

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
CENTRO INTEGRADO DE SAÚDE  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

**Alana Elvira Castilho de Paula**

**Manifestações orais da Doença de Behçet: relato de caso e revisão da literatura**  
sobre as úlceras orais

Juiz de Fora  
2023

**Alana Elvira Castilho de Paula**

**Manifestações orais da Doença de Behçet:** relato de caso e revisão da literatura  
sobre as úlceras orais

Trabalho de conclusão de curso  
apresentado à Faculdade de Odontologia  
da Universidade Federal de Juiz de Fora  
como requisito parcial à obtenção do título  
de Cirurgiã-Dentista.

Orientador: Professor Doutor Eduardo Vilela

Juiz de Fora  
2023

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Paula, Alana Elvira Castilho de.

Manifestações orais da Doença de Behçet : relato de caso e revisão da literatura sobre as úlceras orais / Alana Elvira Castilho de Paula. -- 2023.

58 f. : il.

Orientador: Eduardo Machado Vilela  
Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Odontologia, 2023.

1. Doença de Behçet. 2. manifestações bucais. 3. úlceras bucais.  
I. Vilela, Eduardo Machado , orient. II. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
REITORIA - FACODONTO - Coordenação do Curso de Odontologia

**Alana Elvira Castilho de Paula**

**"Manifestações Oraís da Doença de Behçet: relato de caso e revisão da literatura sobre as úlceras oraís"**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Cirurgião-Dentista.

Aprovado em 10 de março de 2023.

**BANCA EXAMINADORA**

Prof. Dr. Eduardo Machado Vilela (orientador)

Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Josemar Parreira Guimarães

Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Elton Geraldo de Oliveira Góis

Universidade Federal de Juiz de Fora

Dedico este trabalho a minha mãe e a  
minha avó, e a todos os portadores da  
Doença de Behçet.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a oportunidade de conclusão desta etapa a Deus.

Agradeço também aos meus familiares, principalmente minha mãe Ivonete e minhas irmãs Ayla e Ágatha.

Agradeço a minha madrinha Daniela, pela inspiração para seguir a Odontologia.

A meu companheiro Felipe pelo carinho e cuidado.

Ao meu orientador Prof. Eduardo pelo apoio ao meu tema.

Aos meus amigos.

E a todos os demais que torceram por mim.

## RESUMO

A Doença de Behçet (DB) é uma doença autoimune rara que pode afetar diversas partes do corpo, incluindo a cavidade oral. O presente trabalho é um estudo de caso e revisão da literatura sobre as manifestações orais da Doença de Behçet (DB). Verificou-se que a presença de úlceras aftosas é uma das manifestações bucais mais comuns na DB. O objetivo deste trabalho é apresentar um caso clínico de DB com foco nas suas manifestações bucais e revisar a literatura existente sobre o tema. A revisão da literatura incluiu estudos que relataram a prevalência, as características clínicas e o manejo das manifestações orais da DB. O caso clínico apresentado descreve um paciente do sexo feminino, de 23 anos, com histórico de úlceras bucais recorrentes, úlceras genitais, lesões cutâneas e artralgia, o diagnóstico da DB foi feito com base na presença de sintomas bucais e sistêmicos. O tratamento da DB envolve o uso de medicamentos imunossupressores e anti-inflamatórios, além do manejo sintomático das manifestações bucais. Em conclusão é importante um diagnóstico precoce e um tratamento adequado e multidisciplinar para prevenir a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: "doença de Behçet", "manifestações bucais", "úlceras bucais".

## **ABSTRACT**

Behcet's Disease (BD) is a rare autoimmune disease that can affect different parts of the body, including the oral cavity. This work is a case study and literature review on the oral manifestations of Behçet's Disease (BD). It was found that the presence of aphthous ulcers is one of the most common oral manifestations in BD. The objective of this work is to present a clinical case of BD focusing on its oral manifestations and to review the existing literature on the subject. The literature review included studies that reported the prevalence, clinical characteristics and management of oral manifestations of BD. The clinical case presented describes a 23-year-old female patient with a history of recurrent oral ulcers, genital ulcers, skin lesions and arthralgia, the diagnosis of BD was based on the presence of oral and systemic symptoms. BD treatment involves the use of immunosuppressive and anti-inflammatory drugs, in addition to the symptomatic management of oral manifestations. In conclusion, an early diagnosis and adequate multidisciplinary treatment are important to prevent disease progression and improve the quality of life of patients.

Keywords: -oral ulcer - Behçet's disease -oral manifestations



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	– Fotografia Intraoral mostrando ulcera bucal no arco palatofaríngeo, nódulo submucoso na faringe e amigdalite.....	17
Figura 2	– Fotografia Intraoral após 3 dias: úlcera bucal aumentada no arco palatofaríngeo e aparente melhora nas inflamações.....	17
Figura 3	– Fotografia Eritema Nodoso em membro inferior.....	18

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

CPOD	Avaliação de dentes cariados/perdidos/obturados
DB	Doença de Behçet
EAR	Estomatite Aftosa Recorrente
EULAR	European League Against Rheumatism
HLA	Antígeno leucocitário humano
IG	Índice Gengival
IP	Índice de Placa
ISG	International Study Group for Behçet's Disease
ISS	Índice de Sangramento do Sulco
IST	Infeções Sexualmente Transmissíveis
OMS	Organização Mundial de Saúde
PBP	Profundidade da Bolsa Periodontal
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PI	Perda de Inserção
OS	Pacientes Saudáveis
SNC	Sistema Nervoso Central

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
<b>2</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>15</b>
<b>3</b>	<b>RELATO DE CASO.....</b>	<b>16</b>
<b>4</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRAFICA.....</b>	<b>19</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>51</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>55</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>56</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A Doença de Behçet (DB), ou Síndrome de Behçet anteriormente conhecida como Trissintoma de Behçet e Morbus Behçet, foi batizada em homenagem ao dermatologista turco Hulusi Behçet, que estudou os sintomas desta doença por anos (EDEMIR; ONCEL, 2006; ADEEB; STACK; FRASER, 2017; FERIZIÇ; GERQARI; FERIZI, 2018; IRIS et al., 2018) e a descreveu pela primeira vez em 1936 como um complexo trissintomático de úlceras aftosas bucais recorrentes, úlceras genitais e uveítes (EDEMIR; ONCEL, 2006; MENDES et al., 2009; AKKOÇ, 2018). Em 1937, ele apresentou suas ideias na reunião da Dermatology Association of Paris, sugerindo que uma infecção dentária poderia ser a etiologia, (EDEMIR; ONCEL, 2006), no entanto, até hoje, 85 anos depois, ainda não há indícios concretos quanto a etiologia da Doença de Behçet.

A incidência da Doença de Behçet é estimada em 10,3 casos por 100.000 pessoas globalmente (AKKOÇ, 2018) A doença é comum em países da antiga rota da seda, que se estende da Ásia ao Mediterrâneo, afetando principalmente gregos, turcos, árabes, israelenses, coreanos, chineses e japoneses (MUMCU et al., 2004; MENDES et al., 2009; AKKOÇ, 2018). A DB é menos comum na América do Norte e na Europa Ocidental, mas ainda assim pode ocorrer em todo planeta. Ela pode afetar pessoas de ambos os sexos e de todas as idades, mas é mais comum e se apresenta de forma mais agressiva em homens jovens (MUMCU et al., 2004; AKKOÇ, 2018; HATEMI et al. 2018).

No Brasil, seguimos atualmente a definição de doença rara de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS): “Doença que afeta até 65 pessoas em cada 100 mil indivíduos”. Na União Europeia, por exemplo, estima-se que aproximadamente 24 a 36 milhões de pessoas têm doenças raras. No Brasil, há estimados 13 milhões de pessoas com doenças raras. As informações disponíveis no Brasil, sobre Behçet ainda são raras, ela é citada apenas especificamente sobre a manifestação uveíte no PCDT 2018 nos PCDT de hanseníase e lúpus eritematoso sistêmico como diagnóstico diferencial.

A DB pode ser descrito como uma síndrome complexa e multifatorial envolvendo interações de vários genes com exposições ambientais pouco claras, (MUMCU et al., 2004; MENDES et al., 2009; AKKOÇ, 2018) ela é descrita como uma síndrome inflamatória multissistêmica, caracterizada por úlceras bucais, úlceras

genitais, lesões cutâneas pustulosas ou nodulares, uveíte ou vasculite retiniana e patergia (MUMCU et al., 2004; AKKOÇ, 2018; KARADAG; BOLEK, 2020). A DB compartilha características clínicas e fisiopatológicas com doenças autoinflamatórias, que incluem um curso de doença remitente recorrente, atividade neutrofílica aumentada, níveis elevados de IL-1b, resposta inflamatória aumentada, superexpressão de citocinas inflamatórias e falta de autoanticorpos específicos. (MENDES et al., 2009, ADEEB; STACK; FRASER, 2017; AKKOÇ, 2018) Não há biomarcador específico ou característica histológica patognomônica para o diagnóstico, portanto, seu diagnóstico depende principalmente do julgamento clínico baseado em uma constelação de características clínicas típicas. Até o momento, mais de 15 critérios de classificação foram propostos para DB (AKKOÇ, 2018; HATEMI et al. 2018).

Para facilitar o tratamento a DB pode ser dividida pelo tipo de acometimento, sendo eles: envolvimento mucocutâneo, envolvimento ocular, envolvimento gastrointestinal e envolvimento neurológico, envolvimento articular ou envolvimento vascular, durante a vida o paciente pode apresentar uma ou diversos envoltimentos sendo o mais raro o neurológico, também conhecido como Neuro-Behçet (MENDES et al., 2009, CHOI et al., 2010; HATEMI et al., 2018).

