para o diagnóstico da síndrome de Behçet, mas têm um papel importante para descartar diagnósticos alternativos ou para avaliar complicações da síndrome de Behçet, como doenças vasculares e do SNC.

Manifestações clínicas

Úlceras orais e genitais

[Fig-1]

- Muitos relatam úlceras orais recorrentes; úlceras aftosas são o tipo mais comum observado.
- Ulcerações genitais podem ser dolorosas e geralmente se manifestam no escroto ou nos lábios. Úlceras grandes podem deixar cicatrizes, especialmente as que ocorrem no escroto.
- As lesões cutâneas podem ser pápulo-pustulosas ou nodulares.
- As lesões acneiformes são similares à acne vulgar, mas podem surgir em locais atípicos (por exemplo, braços e pernas).
- As lesões de eritema nodoso são observadas em cerca de metade dos pacientes; ao contrário de outros casos de eritema nodoso, as lesões associadas à doença de Behçet podem sofrer ulceração.
- A tromboflebite superficial pode ser confundida com eritema nodoso.

Reação de patergia

[Fig-2]

- Induzida por uma puntura com o uso de uma agulha estéril e aguardando-se 48 horas para observar se há formação de uma pápula ou pústula.
- A frequência de positividade para patergia é >60% na Turquia, mas <10% nos EUA.[7]

Comprometimento ocular

[Fig-3]

- Aproximadamente metade dos pacientes apresenta envolvimento ocular com uveíte.[4]
- Mais grave em homens.[4]
- O hipópio, a precipitação de células inflamatórias na câmara anterior dos olhos, é observado em 20% dos pacientes com envolvimento ocular, sendo um marcador para inflamação grave.[4]

Envolvimento gastrointestinal

- Mais comum na Ásia Oriental; até um terço pode apresentar envolvimento gastrointestinal.[3]
- Diarreia, dores abdominais do tipo cólica e ulcerações da mucosa.

Envolvimento de grandes vasos

[Fig-4]

- Raro. As possibilidades incluem tromboflebite, trombose venosa profunda (TVP), trombose do seio dural e formação de aneurisma.
- A formação de aneurisma pode oferecer risco de vida, especialmente na vasculatura pulmonar, quando a hemoptise seria o sintoma de apresentação.[12]

Envolvimento do sistema nervoso central (SNC)

- O comprometimento da memória é observado com maior frequência.
- É possível haver comprometimento da fala, do equilíbrio e dos movimentos.

Artrite não erosiva

- Os joelhos são afetados com maior frequência; articulações pequenas também podem ser afetadas, mas comumente as articulações maiores são as mais atingidas.

Exames laboratoriais

Não há exames específicos para a síndrome em si. Os exames laboratoriais podem ser úteis para descartar diagnósticos diferenciais conflitantes.

- O fator reumatoide, os anticorpos antinucleares e os anticorpos anticitoplasma de neutrófilos geralmente são negativos na síndrome de Behçet.
- A velocidade de hemossedimentação (VHS) e a proteína C-reativa podem apresentar discreta elevação, mas esses achados são inespecíficos e, portanto, não são úteis ao diagnóstico.
- O antígeno leucocitário humano B51 (HLA-B51) pode ser positivo. Essa associação varia de acordo com a etnia, e embora também seja observada na população normal, é mais comum em pacientes com a síndrome de Behçet, em especial nas populações ao redor do Mediterrâneo e na Ásia Oriental. Pode ser um indicador de gravidade, o que ainda não está bem estabelecido.
- Em pacientes com envolvimento gastrointestinal, anticorpos anti-Saccharomyces cerevisiae podem estar elevados, mas são necessários estudos adicionais.^[13]

Exame de imagem do SNC

Qualquer sintoma neurológico deve ser avaliado imediatamente por meio de uma ressonância nuclear magnética (RNM) com angiografia do cérebro. Os achados da RNM no cérebro podem ser similares aos da esclerose múltipla em alguns casos ou pode haver alterações distintas da substância branca, comumente envolvendo o mesencéfalo.

Endoscopia digestiva

A colonoscopia e/ou a endoscopia digestiva alta podem ser necessárias naqueles com sintomas gastrointestinais, não para diagnosticar a síndrome de Behçet, mas para descartar diagnósticos alternativos, como a doença de Crohn ou a colite ulcerativa. As características de Behçet na colonoscopia geralmente são úlceras únicas, distintas e profundas.

Exame de imagem dos pulmões

A hemoptise pode ser o único sintoma manifesto do aneurisma pulmonar na síndrome de Behçet. A tomografia computadorizada (TC) de alta resolução do tórax é recomendada. A angiotomografia e a angiografia invasiva são estudos alternativos, caso a TC do tórax de alta resolução não confirme o diagnóstico. A TC de alta resolução ou a angiotomografia, escolhidas dependendo da disponibilidade e da especialidade local, são usadas para rastrear o aneurisma pulmonar em pacientes com tromboflebite ou outros aneurismas (por exemplo, na veia cava ou na veia hepática).