No envolvimento mucocutâneo o paciente pode apresentar ulcerações geralmente dolorosas de início repentino que podem levar meses para cicatrização, geralmente essas úlceras são localizadas na região oral e genitais (MUMCU et al., 2004; MENDES et al., 2009, HATEMI et al., 2018). As úlceras bucais dolorosas causam dificuldade em comer, beber e falar; e diminuição da participação nas atividades diárias de rotina e na qualidade de vida (HATEMI et al. 2018; HATEMI et al., 2019; MUMCU; FORTUNE, 2021;). Manter a higiene bucal, evitar comportamentos irritantes e alimentação deve ser recomendado a todos os pacientes, pois microtraumas repetitivos e má higiene podem aumentar a ocorrência de úlceras bucais (MUMCU et al., 2004; MENDES et al., 2009, ADEEB; STACK; FRASER, 2017; MUMCU; Direskeneli, 2019; KARADAG; BOLEK, 2020). Nesse tipo de envolvimento onde há relação direta com a saúde bucal, o Cirurgião- Dentista se torna necessário, para reduzir o desconforto sofrido pelos pacientes e fornecer uma condição de vida melhor ao mesmo.

## 2.METODOLOGIA

Foi realizada busca da literatura científica publicada a partir de 2018, visando uma coleta de dados atuais acerca do tema, porém devido à relevância alguns artigos datados a partir de 2004 e um livro publicado em 2020, também foram incluídos. Foram utilizados nesta pesquisa periódicos indexados nas bases de dados eletrônicas: *Google Academy*, *Scielo*, *PubMed* e *BVS*. Como estratégia de busca, as palavras-chaves utilizadas foram “Oral ulcer”, “Behçet’s Disease”, “Oral manifestations”. Em português os descritores foram "doença de Behçet", "Manifestações Bucais", "Úlceras Bucais". Os resultados foram filtrados utilizando a palavra “and”. As palavras-chaves foram adequadas ao DECS. Os artigos foram pré-selecionados a partir da leitura do resumo disponível nas bases de dados com dados referentes aos aspectos históricos, epidemiológicos, patogênicos da Doença de Behçet, e nas suas características com enfoque principal nas manifestações bucais.

Foram incluídas no estudo as publicações com texto em português e inglês, que se enquadravam dentro dos objetivos dessa pesquisa.

Na etapa posterior, foi realizada a busca dos textos completos e fez-se inicialmente uma leitura rápida e exploratória com a finalidade de verificar sua adequação ao tema da pesquisa. Em seguida, os textos foram submetidos a leitura integral e a partir do material lido, foram realizados resumos e fichamentos, de forma a permitir as anotações das principais informações e dos dados potencialmente relevantes para cumprir os objetivos propostos.

### 3 RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 23 anos, sem hábitos nocivos, leucoderma, portadora da Doença de Behçet, sem sinais e sintomas ativos, relatou apresentar úlceras bucais dolorosas frequentes principalmente na região da Nasofaringe, região anterior da língua e soalho bucal, úlceras genitais na vulva individuais e dolorosas, eritemas nodosos nos membros inferiores, acompanhados de febre e mal-estar e artralgia no joelho.

A primeira manifestação da doença se deu em setembro de 2015, aos 16 anos, a paciente apresentou febre, mal estar, dores de cabeça, úlceras bucais e úlcera genital, procurou um ginecologista, foram feitos exames para IST'S com resultados negativos, após a aplicação da penicilina benzatina os sintomas cessaram e as úlcera cicatrizaram.

Em dezembro de 2016, teve outra crise com os mesmos sintomas e a ginecologista realizou uma biópsia excisional na úlcera vulvar que teve laudo inconclusivo. Após o episódio a paciente não apresentou sintomas até 2020 onde teve 3 crises sendo uma delas em novembro de 2020, relacionada a Covid 19, onde a paciente teve contato com uma pessoa infectada, começou a apresentar sintomas como tosse e febre e percebeu o início de uma crise de Behçet juntamente com a manifestação de eritema nodoso.

Posteriormente a paciente procurou um reumatologista e obteve o diagnóstico de Behçet pela junção dos achados clínicos de úlceras bucais recorrentes, úlceras genitais e eritema nodoso, foi prescrito colchicina 0,5mg de 12h em 12h e spray anestésico Andolba®.

Em 2021 a paciente relatou 3 crises, uma em março, outra em julho, 2 dias após realizar a vacinação contra COVID-19 com a vacina AstraZeneca, e a última qualificada por ela como mais intensa em setembro de 2021. Em todos os episódios a paciente realizou o tratamento assim que percebia os sintomas com colchicina 0,5mg duas vezes ao dia.

Foi constatado pelo exame Ecocardiograma com Doppler um prolapso leve na válvula mitral. A paciente também realizou um teste de patogenia que consiste na realização de no mínimo 3 punções intradérmicas, na região do antebraço, com auxílio de uma agulha 20G, e verificações no período de 24h e 48h, não houve

formação de pápulas ou pústulas no local das punções caracterizando um resultado negativo.

Atualmente a paciente apresenta apenas úlceras bucais ocasionais, que são tratadas com uso de pomada de triancinolona acetinado e laser de baixa potência para controle da dor e melhora no desconforto.

Figura 1 - Fotografia Intraoral mostrando ulcera bucal no arco palatofaríngeo, nódulo submucoso na faringe e amigdalite



Fonte: Foto cedida pela paciente

Figura 2 - Fotografia Intraoral após 3 dias: úlcera bucal aumentada no arco palatofaríngeo e aparente melhora nas inflamações



Fonte: Foto cedida pela paciente



Figura 3 - Fotografia Eritema Nodoso em membro inferior



Fonte: Foto cedida pela paciente

## 4 REVISÃO

Mumcu et al. (2004) selecionaram cento e vinte pacientes com Doença de Behçet (DB), 35 pacientes com estomatite aftosa recorrente (EAR) e 65 pacientes saudáveis para grupo controle, todos turcos. A saúde bucal foi investigada por meio de índices aplicados em um ambulatório. Os pacientes com DB, sendo 55 do sexo feminino contra 65 do sexo masculino de idade entre 10 a 33 anos, diagnosticados de acordo com os critérios do International Study Group for Behçet's Disease (ISG) e acompanhados nas clínicas das Escolas Médicas de Marmara e Cerrahpasa em Istambul foram investigadas. Trinta e cinco pacientes com estomatite aftosa recorrente (EAR), 16 do sexo feminino e 19 do masculino com idades entre 10 e 34 anos e 65 para o grupo controle, sendo 33 mulheres e 32 homens, com idade entre 8 a 33 anos, sem sintomas de qualquer distúrbio e sem parentesco com os pacientes de DB. As manifestações clínicas ativas mais demonstradas pelos pacientes foram úlceras bucais, úlceras genitais e cutâneas, seguidas de artrite e com menor proporção manifestações oculares e vasculares, as neurológicas e gastrointestinais foram raras. Na reação de patergia 70% dos pacientes obtiveram resultado positivo. Setenta e um portadores de DB do estudo, principalmente os com envolvimento mucocutâneo ativo, foram tratados com colchicina na dosagem de 1-2mg ao dia, enquanto trinta e nove usaram um agente imunossupressor como ciclosporina A, azatioprina e em casos de manifestações extracutâneas corticosteróides, dez pacientes não estavam sob nenhum tratamento. Esteróides tópicos e agentes antimicrobianos foram escolhidos para úlceras bucais em pacientes com EAR. Foram verificados, para avaliação da saúde bucal, índices do tipo: placa, gengival, sangramento do sulco, a profundidade de sondagem e a pontuação de dentes cariados/perdidos/obturados (CPOD). A saúde bucal, avaliada pelos índices, foi observada como prejudicada em pacientes com DB e EAR. As elevações nos índices periodontais também foram associadas a ulcerações bucais ativas e um curso de doença grave a moderado da DB, a presença do índice de placa foi um fator de risco significativo para o escore de gravidade da doença, mostrando a associação entre a flora microbiana e a natureza sistêmica da DB, e reafirmando a observação dos autores sobre as manipulações dentárias ou infecções orais agirem como estímulo para a ativação sistêmica da Síndrome. Os

autores concluíram, em acordo com os pesquisadores progressos que há uma estreita associação entre a saúde bucal e o curso da DB, seja devido a um papel direto na patogênese da doença ou como efeito secundário da higiene bucal insuficiente.

Erdemir e Oncel (2006) realizaram um levantamento sobre a história do médico turco Hulusi Behçet (20 de fevereiro de 1889-08 de março de 1948), formado pela Gulhane Military Medical Academy e especialista em dermatologista, em 1933, criou o departamento de dermatologia e doenças venéreas. Segundo as pesquisadoras, o Dr. Behçet estudou durante anos os sintomas da DB e a descreveu em uma reunião em 1936, essas descobertas foram publicadas nos Archives of Dermatology and Venereal Diseases e em 1937, ele escreveu suas ideias no Dermatologische Wochenschrift Journal e, no mesmo ano, apresentou-o na reunião da Dermatology Association of Paris, nesta reunião, ele declarou que uma infecção dentária poderia ser a etiologia da doença. Em 1947, o achado de Hulusi Behçet foi denominado Morbus Behçet, embora tenha passado por outros nomes, hoje é universalmente conhecida como Doença de Behçet ou Síndrome de Behçet na literatura médica.

Akman et al. 2007 realizaram o estudo controlado "Relationship between periodontal findings and Behcet 's disease" que teve como objetivo avaliar a relação entre a doença periodontal e a doença de Behçet. Foram selecionados O estudo incluiu 86 pacientes com doença de Behçet, 63 com estomatite aftosa recorrente e 82 indivíduos saudáveis, com seu estado periodontal avaliado de acordo com o índice periodontal comunitário de necessidades de tratamento. Os pacientes com doença de Behçet mostraram um índice periodontal comunitário médio mais alto de necessidades de tratamento em comparação com pacientes com estomatite aftosa recorrente e controles saudáveis, indicando pior condição periodontal nesses pacientes. Além disso, foi encontrada uma correlação positiva entre o escore de gravidade clínica e o índice periodontal comunitário de necessidades de tratamento em pacientes com doença de Behçet. Esses resultados sugerem que a periodontite pode desencadear um processo inflamatório sistêmico que pode contribuir para o desenvolvimento ou progressão da doença de Behçet. Os participantes foram submetidos a um exame clínico e radiográfico dos dentes e gengivas. Os resultados

mostraram que os pacientes com Behçet apresentaram maior prevalência de gengivite e periodontite em comparação ao grupo controle. Além disso, a severidade da doença periodontal foi maior nos pacientes com Behçet. Portanto, o estudo conclui que a doença de Behçet está relacionada a um aumento da gravidade da doença periodontal e que os pacientes com Behçet devem receber uma atenção especial para a prevenção e tratamento da doença periodontal.

Mendes et al (2009) realizaram uma revisão completa sobre Behçet desde a sua história com a primeira descrição atribuída a Hipócrates no século V a.C., no “Terceiro livro de doenças endêmicas”, passando pelas descrições de pacientes com mesmos sintomas e sinais, no século XVIII até o século XX, por vários estudiosos até Hulusi Behçet que nomeia a doença. Sobre a epidemiologia da doença os autores descrevem a prevalência por populações asiáticas e eurásianas em uma área que coincide com a Antiga Rota da Seda, uma antiga rota comercial que se estendia entre o Mediterrâneo, Oriente Médio e Extremo Oriente. A causa da DB é desconhecida, existem fortes hipóteses que seja devido a um auto-processo imunológico desencadeado por um agente infeccioso ou ambiental em uma predisposição genética individual, a tipagem do antígeno leucocitário humano (HLA), e vários outros genes, localizados fora da região do MHC como genes de interleucina-1 (IL-1), fator de coagulação V, adesão intercelular, molécula-1 (ICAM-1) e óxido nítrico sintetase endotelial (eNOS), microrganismos, principalmente o herpes simplex virus-1, *Streptococcus sanguis* e o *Mycobacterium* (que tem alta homologia com proteína humana HSP60) e interações complexas entre células T, neutrófilos e APC são os principais alvos dos estudos. Sabemos que os níveis séricos de várias citocinas, incluindo IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IL-18 e TNF- $\alpha$  estão elevados em pacientes portadores de DB. A DB tem sintomatologia mais grave em homens e geralmente se desenvolve entre a terceira e quarta décadas de vida, a síndrome tem um curso característico de recaídas e remissões. Suas três características principais são: úlceras bucais recorrentes, úlceras genitais e doenças oculares, mas a Síndrome também pode causar lesões cutâneas, neurológicas, vasculares, cardíacas e gastrointestinais. Sobre as úlceras bucais, são recorrentes, na maioria dos casos a primeira manifestação e podem anteceder em anos os outros sintomas, são a característica *sine qua non* de DB, o seu aspecto é semelhante a de úlceras aftosas comuns, podem ser mais dolorosas e mais largas, com aspecto disciforme,

borda eritematosa arredondada e pontiaguda, coberto com pseudomembrana branco-acinzentada ou central base fibrinosa amarelada, evoluindo rapidamente, podemos dividir em úlceras menores, maiores ou herpetiformes, cada classificação com suas peculiaridades. Os locais mais comumente envolvidos são gengiva, mucosa bucal, língua e lábios, mas também podem aparecer no palato mole e duro, faringe e amígdalas, e elas podem ocorrer após trauma local ou procedimento odontológico. As úlceras genitais são morfologicamente semelhantes as bucais, porém maiores, com uma borda mais irregular e geralmente causam cicatrizes. A manifestação ocular mais relatada é a uveíte, os sinais e sintomas clínicos incluem visão turva, fotofobia, lacrimejamento, *muscae volitantes*, hiperemia, dor periorbital ou global, a recorrência pode levar a problemas secundários e a cegueira. Nas lesões cutâneas, as papulopustulosas e as semelhantes a acne são as mais comuns, lesões de eritema nodoso são frequentes principalmente no sexo feminino, e acometem predominantemente os membros inferiores. As manifestações articulares se caracterizam mais frequentemente como uma lesão não erosiva, não deformante oligoartralgia que normalmente envolve os joelhos, tornozelos e pulsos, o paciente também pode apresentar artralgia inflamatória, artrite e sinovite. O envolvimento neurológico, está associado à alta morbidade, o sistema nervoso central (SNC) é mais frequentemente envolvido, a doença do parênquima cerebral (Neuro-Behçet) é mais comum, os sintomas clínicos incluem sinais piramidais bilaterais, sinais piramidais, hemiparesia, alterações comportamentais, esfíncter distúrbios, paralisia de nervos cranianos, cefaleia. Behçet é uma vasculite sistêmica que afeta artérias e veias de todos os tamanhos, porém as veias são afetadas com mais frequência, as manifestações cardiovasculares foram descritas 3 a 16 anos após o início. O envolvimento cardíaco inclui pericardite, miocardite, endocardite, prolapso da válvula mitral, lesões valvares, trombose intracardíaca, endomiocardiofibrose, miocardiopatia e lesão da artéria coronária. No envolvimento gastrointestinal é mais observado no Japão, as características clínicas incluem anorexia, vômitos, dispepsia, diarreia, dor abdominal, inflamação da mucosa e úlceras que podem ocorrer por todo o trato gastrointestinal. Para o diagnóstico não há achados clínicos ou laboratoriais patognomônica, ao longo dos anos diversos pesquisadores citaram diversos protocolos para diagnóstico, mas em 1985, o International Study Group (ISG) para Doença de Behçet criou um conjunto de critérios para o diagnóstico que foram publicados em 1990, considerando o

diagnóstico de DB quando úlceras bucais recorrentes mais duas outras características estão presentes, na ausência de outras explicações clínicas. Os critérios eram ulceração bucal recorrente (aftas menores, aftosas maiores ou ulceração herpetiforme) observados pelo médico ou paciente, recorrente pelo menos 3 vezes em um período de 12 meses, mais duas manifestações podendo ser úlceras genitais recorrente quando a úlcera ou a cicatriz fosse observada, lesões oculares sendo Uveíte anterior, uveíte posterior, células no vítreo em exame de lâmpada de fenda, ou vasculite retiniana detectada por oftalmologista, lesões cutâneas sendo eritema nodoso observado pelo médico ou paciente ou pseudofoliculite, lesões papulopustulosas ou acneiforme nódulos observados pelo médico em um pós-adolescente e por último o teste de patergia positivo, esse teste consiste na punção intradérmica da pele utilizando uma agulha de calibre 20 Gauges ou menor, 5 mm obliquamente no antebraço sob condições estéreis, o resultado é considerado positivo quando uma pequena pápula ou pústula eritematosa endurecida se forma em 24-48h. 10. No tratamento o principal objetivo é aliviar os sintomas, alcançar uma resolução rápida da inflamação a fim de impedir ou limitar os danos teciduais, reduzir a frequência e a gravidade das crises e evitar complicações, a escolha do tratamento se baseia nos órgãos afetados, gravidade e extensão, os medicamentos disponíveis incluem corticosteróides, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, interferon- $\alpha$ , agentes antifator de necrose tumoral  $\alpha$ , colchicina entre outros. A EULAR (European League Against Rheumatism) de 2008 fez recomendações para o tratamento de DB sendo em casos de envolvimento mucocutâneo (lesões bucais, genitais e cutâneas) medidas tópicas como soluções de corticosteróides, gel de lidocaína, clorexidina, suspensão de sucralfato, na presença de eritema nodoso uso de colchicina, que é um alcaloide vegetal anti-inflamatório que inibe migração de neutrófilos por interferir com a formação de microtúbulos é geralmente bem tolerada na dose de 1,0–2,0 mg/dia, e em casos de resistência azatioprina, IFN- $\alpha$ , antagonistas do TNF- $\alpha$ , em envolvimento articular utilização da Colchicina, e IFN- $\alpha$ , azatioprina, antagonistas do TNF- $\alpha$  em pacientes resistentes, entre outros protocolos. O prognóstico depende do envolvimento clínico, mas o curso da doença geralmente melhora com o passar do tempo demonstrando diminuição na taxa de mortalidade.

Choi, S. et al. (2010) realizaram um relato de caso de um homem de 39 anos com neuro-Behçet em remissão que desenvolveu ataxia do lado esquerdo com déficit sensorial cerca de 10 dias após extração dentária. Vários anos atrás, ele experimentou um episódio semelhante de recidiva após a extração. Neste relato, sintomas da DB ocorreram após tratamento odontológico, apoiando assim a teoria de que certos organismos como *Streptococcus* podem estar envolvidos na patogênese da doença de Behçet. Portanto, observação cuidadosa e prevenção são necessários antes da realização de procedimentos odontológicos em pacientes com DB como concluem os autores.

Sachetto Z et al., (2012) computaram 87 casos de Behçet no Brasil após realizar uma revisão de prontuários de pacientes de 1988 a 2010 do serviço de Reumatologia da Universidade Estadual de Campinas, com diagnóstico baseado nos critérios do International Study Group (ISG) para DB, todos os pacientes eram brasileiros sendo 47 mulheres e 40 homens, devido a população multiétnica, que dificulta a descrição precisa da etnia, os pacientes foram divididos em caucasianos e não caucasianos, de acordo com os fenótipos, sendo 71 e 16 respectivamente, a idade média de início da DB para mulheres foi de  $28,59 \pm 7,86$  e para homens  $27,37 \pm 7,25$ , para ambos os sexos foi de  $28,03 \pm 7,57$ , O tempo médio entre o início dos sintomas e diagnóstico de DB foi de três anos. O início da DB foi considerado o momento em que o primeiro sintoma foi observado, sendo caracterizado início juvenil para apresentações antes dos 16 anos. As manifestações clínicas mais comuns da doença foram úlceras bucais presentes em todos os pacientes, dos 87 casos 67 apresentaram úlceras genitais, e do total apenas 17 apresentaram o eritema nodoso sendo esses dois sintomas mais comum em mulheres, foi observada pseudofoliculite em 41, artralgia inflamatória em 27 e a oligoartrite não destrutiva em 12, manifestações oculares foram observadas em 70 pacientes, 27 apresentavam envolvimento lógico, e a cefaleia esteve presente em 29 pacientes, envolvimento vascular foi visto em 12 pacientes e apenas 1 apresentou envolvimento gastrointestinal. Em conclusão, na série de casos, as manifestações clínicas mostraram-se semelhantes às pesquisas ao redor do mundo, com particularidades como alta frequência de manifestações oculares e neurológicas.