Avaliação oftalmológica

Os sintomas de envolvimento ocular podem incluir dor ocular, visão turva, sensibilidade à luz, vermelhidão ou lacrimejamento nos olhos, mas a uveíte posterior pode se manifestar com sintomas

mínimos. É indicada uma consulta com um especialista em oftalmologia em caso de qualquer alteração visual ou sintomas oculares a fim de avaliar o envolvimento ocular, como a uveíte.

Fatores de risco

Fortes

idade de 20 a 40 anos

- A maioria dos pacientes tem entre 20 e 30 anos. É incomum antes da puberdade e naqueles com idade >70 anos.

história familiar de síndrome de Behçet

- Contribui em aproximadamente 20% dos casos. Padrões complexos de herança não mendeliana.

predisposição genética

- Observada mais comumente no Oriente Médio e na Ásia Oriental e também ao redor do Mediterrâneo. Há evidências de antecipação genética (ou seja, a próxima geração adquire os sintomas mais precocemente e em uma forma mais grave).^[11]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

maior predisposição em certos grupos étnicos/geográficos (comum)

- Observada mais comumente no Oriente Médio e na Ásia Oriental e também ao redor do Mediterrâneo. Há evidências de antecipação genética (ou seja, a próxima geração adquire os sintomas mais precocemente e em uma forma mais grave).^[11]

úlceras orais (comum)

- Ao contrário das úlceras do herpes, essas lesões estão sempre localizadas nas superfícies úmidas da mucosa dentro da boca e não ocorrem nas superfícies externas dos lábios.
^[Fig-5]

úlceras genitais (comum)

- Podem ser dolorosas e podem deixar cicatrizes quando ocorrem no escroto.
- Tendem a se tornar infectadas, o que interfere no processo de cicatrização.
- O pênis geralmente não é afetado.

uveíte (comum)

- O subtipo panuveíte é a principal causa de morbidade. É mais comum em homens e também apresenta uma evolução mais grave em homens.

lesões de acne (comum)

- Idênticas às lesões da acne vulgar, mas localizadas nos braços e pernas.

eritema nodoso (comum)

- Lesões nodulares, difíceis de diferenciar da tromboflebite superficial.
- Geralmente presentes nos membros inferiores, tendendo a remitir em 1-2 semanas.

curta duração dos sintomas (comum)

- Ao contrário de outras doenças reumáticas, os sintomas da síndrome de Behçet tendem a regredir com o tempo.
- As chances de desenvolver novas áreas de envolvimento da maioria dos sistemas de órgãos também diminuem com o tempo, à exceção do envolvimento vascular e do sistema nervoso central (SNC).
- O envolvimento vascular e do SNC pode se desenvolver com frequência similar em qualquer ponto da evolução da doença.^[4]

tromboflebite superficial (comum)

- Associada à trombose venosa profunda (TVP) e à formação de aneurisma pulmonar.

hipópio (comum)

- Precipitação de células inflamatórias na câmara anterior dos olhos, indicando inflamação grave.

acidente vascular cerebral (AVC) (incomum)

- O envolvimento não tratado do SNC na síndrome de Behçet pode causar AVC.

dor ocular, visão turva, fotofobia ou fotossensibilidade (incomum)

- Pode indicar uveíte.

perda de memória (incomum)

- O envolvimento do SNC pode incluir irritação das meninges, alterações da substância branca e inflamação.

cefaleia, confusão ou febre (incomum)

- A inflamação das meninges pode ser uma complicação da síndrome de Behçet e pode se manifestar com todos os sinais e sintomas da meningite asséptica.

hemoptise, tosse, dispneia ou dor torácica (incomum)

- Pode sugerir envolvimento pulmonar, como aneurisma, o qual pode oferecer risco de vida.

vermelhidão ou lacrimejamento nos olhos (incomum)

- Pode indicar uveíte.

comprometimento da fala, do equilíbrio ou dos movimentos (incomum)

- O envolvimento do SNC pode incluir irritação das meninges, alterações da substância branca e inflamação.

Outros fatores de diagnóstico

dores abdominais do tipo cólica, diarreia ou ulceração gastrointestinal (incomum)

- Os sintomas gastrointestinais podem ser confundidos com os de outras doenças inflamatórias intestinais.