Seoudi et al. (2015) investigaram as comunidades microbianas da mucosa bucal e salivar na Doença de Behçet e Estomatite Aftosa Recorrente (EAR) utilizando o DNA microbiano purificado e isolado de amostras salivares de oitenta e sete indivíduos sendo 54 pacientes com DB, classificados de acordo com os critérios ISG, 8 com EAR e 25 pacientes saudáveis (PS) recrutados no Royal London Hospital e no St. Thomas' Hospital, em Londres. Dos 54 pacientes com DB, 19 eram oralmente ativos, apresentando úlceras bucais, durante o período da amostragem e 35 eram oralmente inativos e não apresentavam úlceras bucais. A coleta de saliva foi realizada nos oitenta e sete pacientes, porém doze pacientes não deram consentimento para a avaliação clínica que foi realizada em um total de 65 indivíduos (54 DB, 15 PS e 6 EAR). Foram selecionados 10 pacientes com DB oralmente ativos, 10 pacientes com DB oralmente inativos, 10 pacientes saudáveis e 6 pacientes com EAR (sendo que 3 eram oralmente ativos no momento da coleta), que realizaram um enxágue com água estéril para coleta de Swabs de mucosa oral e biópsias de esfregaço dos locais de úlcera e não ulcerosos. O estado de saúde bucal, dos 54 pacientes DB, 15 PS e 6 EAR, foi mensurado com os seguintes índices: índice de dentes cariados, perdidos e obturados (CPOD), índice de placa (IP), índice gengival (IG), índice de sangramento do sulco (ISS), profundidade da bolsa periodontal (PBP) e perda de inserção (PI), por um único examinador. Após análises, foi concluído que pacientes com DB têm estado de saúde bucal menos favorável comparado com PS examinando os índices CPOD, IG, ISS, PBP e PI. A comunidade microbiana humana inclui um conjunto 'central' de organismos que são comuns entre a maioria dos indivíduos e uma comunidade 'variável' que evolui em resposta ao estilo de vida e diferenças fenotípicas e genotípicas, na boca humana saudável existem nove filos principais bacterianos: Firmicutes, Proteobacteria, Bacteroidetes, Actinobacteria, Fusobacteria, TM7(saccharibacteria), Spirochaetes e Synergistes, na DB oralmente ativa foi observado um aumento nos níveis de *S. sanguinis* salivar em comparação com os outros grupos, e as bactérias *Neisseria* e *Veillonella* foram mais representadas na mucosa oral de PS, já as micobactérias não parecem ser significativas na DB e EAR. Não é esclarecido se as diferenças relatadas no equilíbrio microbiano da mucosa oral de BS e RAS são de natureza causal ou reativa, porém a restauração do equilíbrio da comunidade microbiana oral dos locais da úlcera por terapia probiótica personalizada específica do paciente pode ser empregada no futuro como uma modalidade de tratamento para ulceração oral.



Coit et al. (2016) realizaram o primeiro estudo apresentado avaliando o microbioma salivar de pacientes turcos com Doença de Behçet usando sequenciamento de alto rendimento do V4 região do gene bacteriano 16S rRNA. Utilizando uma amostragem de trinta e um pacientes com doença de Behçet e quinze controles saudáveis que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão. O estudo também incluiu uma avaliação da saúde bucal, foram registrados os parâmetros periodontais de boca cheia em seis locais ao redor de cada dente, incluindo índice de placa, índice gengival, índice de sangramento do sulco, índice de sangramento papilar, profundidade de bolsa de sondagem e nível de inserção, e número de dentes cariados, obturações e extrações para 30 dos 31 pacientes com DB e todos do grupo controles. Um paciente do grupo com DB que era edêntulo com prótese total móvel não pôde ter índices de saúde bucal medidos. Após a avaliação inicial, 20 pacientes com DB foram encaminhados para tratamento dentário e periodontal, com eliminação de dentes cariados por meio de obturações ou extrações dentárias e terapia periodontal não cirúrgica. Nove pacientes completaram o tratamento periodontal não cirúrgico, enquanto o tratamento não foi concluído em 11 pacientes devido ao agravamento das úlceras orais a curto prazo. Após o tratamento, uma segunda amostra de saliva foi coletada de 9 pacientes com DB. além de genotipagem para o locus de risco associado à doença de Behçet na região HLA-B/MICA, as distâncias  $\theta_{YC}$  foram usadas para análise de variância molecular e compreensão de tamanho de efeito de análise discriminante linear para a análise da comunidade microbiana salivar e testes estatísticos. Oito de 31 pacientes tinham evidência de envolvimento ocular no momento da amostra coleção. Doze dos 31 pacientes estavam em pelo menos um medicamentos imunossupressores, 17 de 31 dos pacientes estavam em uso de colchicina e 2 de 31 não estavam tomando medicamentos no momento da amostra de saliva coleção. Os resultados coletados demonstraram que em relação a saúde bucal, os pacientes do grupo controle tiveram valores significativamente melhores em comparação com os pacientes com DB para quatro dos índices: incluindo índice de placa, índice de sangramento do sulco, profundidade de bolsa de sondagem e nível de inserção, o número de dentes cariados, obturações e extrações não foi estatisticamente significativa. Após o tratamento oral, os índices de saúde melhoraram na visita seguinte. Quanto à diversidade microbiana, na saliva de pacientes com TB ela é inferior comparada à de

controles saudáveis. Além disso, foi observada diferença significativa na resistência bacteriana comunitária entre pacientes com DB e controles saudáveis, com 22 espécies bacterianas diferentes predominantes em cada grupo. Por outro lado, não houve diferença na comunidade bacteriana em pacientes com DB antes e após a melhora na saúde bucal assim, parece que mudanças de curto prazo na saúde bucal de alguns pacientes com TB não afetam significativamente a composição da comunidade bacteriana salivar. A redução da diversidade microbiana em pacientes com TB é consistente com achados em outras doenças inflamatórias, como a doença de Crohn. Essa redução também foi relatada no microbioma fecal de doenças inflamatórias intestinais, como psoríase e artrite psoriática. A saliva é uma ferramenta diagnóstica útil, pois é facilmente coletada e não requer treinamento específico, além de também possuir importantes biomarcadores endógenos, como metabólitos, imunoglobulinas e proteínas. E concluiu que realizar futuros estudos comparativos geograficamente distintos é crucial para determinar se há uma rede principal de bactérias associadas à doença de Behçet.

Van Ree-Pellikaan et al, (2016) descreveram um caso clínico de um homem de 25 anos com febre, ulceração grave na mucosa oral e faríngea e pústulas na pele após a colocação de aparelho ortodôntico e terapia a laser para remoção de pelos. Essas lesões semelhantes à patergia emergiram após a colocação do aparelho e a terapia a laser, respectivamente. O paciente apresentava um quadro clínico compatível com Behçet, o que foi confirmado pelo tratamento com colchicina e prednisona, resultando em melhora rápida dos sintomas. As reações à patergia em resposta à colocação de aparelho dentário e remoção de pelos a laser são uma apresentação rara da doença de Behçet. O artigo discute a etiologia da doença, sua associação com determinados genéticos e os critérios diagnósticos, paciente apresentou aumento da taxa de sedimentação de eritrócitos e níveis levemente elevados de proteína C reativa. Foram realizados exames de imagem que mostraram linfonodos cervicais ligeiramente aumentados, mas sem características malignas. O paciente foi tratado com prednisona e colchicina sob suspeita de doença de Behçet e apresentou rápida melhora dos sintomas. O diagnóstico foi estabelecido com base no padrão de sintomas clínicos, exclusão de outras causas e resposta rápida ao tratamento iniciado. A causa dos sintomas pode estar relacionada ao fenômeno de patergia, que é uma resposta aumentada do tecido a

traumas leves, característico da doença de Behçet. O diagnóstico diferencial inclui infecções e reações de hipersensibilidade tipo I, mas foram excluídos com base nos sintomas e resultados dos exames. O relato do caso é incomum, mas há evidências de que procedimentos dentários podem desencadear crises de úlceras bucais em pacientes com a doença de Behçet. Concluindo na doença de Behçet, as reações de patergia podem ocorrer como sintoma de apresentação em reação a vários gatilhos clínicos, aqui em resposta à colocação de aparelhos dentários e depilação a laser

Grayson et al. 2017 realizaram um estudo adaptativo em duas fases, com as limitações de um estudo pequeno, não cego e de braço único. com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do uso do antagonista do receptor de IL-1 anakinra no controle de úlceras bucais e genitais em pacientes americanos com manifestações mucocutâneas refratárias de DB. Foram considerados elegíveis para participação neste estudo pacientes adultos com diagnóstico de DB e com manifestações bucais ativas, conforme definido pelos critérios de ISG. O estudo foi realizado em um único centro, o National Institutes of Health, e os pacientes foram recrutados pela equipe do estudo a partir de uma coorte observacional de pacientes com DB, no período de fevereiro de 2012 a fevereiro de 2014. Seis pacientes foram recrutados para a fase inicial do estudo. Inicialmente, todos os pacientes receberam tratamento com anakinra 100 mg diariamente por meio de injeções subcutâneas. Se após o primeiro mês de tratamento de úlceras bucais ou genitais persistentes, uma dose de anakinra seria aumentada para 200 mg por dia. Para os pacientes que ainda apresentam úlceras no sexto mês, uma dose de anakinra seria aumentada para 300 mg por dia. Durante cada visita ao estudo, uma dose total de glicocorticoides poderia ser reduzida em até 20% de acordo com a decisão do investigador. Em conclusão, o medicamento anakinra pode ser parcialmente eficaz no tratamento das manifestações mucocutâneas da Doença de Behçet. O uso de anakinra em doses de até 300 mg por dia é bem tolerado e tem efeitos adversos mínimos. Bloquear a interleucina-1 pode reduzir a gravidade da doença ulcerativa na Doença de Behçet e pode ser considerado em pacientes com doença mucocutânea refratária ao tratamento. Esses medicamentos sugerem que a disfunção do sistema imunológico inato é um fator importante na patogênese da Doença de Behçet.

Adeeb; Stack e Fraser, (2017) realizaram uma revisão de literatura sobre a doença de Behçet (DB). A DB é uma doença crônica que afeta vasos de todos os tipos e tamanhos, caracterizada por uma ampla gama de heterogeneidade fenotípica e complexa imunopatogênese. Esta doença é rara e heterogênea, o que tem colocado desafios significativos à comunidade científica na resolução de necessidades não satisfeitas e lacunas no conhecimento sobre a doença. Em 1990, o International Study Group (ISG) estabeleceu os critérios de classificação para a Doença de Behçet. Eles foram apresentados na 6ª Conferência Internacional sobre a doença em Paris (1993). Esses critérios exigiam que o paciente apresentasse aftose oral recorrente três ou mais vezes por ano, além da presença de quaisquer dois dos seguintes sintomas: ulceração genital, manifestações oculares, cutâneas ou patergia. No entanto, esses critérios apresentaram algumas limitações, como a exclusão de grupos minoritários que não apresentavam aftose oral e uma sensibilidade menor em comparação com outros critérios diagnósticos. Para superar essas limitações, em 2004, durante a 11ª Conferência Internacional sobre BD em Antalya, Turquia, a Equipe Internacional para a Revisão dos critérios ISG foi formada envolvendo 27 países. A equipe trabalhou para revisar, propor e criar novos international criteria for Behçet's Disease (ICBD), que foram posteriormente revisados em 2010. Esses novos critérios são baseados em pontos, em que a aftose oral não é mais obrigatória e as manifestações vasculares e neurológicas foram adicionadas aos cinco itens existentes dos critérios do ISG. Aftose oral, ulceração genital e manifestações oculares recebem dois pontos, enquanto os demais itens recebem um ponto cada. O diagnóstico é confirmado com a obtenção de quatro ou mais pontos. Esses novos critérios demonstram uma sensibilidade aprimorada (97% versus 77,5%), especificidade semelhante (97% versus 99%) e melhor precisão (97 versus 87%) em comparação com os critérios ISG. A causa da DB é desconhecida, mas suspeita-se que a exposição a agentes externos desencadeia uma resposta autoinflamatória e autoimune em uma população geneticamente predisposta. Nenhum fator externo consistente foi identificado como um gatilho. A disbiose da microbiota intestinal foi implicada em distúrbios autoimunes, incluindo TB. O alelo HLA-51 é reconhecido como o gene de suscetibilidade genética mais forte entre pacientes com TB predispostos geneticamente. Várias interações complexas entre citocinas, quimiocinas e o sistema imunológico do hospedeiro parecem estar envolvidas na patogênese da BD. Citocinas estabelecidas, como TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-

1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-17 e IL-23, desempenham um papel importante, enquanto outras citocinas "novas", como IL-2, IL-12, IL-21, IL-22, IL-33 e IL-37, exigem mais estudos para confirmar seu papel. Terapias anticitocinas bem-sucedidas fornecem evidências adicionais de que as citocinas são cruciais na patogênese da BD. Além disso, há evidências emergentes para o papel das quimiocinas, células T reguladoras e células T gamma delta na patogênese da BD. Outros estudos também mostraram correlações entre autoanticorpos e a BD. A Doença de Behçet (DB) apresenta sintomas autolimitados, que tendem a recidivar imprevisivelmente e podem variar em cada indivíduo, mas certas manifestações como oculares, vasculares e neurológicas podem levar a complicações graves. O tempo médio para o diagnóstico é de 8,6 anos. A aftose oral é a característica mais comum da DB e pode ser induzida por trauma local, como patergia da mucosa. A ulceração genital é a segunda característica mais comum e geralmente cicatriza com marcas. Mais de dois terços dos pacientes desenvolvem inflamação ocular, enquanto as manifestações cutâneas podem contribuir para morbidade significativa. A tromboflebite é a manifestação mais comum da DB vascular, enquanto as manifestações neurológicas são relativamente raras. O teste de patergia é uma resposta cutânea inespecífica de hiper-reatividade a pequenos traumas e apresenta uma grande variabilidade geográfica na sua prevalência. A gestão a longo prazo da Doença de Behçet (DB) é desafiadora e exige uma abordagem multidisciplinar coordenada. A terapia com corticosteróides, incluindo corticosteroides tópicos e sistêmicos orais ou de depósito, é útil no tratamento da aftose oral resistente ao tratamento tópico, controle do eritema nodoso e doença inflamatória sistêmica. A colchicina é uma das drogas mais antigas e eficazes no tratamento de manifestações menos graves da DB, como artralgia, eritema nodoso e úlceras genitais. Os imunomoduladores convencionais, como metotrexato, azatioprina, micofenolato de mofetil e ciclofosfamida, são frequentemente usados em combinação com os corticosteroides para induzir e manter a remissão. A terapia biológica, como os anti-TNFs, revolucionou o tratamento da DB, oferecendo terapias mais personalizadas e resultando em controle significativamente melhor da doença e remissão prolongada na maioria dos pacientes. No entanto, ainda há questões discutíveis sobre seu uso, incluindo o momento de início e duração do tratamento. Houve uma maior atenção dada à possibilidade de predileção racial, geográfica ou regional na heterogeneidade fenotípica e variação genética. Embora existam algumas evidências bem

documentadas de áreas endêmicas, compreender a epidemiologia em áreas não endêmicas tem sido especialmente difícil, especialmente em países do norte da Europa. Esse é, provavelmente, um dos problemas mais desconcertantes e reflete a falta de estudos epidemiológicos detalhados em regiões não endêmicas em todo o mundo. É urgente a realização de estudos epidemiológicos internacionais sobre a DB, incluindo mapeamento geográfico e étnico, bem como pesquisas científicas básicas para compreender a complexa imunopatogênese da doença. Além disso, é preciso inovar na descoberta de biomarcadores para melhorar o diagnóstico, e realizar ensaios controlados randomizados em larga escala para avaliar o benefício terapêutico das terapias atuais e emergentes.

Akkoç, N (2018) contribuiu com uma revisão sobre pesquisas, epidemiologia descritiva da BD, bem como os fatores de risco, evolução e prognóstico da doença. O diagnóstico de DB atualmente depende do julgamento clínico baseado em sintomas característicos, uma vez que não há um biomarcador específico ou característica histológica patognomônica para a doença. Mais de 15 critérios de classificação foram propostos, com o conjunto de critérios do International Study Group (ISG) sendo o mais utilizado em estudos epidemiológicos. No entanto, em 2014, foi desenvolvido um novo conjunto de critérios, os Critérios Internacionais para Behçet Disease (ICBD), devido à baixa sensibilidade dos critérios do ISG observada em alguns estudos. Os novos critérios foram projetados para serem intuitivos e fáceis de usar em diferentes configurações, mas sua especificidade foi menor do que a esperada, recomendando cautela no seu uso como uma ferramenta para triagem em massa. Recentemente, um grupo pediátrico sugeriu um critério de classificação baseado em um registro da infância. A prevalência de DB varia amplamente entre os diferentes países, com uma meta-análise recente estimando uma prevalência global agrupada de 10,3 casos por 100.000 habitantes. A localização geográfica e o desenho do estudo têm um efeito considerável nas estimativas de prevalência relatadas, com pesquisas amostrais mostrando prevalência 22 vezes maior do que estudos baseados em hospitais. Cinco novos estudos relataram números de prevalência mais altos, com dois estudos coreanos estimando uma prevalência de 35,7 e 26,7 por 100.000, respectivamente, e um estudo turco estimando uma prevalência muito alta de 600 por 100.000. O estudo jordaniano relatou a maior prevalência mundial em 662 por 100.000, enquanto o estudo polonês relatou uma

prevalência de 0,34 por 100.000. Idade e sexo são fatores de risco significativos para DB, com a doença tipicamente começando na segunda década de vida e afetando mais severamente os homens. No entanto, não há predileção de gênero consistente em todas as populações. Fatores genéticos também desempenham um papel, com taxas mais altas de ocorrência familiar observadas em certas populações étnicas, como turcas, coreanas e israelenses, e forte associação com o gene HLA-B 51. O risco de recorrência em irmãos é maior do que em filhos, e a prevalência de HLA-B 51 é maior em casos familiares. Vários estudos indicaram uma diminuição temporal na gravidade e prevalência da doença em pacientes recém-diagnosticados com uveíte no Japão e na Coreia. Essa tendência de queda pode ser devida a melhorias nas condições de higiene e socioeconômicas ao longo do tempo. Existe uma escala de gravidade da doença (escore total de gravidade de Krause) e uma escala de qualidade de vida (BD Quality of Life) que foram desenvolvidas para a DB. Há também uma medida de resultado órgão-específica “índice composto de úlcera oral” que foi desenvolvido e validado para DB mucocutânea. No entanto, essas medidas de resultados, embora desenvolvidas especificamente para BD, não foram amplamente utilizadas em estudos os resultados a longo prazo da doença de Behçet (DB) são caracterizados pela diminuição da atividade da doença, com a atividade mais grave ocorrendo nos primeiros anos. Verificou-se que pacientes com DB têm pior qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) do que a população adulta em geral.