Exames diagnóstico

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
teste de patergia <ul style="list-style-type: none"> Uma punção subcutânea é realizada, usando-se uma agulha estéril de calibre 21, geralmente no antebraço, e a formação de uma pápula ou pústula é observada em 48 horas. O teste de patergia é positivo em até 60% dos pacientes, com a maior frequência naqueles com origem no Oriente Médio. [Fig-2] 	formação de pústula dentro de 48 horas
FR <ul style="list-style-type: none"> Indicado se houver sintomas articulares a fim de auxiliar a descartar o diagnóstico alternativo de artrite reumatoide. 	negativo
fator antinuclear (FAN) <ul style="list-style-type: none"> Se positivo, há necessidade de avaliação adicional imediata em relação a doenças autoimunes. 	negativo
anticorpos anticitoplasma de neutrófilos <ul style="list-style-type: none"> Podem indicar um diagnóstico alternativo, como vasculite necrosante. 	negativo
antígeno leucocitário humano B51 (HLA-B51) <ul style="list-style-type: none"> Essa associação varia com a etnia. Também é observada na população normal, mas é mais comum em pacientes com a síndrome de Behçet, em especial nas populações ao redor do Mediterrâneo e na Ásia Oriental. Pode ser um indicador de gravidade, o que ainda não está bem estabelecido. 	presente
ressonância nuclear magnética (RNM), angiografia do cérebro por RNM com contraste <ul style="list-style-type: none"> Indicadas quando há suspeita de flebite de grandes vasos ou envolvimento do sistema nervoso central (SNC). 	alterações da substância branca comumente envolvendo o mesencéfalo
colonoscopia <ul style="list-style-type: none"> Para pacientes com sintomas gastrointestinais, a endoscopia é indicada para descartar diagnósticos alternativos. As características de Behçet na colonoscopia geralmente são úlceras únicas, distintas e profundas. 	inflamação e úlceras do tipo aftosa, possivelmente vasculite na biópsia
endoscopia digestiva alta <ul style="list-style-type: none"> Para pacientes com sintomas gastrointestinais, a endoscopia é indicada para descartar diagnósticos alternativos. 	inflamação e úlceras do tipo aftosa, possivelmente vasculite na biópsia
tomografia computadorizada (TC) de alta resolução do tórax <ul style="list-style-type: none"> Indicada quando ocorre hemoptise, a fim de avaliar o aneurisma pulmonar. Além disso, pode ser usada para rastrear aneurismas pulmonares se a tromboflebite ou outros aneurismas tiverem sido diagnosticados. Menos invasiva que a angiografia; a escolha depende da expertise e da preferência locais. 	hemorragia, aneurisma pulmonar

Exame	Resultado
angiotomografia do tórax <ul style="list-style-type: none"> Indicada quando ocorre hemoptise, a fim de avaliar o aneurisma pulmonar. Além disso, pode ser usada para rastrear aneurismas pulmonares se a tromboflebite ou outros aneurismas tiverem sido diagnosticados. Mais invasiva que a TC de alta resolução; a escolha depende da expertise e da preferência locais. 	hemorragia, aneurisma pulmonar
angiografia pulmonar <ul style="list-style-type: none"> Exame adicional para aneurisma pulmonar, invasivo. 	aneurisma pulmonar

Novos exames

Exame	Resultado
anticorpos anti-Saccharomyces cerevisiae <ul style="list-style-type: none"> Podem estar elevados quando há sintomas gastrointestinais, mas um estudo adicional é necessário para confirmar. 	pode estar elevada

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Estomatite aftosa (recorrente)	<ul style="list-style-type: none"> Apenas úlceras orais, nenhuma outra manifestação. 	<ul style="list-style-type: none"> Nenhuma.
Doença de Crohn	<ul style="list-style-type: none"> Úlceras genitais e envolvimento ocular menos comuns. Patologia retal ou anal mais comuns. 	<ul style="list-style-type: none"> A colonoscopia e a biópsia mostram achados da doença de Crohn.
Colite ulcerativa	<ul style="list-style-type: none"> Úlceras genitais e envolvimento ocular menos comuns. Patologia retal ou anal mais comuns. 	<ul style="list-style-type: none"> Colonoscopia e biópsia compatíveis com colite ulcerativa.
Infecção por herpes simples	<ul style="list-style-type: none"> Úlceras orais podem ocorrer na parte externa dos lábios, e não apenas na superfície da mucosa. 	<ul style="list-style-type: none"> As culturas e a sorologia para herpes são positivas.
Vasculite necrosante	<ul style="list-style-type: none"> Possível envolvimento de vasculites renal e pulmonar, ao contrário da síndrome de Behçet. 	<ul style="list-style-type: none"> Possível resultado positivo para anticorpos anticitoplasma de neutrófilo.
Espondiloartropatias soronegativas	<ul style="list-style-type: none"> Psoríase, envolvimento sacroilíaco e lesões penianas possíveis. 	<ul style="list-style-type: none"> Associada ao antígeno leucocitário humano B27 (HLA-B27).

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Acne vulgar	<ul style="list-style-type: none"> Distribuição das lesões menos frequente na face e mais frequente no tronco e membros. 	<ul style="list-style-type: none"> Nenhuma.
Eritema nodoso	<ul style="list-style-type: none"> Lesões nodulares nos membros, com remissão espontânea, podendo ser dolorosas. Ausência de úlceras orais ou genitais. 	<ul style="list-style-type: none"> Nenhuma. A síndrome de Behçet é uma causa do eritema nodoso.
Tromboflebite superficial	<ul style="list-style-type: none"> Ausência de úlceras orais ou genitais. 	<ul style="list-style-type: none"> A ultrassonografia Doppler revela vaso não compressível.
Artrite reumatoide	<ul style="list-style-type: none"> Úlceras mucocutâneas não devem estar presentes. 	<ul style="list-style-type: none"> Fator reumatoide (FR) positivo.

Crítérios de diagnóstico

Crítérios para o diagnóstico da síndrome de Behçet^[14]

O paciente apresenta úlceras orais recorrentes e 2 das manifestações a seguir na ausência de outras doenças sistêmicas:

- Ulceração aftosa genital recorrente ou cicatrização observada por um médico ou relatada de maneira confiável pelo paciente.
- Lesões cutâneas (incluindo lesões semelhantes ao eritema nodoso, pseudofoliculite, lesões pápulo-pustulosas ou nódulos acneiformes) observadas por um médico em um paciente após a adolescência e que não esteja tomando corticosteroides.
- Envolvimento ocular com uveíte anterior/posterior ou retinite, observado por um oftalmologista.
- Teste de patergia positivo, realizado com uma inserção oblíqua de uma agulha com calibre ≤ 21 em condições estéreis e interpretado por um médico após 48 horas.

Abordagem passo a passo do tratamento

O tratamento é orientado pelo tipo e pela gravidade do comprometimento, com o objetivo de prevenir dano em longo prazo.[15] A maioria das novas manifestações ocorre dentro dos primeiros 5 anos após o início dos sintomas e, para a maior parte dos pacientes, a evolução natural é de diminuição dos sintomas, culminando na remissão espontânea.

A manifestação mais grave que ocorre no paciente deve determinar as escolhas de tratamento, independentemente do fato de manifestações menos graves também estarem presentes.

Úlceras mucocutâneas

Para sintomas leves, o tratamento tópico com um corticosteroide (ou seja, pomada oral de triancinolona) conforme necessário geralmente é suficiente.[16] Lesões resistentes a medidas locais podem exigir um tratamento sistêmico com colchicina, um corticosteroide oral ou outros agentes imunossupressores (por exemplo, azatioprina, hidroxicloroquina, talidomida, apremilaste), ou um inibidor do fator de necrose tumoral (TNF)-alfa (por exemplo, infliximabe, etanercepte). A análise do seguimento de um ensaio clínico anterior confirmou que o uso de colchicina não reduziu a necessidade de medicamentos imunossupressores subsequentes.[17]

Comprometimento ocular

O envolvimento ocular pode exigir um tratamento precoce e agressivo com ciclos curtos de corticosteroides associados ao tratamento em prazo mais longo com um imunossupressor.[16] O corticosteroide pode ser reduzido gradualmente em muitos pacientes após o controle da doença ativa, enquanto os imunossupressores geralmente são continuados por pelo menos 1 ano.

Os pacientes com uveíte devem ser diagnosticados e tratados por um oftalmologista. Esses pacientes necessitam de um tratamento agressivo e precoce com imunossupressores. A azatioprina associada a um corticosteroide é um esquema terapêutico comumente usado.[16] Ciclosporina ou um inibidor do TNF-alfa (por exemplo, infliximabe) também podem ser usados, associados a corticosteroides sistêmicos e azatioprina, para controlar a atividade da doença. Outra opção é a monoterapia com interferona (por exemplo, alfapecinterferona 2b). Os corticosteroides nunca devem ser usados isoladamente, mas devem sempre ser administrados com um imunossupressor sistêmico.[16]

Envolvimento gastrointestinal

O comprometimento gastrointestinal deve ser diagnosticado corretamente para se evitar o uso desnecessário de agentes imunossupressores.[16] O tratamento é feito com um corticosteroide associado a um imunossupressor como azatioprina ou infliximabe.

Envolvimento de grandes vasos e/ou do sistema nervoso central (SNC)

O comprometimento de grandes vasos e do SNC requer uma terapia mais agressiva, na forma de imunossupressão intensa, com o uso de corticosteroide associado a azatioprina, ciclofosfamida ou a um inibidor de TNF-alfa (por exemplo, infliximabe). No entanto, não há ensaios clínicos controlados para orientar a terapia.[16] A duração da terapia pode ser mais longa que nas manifestações menos graves.

Eventos trombóticos venosos são prevenidos na síndrome de Behçet por meio do controle da inflamação sistêmica com medicamentos imunossupressores, em vez do uso de anticoagulantes. Entretanto, se

ocorrerem eventos trombóticos, pode-se administrar o tratamento de anticoagulação padrão (geralmente com varfarina), desde que haja baixo risco de sangramento e não haja nenhum aneurisma de artéria pulmonar coexistente. A terapia trombolítica raramente é usada, mas pode ser necessária em alguns pacientes. A ciclosporina deve ser evitada em pacientes com comprometimento do sistema nervoso, mesmo que esse envolvimento não esteja mais ativo.^[16]

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Agudo		(resumo)
úlceras mucocutâneas		
	1a	pomada tópica de triancinolona
	2a	colchicina ou corticosteroide oral ou terapia imunossupressora
	3a	inibidor de fator de necrose tumoral (TNF)-alfa
comprometimento ocular		
■ leve a moderada	1a	prednisolona associada à azatioprina
■ grave ou resistente	1a	prednisolona associada a terapia imunossupressora
envolvimento gastrointestinal		
	1a	prednisolona associada a terapia imunossupressora
envolvimento do sistema nervoso central (SNC) e/ou doença de grandes vasos		
	1a	prednisolona associada a terapia imunossupressora

Opções de tratamento

Agudo

úlceras mucocutâneas

1a pomada tópica de triancinolona

Opções primárias

» **triancinolona tópica**: (0.1%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) até três vezes ao dia. Passar uma fina camada de pomada na lesão até a formação de um filme fino.