Hatemi et al. (2018) no artigo "2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome" apresentaram uma atualização das recomendações do EULAR para o manejo da Doença de Behçet. A introdução do artigo apresenta a importância clínica da Doença de Behçet, os desafios no seu diagnóstico e o impacto da doença nas diferentes esferas da vida do paciente. Foram realizadas pesquisas de artigos publicados entre 2008 e 2017 e discutidas em uma série de reuniões entre especialistas em Behçet. O artigo apresenta as recomendações atualizadas para o manejo da Doença de Behçet. São apresentadas recomendações para o manejo médico do envolvimento mucocutâneo, articular, ocular, vascular, neurológico e gastrointestinal, bem como uma nova recomendação sobre o manejo cirúrgico do envolvimento vascular. As principais mudanças nas recomendações em relação à edição anterior são a participação do paciente no

processo de tomada de decisão, a consideração da gravidade da doença, o uso de terapias adequadas de primeira linha, a avaliação regular de possíveis efeitos adversos e a consideração de intervenções terapêuticas específicas. Além disso, foi incluída uma nova recomendação para o manejo cirúrgico do envolvimento vascular, sugerindo que pacientes com doença arterial grave devem ser avaliados por um cirurgião vascular e que intervenção cirúrgica deve ser considerada, se necessário. A recomendação para o tratamento com colchicina foi fortalecida, com a inclusão de mais evidências que comprovam a eficácia do tratamento na prevenção de recaídas de úlceras bucais e genitais. Também foi destacada a importância do diagnóstico precoce da Doença de Behçet e do manejo adequado da doença, a fim de prevenir complicações graves, como envolvimento vascular e neurológico. Além disso, o artigo identifica deficiências na pesquisa clínica disponível e destaca a necessidade de mais pesquisas para melhorar a compreensão da fisiopatologia da Doença de Behçet e avaliar a eficácia de novas terapias. As mudanças nas recomendações foram baseadas em discussões aprofundadas seguidas de votação, com o objetivo de fornecer orientações atualizadas e baseadas em evidências para médicos que cuidam de pacientes com a Doença de Behçet. As recomendações para o manejo médico do envolvimento mucocutâneo destacam a importância do uso de agentes tópicos e sistêmicos para o tratamento de úlceras bucais e genitais, que são sintomas comuns da Doença de Behçet. Além disso, é recomendado que os médicos considerem a terapia biológica com inibidores do fator de necrose tumoral (TNF) para o tratamento de manifestações mucocutâneas refratárias aos tratamentos convencionais. Os autores também destacam a importância de avaliar as úlceras bucais em pacientes com Doença de Behçet, pois elas podem afetar a qualidade de vida e a capacidade de se alimentar adequadamente. Portanto, o manejo eficaz das úlceras bucais é essencial para melhorar a qualidade de vida desses pacientes e identificam as principais lacunas de conhecimento na pesquisa clínica sobre a Doença de Behçet. Eles enfatizam a importância da pesquisa futura para avançar no entendimento e manejo da doença.

De acordo com o Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de 2018 desenvolvido pelo MINISTÉRIO DA SAÚDE do Brasil Os critérios diagnósticos para a Doença de Behçet incluem úlceras bucais e genitais recorrentes, uveíte, lesões cutâneas e teste da patergia positivo. A presença de úlceras bucais



associadas a dois ou mais critérios é suficiente para confirmar o diagnóstico. O protocolo cita apenas a uveíte, afirmando a importância do diagnóstico precoce devido a gravidade, e a necessidade de um tratamento mais agressivo desde as fases iniciais da doença. Cita os estudos que afirmam que a ciclosporina e azatioprina são superiores no controle de uveítes. E também o protocolo de tratamento em casos agudos que requerem doses maiores de glicocorticoide, podendo se optar pela administração endovenosa de metilprednisolona por 3 dias, seguida de prednisona via oral.

Para Senusi, A., Higgins, S., & Fortune, F. (2018) a Doença de Behçet é uma doença multissistêmica crônica que afeta os vasos sanguíneos e é considerada uma condição autoinflamatória. Ainda não se sabe a causa exata da doença, mas ela é caracterizada por episódios recorrentes de úlceras orogenitais e lesões cutâneas, bem como sintomas oculares, artropatia, acometimento vascular, do sistema nervoso central e gastrointestinal. A doença pode causar complicações graves, como cegueira, perda de equilíbrio, trombose venosa profunda e problemas neurológicos, além de fadiga e perturbação dos padrões de sono. A incidência da doença é semelhante em homens e mulheres, embora os homens possam apresentar sintomas mais graves. O complexo quadro de sintomas pode afetar o bem-estar físico, psicológico e social dos pacientes e limitar suas atividades treinadas. A ulceração oral é uma das manifestações mais comuns da Doença de Behçet (DB), ocorrendo em até 100% dos pacientes. As úlceras podem assumir diferentes padrões e sua causa ainda não é totalmente compreendida, embora uma resposta imune anormal a um autoantígeno seja uma possibilidade. Além disso, agentes infecciosos e medicamentos imunomoduladores também podem desempenhar um papel na patogenia das úlceras bucais na DB. A falta de higiene bucal, o acúmulo de placa, a ingestão de alimentos açucarados e macios e a diminuição da atividade de escovação dos dentes são fatores que podem exacerbar os sintomas bucais e sistêmicos da DB. A doença periodontal também está relacionada à DB e pode piorar o prognóstico da doença. A presença de cicatrizes bucais é comum em pacientes com DB que apresentam lesões recorrentes na mesma região. Psiconeuroimunologia é a área que estuda as características comportamentais, neurais, endócrinas e imunes no organismo humano. Estudos mostram que o estresse psicológico e as emoções negativas podem aumentar o

nível de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina (IL)-1 $\beta$  e IL-6, o que pode levar a um distúrbio do sono, comportamento alimentar e estados de humor, a saúde bucal também está relacionada à qualidade de vida e bem-estar psicossocial. Estudos mostram que o estresse psicológico e a ansiedade podem apresentar ou modificar condições bucais, como estomatite aftosa recorrente (EAR), síndrome da boca ardente (BMS) e líquen plano (LP). Além disso, a saúde bucal pode afetar a atividade da doença e a qualidade de vida relacionada à saúde bucal em pacientes com doença de Behçet (DB). Um estudo recente investigou os fatores que impactam os resultados dos pacientes com DB, incluindo saúde bucal, atividade da doença e qualidade de vida relacionada à saúde bucal. Foram avaliados a gravidade da infecção oral e a qualidade de vida relacionada à saúde bucal em pacientes com DB e RAS usando uma nova ferramenta de avaliação validada. Os resultados destacam a necessidade de incluir o manejo da saúde bucal e o apoio psicossocial como parte das diretrizes de tratamento de pacientes com DB. O estudo foi prospectivo e durou um ano, usando a técnica de terapia de admissão para selecionar pacientes com Doença de Behçet (DB) e úlceras aftosas recorrentes (RAS) no Royal London Hospital. A coorte BD incluiu pacientes com BD de acordo com os critérios do International Study Group (ISG) 1990 e a coorte RAS consistiu em indivíduos com aftas típicas, sem deficiência hematínica subjacente ou doença sistêmica. Todos os pacientes tinham entre 18 e 65 anos e não estavam grávidas ou amamentando. A amostra foi composta por 264 pacientes com BD e 20 pacientes com RAS. Como medidas de resultado incluíram o Formulário de Escore de Gravidade da Úlcera Oral (OUSS) para avaliar a gravidade da infecção oral, o índice de dentes perdidos e obturados cariados (CPOD) para avaliar a experiência de cárie. Este estudo investigou a relação entre a saúde bucal, fatores médicos, psicologia e bem-estar social com a gravidade da úlcera oral e atividade da doença em pacientes com a Doença de Behçet e estomatite aftosa recorrente. 20 O humor deprimido afetou a vontade dos pacientes de realizar cuidados bucais adequados.

Bagheri e Mansour (2018) relataram um homem de 48 anos, não fumante, portador de diabetes mellitus tipo II, que após a extração de dente molar com sintomatologia dolorosa devido a cárie, apresentou trombose da veia jugular interna direita. E dois meses depois, o paciente apresentou úlceras aftosas genitais e bucais características. Um diagnóstico final de vasculite de Behçet foi feito e o paciente

recebeu altas doses de terapia imunossupressora. A extração dentária na doença de Behçet pode causar exacerbação da doença e trombose de grandes vasos, que foi constatado pelos autores utilizando a literatura, eles concluíram também que o aumento da dosagem de corticosteróides em pacientes DB estáveis antes de cirurgias orais é indicado.

Ferizi, M., Gerqari, e Ferizi, M. (2018) apresentaram um caso de uma jovem de 29 anos que apresentava úlceras orais e genitais recorrentes, eritema nodoso em membros inferiores e lesões oculares que se iniciavam em um olho e migraram para o outro. A manifestação inicial foi aos 28 anos sendo uma ulceração oral acompanhada de febre e dor e três meses depois, apresentou úlcera genital. Após analisarem o caso e revisarem a literatura, os autores concluíram que a paciente era portadora de Doença de Behçet óculo-buco-genital.

Segundo artigo de Yay et al. (2018) as úlceras bucais são a manifestação clínica mais comum, e os fatores desencadeantes para o seu desenvolvimento têm sido de interesse para a etiologia da DB. Microrganismos orais, como *Streptococcus*, podem desencadear respostas imunes, e *S. sanguinis* pode reagir de forma cruzada com células epiteliais ou antígenos teciduais no processo de formação da úlcera oral. A saliva, os neutrófilos e a camada superficial epitelial são elementos da imunidade local que influenciam a saúde bucal. Pacientes com DB têm resposta imune inata prejudicada e baixa depuração bacteriana, o que pode predispô-los à ativação da úlcera oral. A má higiene bucal resultante de períodos de remissão e exacerbação de úlceras bucais pode levar a um aumento no acúmulo de placa microbiana, causando doenças dentárias e periodontais e aumentando o risco de um curso mais grave da doença em pacientes com DB. Portanto, a melhoria da saúde bucal é sugerida como um componente crucial do manejo da doença. Sabendo disso o estudo de Yay et al. teve como objetivo examinar se a saúde bucal, como foco infeccioso, medeia o curso da doença em pacientes com DB, usando a análise de mediação para avaliar o processo de mediação entre variáveis independentes, dependentes e mediadoras. O estudo incluiu 194 pacientes (81 homens, 113 mulheres) diagnosticados com Doença de Behçet de acordo com os critérios do ISG. Avaliações clínicas e laboratoriais foram realizadas durante cada visita, e o escore de gravidade da doença foi calculado com base no envolvimento de órgãos. A saúde