» Para sintomas leves, o tratamento com um corticosteroide tópico (ou seja, pomada oral de triancinolona) conforme necessário geralmente é suficiente.[16]

» A manifestação mais grave que ocorre no paciente deve determinar as escolhas de tratamento, independentemente do fato de manifestações menos graves também estarem presentes.

2a colchicina ou corticosteroide oral ou terapia imunossupressora

Opções primárias

» **colchicina**: 0.6 mg por via oral duas a três vezes ao dia

OU

» **prednisolona**: 1 mg/kg/dia por via oral

OU

» **azatioprina**: 2.5 mg/kg/dia por via oral. Pode precisar de 6 meses para atingir a eficácia máxima.

OU

» **hidroxicloroquina**: 200 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» **talidomida**: 50-200 mg por via oral uma vez ao dia

Opções secundárias

» **apremilaste**: 30 mg por via oral duas vezes ao dia

Agudo

» Lesões resistentes a medidas locais podem requerer um tratamento sistêmico com colchicina, um corticosteroide oral ou outros agentes imunossupressores (por exemplo, azatioprina, hidroxicloroquina, talidomida, apremilaste). A análise do seguimento de um ensaio clínico anterior confirmou que o uso de colchicina não reduziu a necessidade de medicamentos imunossupressores subsequentes.[17]

» A manifestação mais grave presente deve determinar as escolhas de tratamento, independentemente do fato de manifestações menos graves também estarem presentes.

» A duração do tratamento geralmente é de 1-2 anos para a doença ativa. Corticosteroides e colchicina podem ser usados conforme necessários.

3a inibidor de fator de necrose tumoral (TNF)-alfa

Opções primárias

» **infiximabe**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **etanercepte**: 25 mg por via subcutânea duas vezes por semana

» A monoterapia com infliximabe ou etanercepte pode ser útil na síndrome de Behçet leve, resistente a corticosteroides e a imunossupressores orais, mas as potenciais toxicidades desses agentes devem ser ponderadas em relação à condição clínica de cada paciente.

» A manifestação mais grave que ocorre no paciente deve determinar as escolhas de tratamento, independentemente do fato de manifestações menos graves também estarem presentes.

» A duração do tratamento geralmente é de 1-2 anos para a doença ativa.

comprometimento ocular

■ leve a moderada

1a prednisolona associada à azatioprina

Opções primárias

» **prednisolona**: 1 mg/kg/dia por via oral
-e-

Agudo

» **azatioprina**: 2.5 mg/kg/dia por via oral
Pode levar 6 meses para atingir a eficácia máxima.

» A gravidade é determinada por um oftalmologista, e o tratamento deve ser feito em estreita colaboração com esse especialista.[16]

» A azatioprina associada a um corticosteroide é um esquema terapêutico comumente usado. Os corticosteroides nunca devem ser usados isoladamente, mas devem sempre ser administrados com um imunossupressor sistêmico em pacientes com uveíte posterior.[16]

» O corticosteroide pode ser reduzido gradualmente em muitos pacientes após o controle da doença ativa, enquanto os imunossupressores geralmente são continuados por pelo menos 1 ano.

» A manifestação mais grave que ocorre no paciente deve determinar as escolhas de tratamento, independentemente do fato de manifestações menos graves também estarem presentes.

» A duração do tratamento geralmente é de 1-2 anos para a doença ativa.

■ grave ou resistente

1a

prednisolona associada a terapia imunossupressora

Opções primárias

» **prednisolona**: 1 mg/kg/dia por via oral

--E--

» **azatioprina**: 2.5 mg/kg/dia por via oral
Pode levar 6 meses para atingir a eficácia máxima.

--E--

» **ciclosporina**: 2.5 a 5 mg/kg/dia por via oral
A biodisponibilidade pode diferir entre as marcas

-ou-

» **infiximabe**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **alfa peginterferona 2b**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Se as manifestações oculares forem consideradas graves pelo oftalmologista, ou se não remitem com a administração de azatioprina associada a um corticosteroide,

Agudo

pode-se adicionar ciclosporina ou um inibidor de TNF-alfa (por exemplo, infliximabe) ao esquema terapêutico. A ciclosporina tem a vantagem de ter uma ação mais rápida que a azatioprina (6 meses vs 3 meses). O tratamento requer a estreita colaboração com um oftalmologista.^[16]

» Outra opção é a monoterapia com interferona (por exemplo, alfapeginterferona 2b).

» A manifestação mais grave que ocorre no paciente deve determinar as escolhas de tratamento, independentemente do fato de manifestações menos graves também estarem presentes.