bucal foi avaliada por meio de índices dentários e periodontais, e os pacientes foram informados sobre suas necessidades de tratamento. O estudo examinou as manifestações clínicas e o estado de saúde bucal de pacientes com doença de Behçet (DB). A duração média da doença foi de  $11,9 \pm 6,4$  anos, e o escore médio de gravidade da doença foi de  $4,5 \pm 2,3$  no início do estudo e  $4,8 \pm 2,5$  nos períodos de acompanhamento. Os machos tiveram um escore de gravidade maior do que as fêmeas. As variáveis relacionadas à saúde bucal foram examinadas e a frequência de escovação dos dentes melhorou ligeiramente, enquanto o número de cáries diminuiu. O número de dentes naturais foi menor no acompanhamento do que no início. O escore de gravidade da doença foi maior em homens do que em mulheres. Embora a atividade da úlcera oral possa ser reduzida por meio de tratamentos antimicrobianos e eliminação de focos infecciosos orais, a remissão completa das úlceras bucais é difícil sem terapias anti-inflamatórias eficazes. Este estudo descobriu que a estabilidade da saúde bucal pode ser alcançada por meio de educação regular sobre higiene bucal e motivação a longo prazo em pacientes com DB. Sexo masculino, cárie dentária e extração dentária foram identificados como mediadores adicionais para o curso grave da doença. A presença de cárie dentária, uma doença relacionada ao biofilme causada por produtos ácidos de bactérias orais, pode levar a uma resposta imune insuficiente e a um ambiente pró-inflamatório, o que poderia exacerbar a atividade da úlcera oral. A extração dentária é inevitável em problemas graves de saúde bucal, mas pode levar a respostas imunes sistêmicas, indicando uma conexão oral-sistêmica. Finalmente, os mediadores relacionados à saúde bucal nos dão pistas sobre a sua importância em pacientes com DB de diferentes países, e a educação em higiene bucal deve ser integrada ao manejo da DB.

Segundo Iris M, et al 2018 existem alguns fatores ambientais capazes de influenciar o surgimento de úlceras bucais, seriam eles: fatores mecânicos, padrões de tabagismo e fadiga, alguns alimentos com nutrientes ácidos, salgados, picantes e duros. Os pesquisadores também realizaram um estudo transversal com noventa e dois pacientes com DB, sendo 42 homens e 50 mulheres. Foram coletados dados relativos a fatores como tabagismo, fatores desencadeantes dietéticos/não dietéticos autorrelatados para a atividade da úlcera oral coletados por meio de um questionário. O protocolo de tratamento foi categorizado em grupos leve e intensivo

associado a envolvimento de órgãos. O protocolo de tratamento leve foi mais comum em mulheres. Durante os últimos três meses, o número de úlceras bucais em pacientes do sexo feminino foi maior no grupo de tratamento leve do que no grupo de tratamento intensivo. Em pacientes com úlceras bucais ativas, a taxa de não fumantes também foi maior em mulheres, assim como a frequência diária de escovação dentária. Estresse e fadiga foram relatados como os fatores desencadeantes mais frequentes para a presença de úlcera oral em pacientes com DB. Um total de 148 diferentes fatores dietéticos associados à presença de úlcera oral foram relatados no estudo. Um protocolo de tratamento leve e não fumar foram os fatores contribuintes associados à atividade da úlcera oral em pacientes com DB. Vários estudos observaram o efeito protetor do tabagismo na presença de úlcera oral na DB e na estomatite aftosa recorrente. Neste estudo, ser não fumante esteve associado à presença de úlcera oral principalmente no sexo feminino. Fumar tem possíveis efeitos benéficos em úlceras bucais recorrentes, o que é atribuído ao aumento da proliferação epitelial da mucosa oral e aos efeitos inibitórios sistêmicos da nicotina no sistema imunológico. Independentemente do gênero, estresse e fadiga foram definidos como os fatores desencadeantes auto relatados mais comuns para a presença de úlcera oral na DB. Além disso, os papéis de alguns fatores dietéticos também foram relatados.

Hatemi, et al. (2019) realizaram um estudo de fase 3 com 207 pacientes com Doença de Behçet com úlceras bucais ativas, mas sem envolvimento de órgãos importantes, para receber apremilast na dose de 30 mg ou placebo, administrado por via oral, duas vezes ao dia por 12 semanas, seguidas por uma fase de extensão de 52 semanas. Houveram pontos finais secundários, incluindo resposta completa de úlceras bucais, alteração da linha de base na dor associada a úlceras bucais, atividade da doença e alteração da linha de base no escore de qualidade de vida da doença de Behçet. Em pacientes com úlceras bucais associadas à Doença de Behçet, o apremilast resultou em maior redução no número de úlceras bucais do que o placebo, mas foi associado a eventos adversos, incluindo diarreia, náusea e dor de cabeça. Este estudo demonstrou a eficácia do apremilast em comparação com o placebo no tratamento de úlceras bucais em pacientes com Doença de Behçet. Estudos comparativos ativos e acompanhamento mais longo são necessários para determinar se o efeito do apremilast neste estudo persiste além das 28 semanas de

duração do tratamento ativo e seria seguro por um período mais longo de administração.

Bettiol, et al. (2019) a Doença de Behçet (DB) é uma vasculite multissistêmica, caracterizada por diferentes acometimentos clínicos, incluindo manifestações mucocutâneas, oculares, vasculares, neurológicas e gastrointestinais. Com base nessa heterogeneidade, a DB dificilmente pode ser considerada uma entidade clínica única. Evidências crescentes sustentam que, dentro da DB, diferentes fenótipos, caracterizados por grupos de envolvimento coexistentes, podem ser distinguidos. A saber, três fenótipos principais da DB foram relatados: (a) o fenótipo mucocutâneo e articular, (b) o fenótipo neurológico extraparenquimatoso e vascular periférico e (c) o fenótipo neurológico parenquimatoso e ocular. Até o momento, as diretrizes para o manejo da DB têm se concentrado no tratamento farmacológico de cada manifestação específica da DB. No Fenótipo Mucocutâneo e Articular apresenta ulcerações de pele e mucosa sendo essas manifestações mais comuns e geralmente as mais precoces da DB. Os tratamentos de primeira e segunda linha em pacientes recém-diagnosticados com DB e apresentando esse fenótipo, o tratamento de primeira linha deve ser baseado na colchicina que é utilizada há muito tempo na DB, com as primeiras evidências de seus resultados benéficos no tratamento do eritema nodoso e da artralgia datando de 1980. As recomendações da EULAR de 2018 apoiam o uso de colchicina como tratamento sistêmico de primeira linha, especialmente quando as lesões dominantes são eritema nodoso ou úlceras genitais. Em pacientes intolerantes ou resistentes à colchicina, a azatioprina (AZA) pode representar um tratamento eficaz de segunda linha. Tratamentos de Terceira Linha em doentes inadequadamente controlados ou intolerantes ao referido regime imunossupressor sintético, deve ser considerada a utilização de estratégias biológicas, nomeadamente com anti-TNF- $\alpha$  ou interferon (IFN)  $\alpha$ . Entre os agentes anti-TNF- $\alpha$ , temos o etanercepte (ETN), o adalimumabe (ADA) e infliximabe (IFX) apoiados por diferentes estudos observacionais e séries de casos. Tratamentos de quarta linha Em pacientes resistentes, refratários ou intolerantes a agentes anti-TNF- $\alpha$  ou IFN $\alpha$ , as evidências apoiam o uso de outros tratamentos biológicos para esse fenótipo. Em relação a outros tratamentos promissores, evidências crescentes apoiam o uso de ustequinumabe e apremilast para o controle de envolvimento mucocutâneos. Por outro lado, o uso do anti-IL6R

tocilizumabe (TCZ) deve ser evitado em pacientes com esse fenótipo, visto que já foi relatada exacerbação de úlceras mucosas induzidas por TCZ. Em pacientes com "fenótipo vascular periférico e extraparenquimatoso", o uso de imunossupressores e anticoagulantes adicionais deve ser recomendado em pacientes selecionados. Os imunossupressores tradicionais (principalmente AZA) devem ser iniciados como tratamento de primeira linha, enquanto os agentes anti-TNF- $\alpha$  representam um tratamento válido de segunda linha. O IFN  $\alpha$  pode ser uma alternativa promissora. Em relação ao "fenótipo do parênquima neurológico e ocular", o tratamento de primeira linha com AZA é recomendado após a terapia de indução com esteroides em altas doses. Em pacientes com apresentação grave, intolerantes ou refratários à AZA, devem ser usados medicamentos anti-TNF- $\alpha$ .

Mumcu e Direskeneli (2019) revisaram os fatores ambientais e suas interações com a etiopatogenia, resposta imune e atividade da doença na DB. Eles concluíram que o estresse é um fator desencadeante comum na maioria das pessoas com DB. Certos alimentos, como nozes, abacaxi, amendoim, queijos Emmental e outros, amêndoas e limões, frequentemente relatados por pacientes com úlceras bucais, podem desencadear úlceras e podem estar relacionados ao teor de histamina nos alimentos. Os sintomas de DB são agravados por traumas mucocutâneos e menstruação, que estão associados a fatores hormonais. Lesões traumáticas em decorrência de obturações dentárias deficientes, restaurações protéticas fixas ou removíveis ou aparelhos ortodônticos podem predispor ao desenvolvimento de úlceras bucais ou alterar o padrão de úlcera em pacientes. Tratamentos dentários também podem desencadear úlceras bucais ou sintomas graves de DB, e a escovação dentária foi relatada pelos pacientes como um agente desencadeante de ulcerações bucais. O tabagismo foi indicado como um fator protetor para o aparecimento de úlceras bucais, possivelmente devido ao aumento da proliferação epitelial da mucosa e aos efeitos anti-inflamatórios sistêmicos da nicotina em células endoteliais e queratinócitos. O uso de adesivos de nicotina tem se mostrado eficaz no tratamento de lesões mucocutâneas em pacientes com DB e EAR. Infecções estão associadas à DB, e os estímulos microbianos podem ativar a inflamação nas superfícies mucosas, com aumento das respostas Th1/Th17. Os padrões de microbiota fecal e oral mudam em diversidade e composição na DB. Melhor higiene bucal, aplicações e intervenções antimicrobianas podem ser úteis

para suprimir úlceras bucais na DB. Portanto, é recomendado que os pacientes façam check-ups odontológicos regulares, profilaxia profissional e tratamentos para proteger a saúde bucal no manejo da doença.