» A duração do tratamento geralmente é de 1-2 anos para a doença ativa.

envolvimento gastrointestinal

1a prednisolona associada a terapia imunossupressora

Opções primárias

» prednisolona: 1 mg/kg/dia por via oral

--E--

» azatioprina: 2.5 mg/kg/dia por via oral
Pode precisar de 6 meses para atingir a eficácia máxima.

-ou-

» infliximabe: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» São usados corticosteroides, azatioprina e, frequentemente, infliximabe. O infliximabe é preferido em relação a outros inibidores de TNF-alfa, já que há um número menor de dados para o adalimumabe, e o etanercepte parece não funcionar tão bem.

» A manifestação mais grave que ocorre no paciente deve determinar as escolhas de tratamento, independentemente do fato de manifestações menos graves também estarem presentes.

» A duração do tratamento geralmente é de 2-5 anos para a doença ativa. Ela pode ser necessária por toda a vida.

envolvimento do sistema nervoso central (SNC) e/ou doença de grandes vasos

1a prednisolona associada a terapia imunossupressora

Agudo

Opções primárias

» prednisolona: 1 mg/kg/dia por via oral

--E--

» azatioprina: 2.5 mg/kg/dia por via oral
Pode precisar de 6 meses para atingir a eficácia máxima.

-ou-

» ciclofosfamida: 2.5 mg/kg/dia por via oral;
ou 1000 mg/metro quadrado de área de superfície corporal por via intravenosa uma vez ao mês

A dosagem intravenosa geralmente é reservada para um rápido controle da doença e para a terapia de indução.

-ou-

» infliximabe: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» O comprometimento de grandes vasos e do SNC requer uma terapia mais agressiva, na forma de imunossupressão intensa, com o uso de corticosteroide associado a azatioprina, ciclofosfamida ou a um inibidor de TNF-alfa (por exemplo, infliximabe). No entanto, não há ensaios clínicos controlados para orientar a terapia.^[16] A duração da terapia pode ser mais longa que nas manifestações menos graves.

» A manifestação mais grave que ocorre no paciente deve determinar as escolhas de tratamento, independentemente do fato de manifestações menos graves também estarem presentes.

» A duração do tratamento geralmente é de 2-5 anos para a doença ativa. Ela pode ser necessária por toda a vida.

Novidades

Alfainterferona

Está sendo testado em ensaios clínicos randomizados e controlados (ECRCs) como um possível agente para o tratamento da doença ocular e outras manifestações da síndrome de Behçet. Está associado a alguns efeitos adversos constitucionais, sendo necessários estudos adicionais para determinar como deve ser usado. Não deve ser combinado com a azatioprina.

Apremilast

Um inibidor da fosfodiesterase-4 (PDE4) oral de moléculas pequenas específico para o adenosina monofosfato cíclico (cAMP) que está atualmente aprovado para uso na psoríase e na artrite psoriática. Em um ensaio clínico randomizado e controlado (ECRC) de fase II, o apremilast demonstrou ser eficaz em úlceras orais da síndrome de Behçet.[\[18\]](#)

Recomendações

Monitoramento

Assim como em qualquer outra doença reumática, é necessário monitorar a atividade dos sintomas e os eventos adversos secundários aos diversos medicamentos usados. Isso requer exames laboratoriais e outros testes a cada 2 a 3 meses (por exemplo, hemograma completo, eletrólitos, funções hepática e renal para a terapia com azatioprina ou ciclosporina, densidade óssea para corticosteroides ou monitoramento estrito para reativação da tuberculose [TB] se inibidores de fator de necrose tumoral [TNF]-alfa forem usados). Exames oftalmológicos anuais também são recomendados.

Instruções ao paciente

Os pacientes devem ficar alertas para novas alterações visuais, alterações no estado mental, edema de membros inferiores ou hemoptise. Esses sintomas devem ser notificados imediatamente ao médico, devendo ser marcada uma consulta de acompanhamento o quanto antes.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
cegueira	longo prazo	média
Mais provável em homens. Se não tratado, o envolvimento ocular pode evoluir para cegueira dentro de 5 anos.		
risco elevado de neoplasia com uso de imunossupressores em longo prazo	longo prazo	baixa
O uso crônico de imunossupressores aumenta o risco de neoplasia.		
formação de aneurisma	variável	baixa
Pode oferecer risco de vida, especialmente na vasculatura pulmonar.		

Prognóstico

Muitos pacientes entram em remissão com o tempo. A maioria das novas manifestações ocorre dentro dos primeiros 5 a 6 anos após o início dos sintomas. Devido ao fato de os pacientes provavelmente não necessitarem de tratamento vitalício com imunossupressores, as complicações em longo prazo do tratamento são uma preocupação secundária. Se os sintomas forem controlados e os surtos forem mínimos durante 1 a 2 anos, as doses dos medicamentos podem ser gradualmente reduzidas para poder-se observar se a intensidade da síndrome diminuiu.

Envolvimento do sistema nervoso central (SNC) ou doença de grandes vasos

O envolvimento do SNC ocorre em 2 tipos: parenquimatoso e trombos nos seios durais. Os trombos do seio dural são mais fáceis de tratar com imunossuppressores e apresentam um prognóstico melhor. O envolvimento parenquimatoso tem um prognóstico desfavorável, é de difícil tratamento e responde de forma intermitente ao tratamento. A doença dos grandes vasos também tem um prognóstico pior.

Diretrizes de diagnóstico

Internacional

Criteria for diagnosis of Behcet's disease

Publicado por: The 1990 International Study Group for Behcet's Disease

Última publicação em: 1990

Diretrizes de tratamento

Europa

2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behcet's syndrome

Publicado por: European League Against Rheumatism

Última publicação em: 2018

Artigos principais

- Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, et al. The long-term mortality and morbidity of Behcet's syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82:60-76. [Resumo](#)
- International Study Group for Behcet's Disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet*. 1990;335:1078-1080. [Resumo](#)

Referências

1. Yazici H, Fresko I, Yurdakul S. Behcet's syndrome: disease manifestations, management, and advances in treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3:148-155. [Resumo](#)
2. Behcet H. Über rezidivierende aphthöse, durch ein Virus Verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermatol Wschr [in German]*. 1937;105:1152-1157.
3. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, et al. Behcet's syndrome. *N Engl J Med*. 1999;34:1284-1291. [Resumo](#)
4. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, et al. The long-term mortality and morbidity of Behcet's syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82:60-76. [Resumo](#)
5. Yurdakul S, Gunaydin I, Tuzun Y, et al. The prevalence of Behcet's syndrome in a rural area in northern Turkey. *J Rheumatol*. 1988;15:820-822. [Resumo](#)
6. Yurdakul S, Tuzuner N, Yurdakul I, et al. Gastrointestinal involvement in Behcet's syndrome: a controlled study. *Ann Rheum Dis*. 1996;55:208-210. [Resumo](#)
7. Yazici Y, Adler NM. Clinical manifestations and ethnic background of patients with Behcet's syndrome in a US cohort. *Arthritis Rheum*. 2007;56(suppl):S502.
8. Gul A, Hajeer AH, Worthington J, et al. Linkage mapping of a novel susceptibility locus for Behcet's syndrome to chromosome 6p22-23. *Arthritis Rheum*. 2001;44:2693-2696. [Resumo](#)
9. Direskeneli H. Autoimmunity vs autoinflammation in Behcet's syndrome: do we oversimplify a complex disorder? *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:1461-1465. [Resumo](#)
10. Tunc R, Keyman E, Melikoglu M, et al. Target organ associations in Turkish patients with Behcet's syndrome: a cross sectional study by exploratory factor analysis. *J Rheumatol*. 2002;29:2393-2396. [Resumo](#)
11. Fresko I, Soy M, Hamuryudan V, et al. Genetic anticipation in Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1998;57:45-48. [Resumo](#)

12. Hamuryudan V, Er T, Seyahi E, et al. Pulmonary artery aneurysms in Behcet's syndrome. *Am J Med.* 2004;117:867-870. [Resumo](#)
13. Fresko I, Ugurlu S, Ozbakir F, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA) in Behcet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(suppl 38):S67-S70. [Resumo](#)
14. International Study Group for Behcet's Disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet.* 1990;335:1078-1080. [Resumo](#)
15. Fresko I, Yazici H. Treatment strategies for Behcet's disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9:3211-3219. [Resumo](#)
16. Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2018 Jun;77(6):808-818. [Texto completo](#)
[Resumo](#)
17. Hamuryudan V, Hatemi G, Tascilar K, et al. Colchicine in Behcet syndrome: a longterm survey of patients in a controlled trial. *J Rheumatol.* 2014;41:735-738. [Resumo](#)
18. Hatemi G, Melikoglu M, Tunc R, et al. Apremilast for Behçet's syndrome: a phase 2, placebo-controlled study. *N Engl J Med.* 2015;372:1510-1518. [Resumo](#)

Imagens

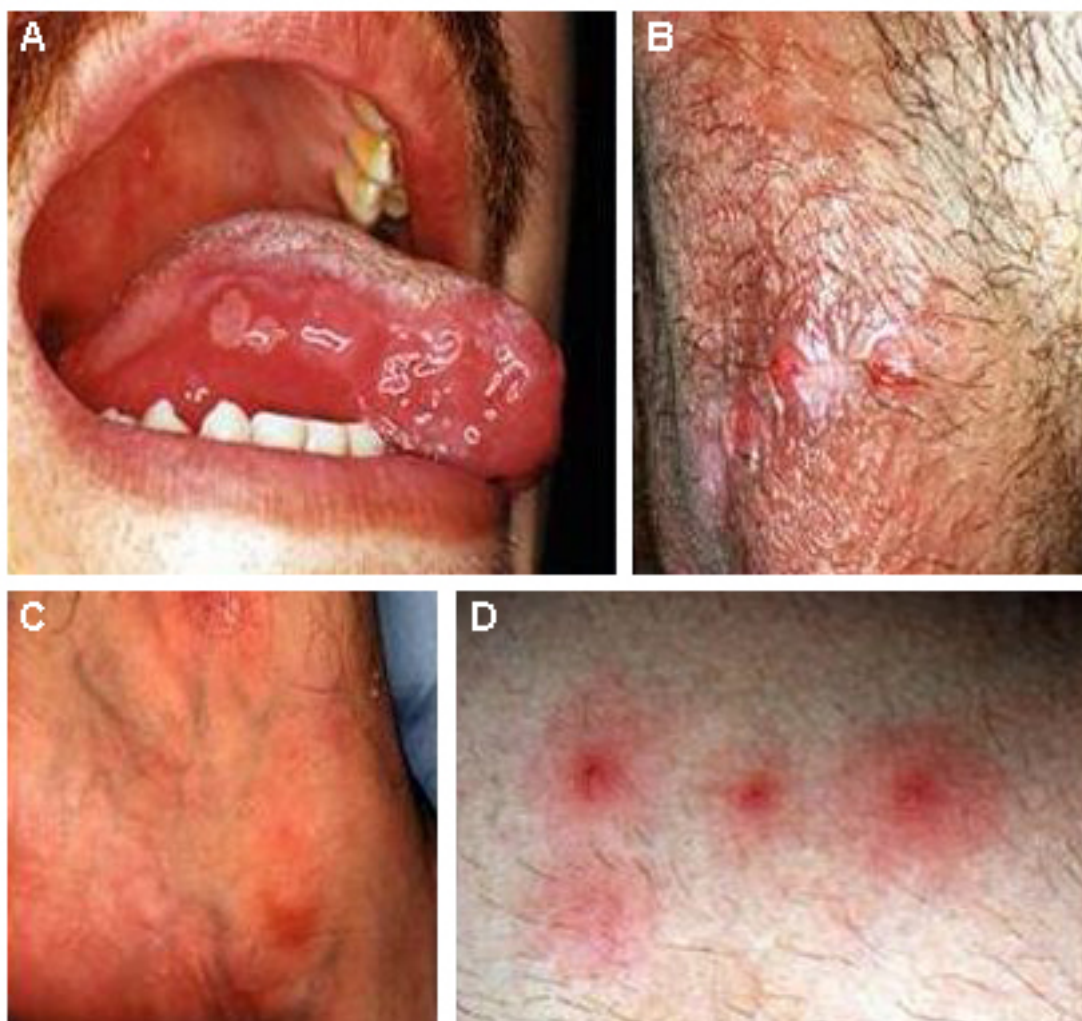


Figura 1: Úlceras na boca e nos genitais

Do acervo de Yusuf Yazici, MD



Figura 2: Patergia

Do acervo de Yusuf Yazici, MD

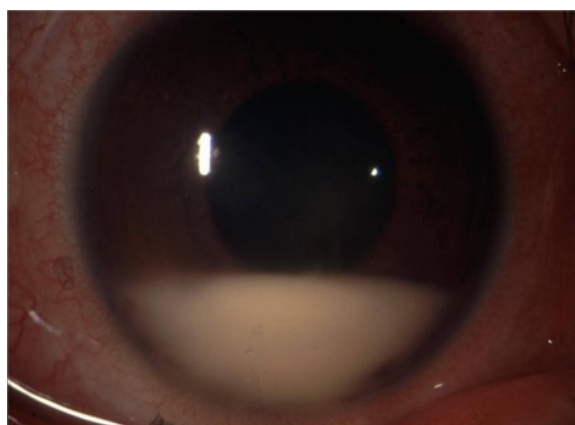


Figura 3: Hipópio

Do acervo de Yusuf Yazici, MD



Figura 4: Aneurisma pulmonar

Do acervo de Yusuf Yazici, MD



Figura 5: Úlcera oral

Do acervo de Yusuf Yazici, MD

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Yusuf Yazici, MD

Clinical Associate Professor of Medicine

New York University School of Medicine, Director, Seligman Center for Advanced Therapeutics, Director, Behcet's Syndrome Evaluation Treatment and Research Center, New York University Hospital for Joint Diseases, NY

DIVULGAÇÕES: YY has received research support from Celgene, Genentech, and BMS.

// Colegas revisores:

Izzet Fresko, MD

Associate Professor of Medicine

Department of Rheumatology, Cerrahpasa Medical Faculty, Istanbul, Turkey

DIVULGAÇÕES: IF declares that he has no competing interests.

Megan E.B. Clowse, MD, MPH

Assistant Professor of Medicine

Division of Rheumatology and Immunology, Duke University Medical Center, Durham, NC

DIVULGAÇÕES: MEBC has received speaking fees from Abbott Pharmaceuticals.

Philip Seo, MD, MHS

Assistant Professor of Medicine

Division of Rheumatology, Johns Hopkins University School of Medicine, Co-Director, Johns Hopkins Vasculitis Center, Baltimore, MD

DIVULGAÇÕES: PS declares that he has no competing interests.