A revisão realizada por Bettiol, Prisco e Emmi (2020) definiu a doença de Behçet como uma vasculite sistêmica que pode afetar diversas partes do corpo, incluindo mucocutânea, articular, ocular, vascular, neurológica e gastrointestinal. As lesões mucocutâneas são um dos principais sintomas da doença, sendo que as úlceras bucais são as mais comuns e frequentemente as primeiras a aparecer, geralmente desaparecendo sem cicatriz em 3 a 4 dias. Fatores como fadiga, estresse, alimentos ricos em histamina ou liberadores e parar de fumar podem desencadear o surgimento dessas úlceras. As úlceras genitais são a manifestação mais característica da doença e afetam de 80% a 90% dos pacientes com Behçet, cicatrizando em cerca de 10 a 30 dias com formação de cicatrizes. Lesões tipo acne ou pápulo-pustulosas na face, tórax superior, pescoço, ombros e extremidades podem ser encontradas em cerca de 85% dos pacientes e geralmente cicatrizam espontaneamente em 2 a 3 dias sem deixar cicatrizes. Cerca de um terço dos pacientes apresentam apenas manifestações mucocutâneas, sem envolvimento de outros órgãos. O envolvimento articular afeta de 50% a 80% dos pacientes e é caracterizado por mono ou oligoartrite assimétrica recorrente ou artralgia, geralmente envolvendo as extremidades inferiores. O envolvimento ocular é relatado em cerca de metade dos pacientes com Behçet e a manifestação mais comum é a panuveíte. As manifestações vasculares afetam até 40% dos pacientes com Behçet e a trombose venosa superficial e profunda são as mais frequentes. O envolvimento neurológico está presente em cerca de 5% dos pacientes e as manifestações gastrointestinais afetam apenas cerca de 5% dos pacientes. O envolvimento neurológico geralmente ocorre tardiamente durante o curso da doença e o envolvimento gastrointestinal é mais prevalente no Extremo Oriente. O envolvimento de órgãos importantes pode estar relacionado ao aumento da frequência de úlceras bucais no início da doença, especialmente em pacientes do sexo masculino.

Karadag e Bolek (2020) tiveram como objetivo foi criar uma mini-revisão sobre o manejo da doença, escolha do tratamento e suas implicações na DB. Dado que a DB é uma doença multissistêmica que requer especialização em cada disciplina,



uma colaboração multidisciplinar é racional para garantir um atendimento ideal, cujo principal objetivo é a prevenção de recaídas e a supressão rápida da inflamação para evitar danos graves ou fatais em órgãos importantes. Ao considerar as opções de tratamento, fatores como idade, sexo, tipo e gravidade do(s) órgão(s) envolvido(s), duração da doença, preferências dos pacientes e fatores prognósticos específicos do órgão devem ser levados em consideração. Homens com DB que têm a doença em idade precoce apresentam um curso mais grave, com carga pesada da doença e danos aos órgãos ocorrendo nos primeiros anos de curso. Isso sugere um tratamento mais agressivo e maior cautela durante o acompanhamento desses pacientes. Em relação ao envolvimento mucocutâneo, é recomendado que todos os pacientes mantenham a higiene bucal, evitem comportamentos irritantes e tenham uma alimentação saudável, pois microtraumas repetitivos e má higiene podem aumentar a ocorrência de úlceras bucais. A colchicina é um dos tratamentos pioneiros na DB e é eficaz para úlceras genitais e lesões nodulares, especialmente em pacientes do sexo feminino, embora a eficácia em úlceras bucais e lesões papulopustulosas seja controversa. Existem dados limitados para recomendar o uso rotineiro de terapêutica local, como corticosteroides, AINEs, antimicrobianos, imunossupressores e agentes de superfície para o tratamento de úlceras bucais e genitais. No entanto, muitos especialistas têm experiências clínicas com corticosteroides tópicos que contribuem para uma cicatrização mais rápida de úlceras bucais e antibióticos tópicos que podem ser úteis para lesões papulopustulosas. A talidomida e a dapsona podem ser usadas para úlceras bucais e genitais, assim como a AZA é outra droga alternativa para lesões mucocutâneas da DB. O apremilast é outra nova opção segura e promissora para úlceras bucais. O uso de IFN- $\alpha$  e etanercept (TNFi) mostra que eles também são agentes eficazes para características mucocutâneas. No entanto, é necessário supervisionar o equilíbrio benefício/dano e a relação custo-efetividade durante o tratamento dos sintomas mucocutâneos refratários. Como as manifestações da doença geralmente diminuem com o tempo, o tratamento pode ser reduzido e até interrompido. Não há consenso sobre quando interromper o tratamento em pacientes com DB em remissão, devido à dificuldade de concluir se a doença está estável devido ao tratamento ou à natureza da própria. A decisão de interromper o tratamento para pacientes com acometimento apenas mucocutâneo é um pouco mais fácil e pode ser

feita em conjunto com o paciente dependendo do quanto essas lesões prejudicam a qualidade de vida do paciente.

Limtong, et al. (2020) realizaram um estudo analítico retrospectivo para determinar a relação entre as manifestações cutâneas extracutâneas com a atividade, morbidade e mortalidade da doença de Behçet, eles utilizaram dados de 119 pacientes diagnosticado com Behçet pelo critério ISG. Dos 119 pacientes, 116 pacientes (97,5%) tiveram úlceras bucais recorrentes, setenta e um (59,7%) tiveram úlceras genitais recorrentes, e 42 (35,3%) tinham lesões tipo EN. As úlceras bucais mais presentes foram as úlceras menores em 89 pacientes, as maiores foram relatadas em 11 e 7 pacientes relataram ambas, a lesões herpetiformes não foram observadas. Outras manifestações cutâneas apresentadas no estudo foram lesões papulopustulosas encontradas em 29 pacientes (25,4%) e vasculite cutânea em 9 pacientes (7,6%), lesões semelhantes à síndrome de Sweet, lesões semelhantes a pioderma gangrenoso e lesões semelhantes a eritema multiforme foram relatadas igualmente em 6 pacientes. Os autores demonstraram que úlceras bucais menores na mucosa bucal foram significativamente associadas a menor atividade da doença, enquanto úlceras localizadas nas amígdalas foram associadas a maior atividade da doença. Assim, os dados mostrando a localização distinta da úlcera oral correlacionada a uma alteração na atividade da doença podem estar relacionados aos diversos níveis de flora bacteriana oral e *S. sanguinis* entre a mucosa bucal e áreas tonsilares. Sexo masculino e manifestações oculares foram associados a hospitalização e pior prognóstico, enquanto a presença de úlceras genitais pode estar associada a desfecho mais favorável. Futuros estudos prospectivos em várias áreas geográficas são sugeridos para confirmar esses resultados.

Desai, Aldoub e Jawad (2020) relataram o caso de um homem turco de 37 anos, portador do gene HLA-B51, que uma semana após realizar um procedimento cirúrgico sob anestesia geral que consistiu em: a extração de três dentes sisos, um pino e uma placa utilizada para estabilização de uma fratura mandibular, apresentou várias úlceras do tipo aftas maiores e herpetiformes de sintomatologia muito dolorosas, além de deiscência das feridas cirúrgicas, e após três semanas apresentou lesões cutâneas e oculares. Os autores acreditam que foi o primeiro

relato de Doença de Behçet precipitada por procedimento cirúrgico. pressupondo que o trauma na mucosa talvez tenha sido o iniciador no paciente, que tem predisposição à doença por causa de sua etnia e por ser portador do gene HLA-B51

Cabras et al. (2020) realizaram uma revisão sistemática da literatura sobre a confiabilidade da colchicina como tratamento para úlceras bucais recorrentes, idiopáticas ou desencadeadas por um distúrbio sistêmico subjacente. A colchicina é um alcalóide natural derivado de duas plantas da família dos lírios: *Colchicum autumnale* e *Gloriosa superba*, conhecidas respectivamente como açafreão-do-campo e lírio-da-terra. Devido às suas propriedades anti-inflamatórias e antimitóticas, o uso da colchicina foi expandido na última década, da Febre Familiar do Mediterrâneo (FMF) e gota para um espectro mais amplo de condições cardiovasculares e dermatológicas. Cabral et al. avaliaram diversos artigos sendo 4 específicos sobre a colchicina no tratamento de DB e apesar de ser amplamente utilizada na medicina, o papel da colchicina no tratamento de úlceras bucais ainda não foi devidamente avaliado, tornando-se necessários mais estudos.

Floris et al. (2020) compararam a avaliação de 226 pacientes, dos países Itália, Grécia, Portugal e Espanha. e do médico sobre a atividade da doença na Doença de Behçet (DB) e investigar a frequência, magnitude e determinantes da potencial discordância. A atividade da doença foi avaliada pela avaliação global do paciente (PtGA) e do médico (PGA), bem como pelo Formulário de Atividade Atual da Doença de Behçet (FAADB). Em caso de discordância, a maioria dos pacientes avaliou atividade da doença mais alta do que seus médicos. Além disso, a discordância foi mais frequente em pacientes com alta atividade da doença, de acordo com o FAADB. Os domínios físicos e mentais da qualidade de vida percebidos pelo paciente desempenharam um papel importante na ocorrência de discordância paciente-médico positiva. Os pacientes e médicos têm um maior nível de concordância em julgar o estado de doença inativa, enquanto discordam principalmente em julgar a extensão e a gravidade das manifestações ativas. Além disso, podemos considerar que quando os pacientes precisam avaliar o quanto sua DB é ativa, eles podem ser influenciados por outros aspectos de sua saúde e bem-estar. O PtGA pode ser uma ferramenta valiosa na avaliação da atividade da doença DB, pois oferece um baixo risco de classificação inadequada da doença como

inativa. Além disso, pode ser útil na captura de aspectos da saúde do paciente que têm um impacto negativo em seu bem-estar e tratamento.

Berna et al. (2020) Realizaram uma pesquisa com dez pacientes com DB, sendo cinco do sexo feminino e cinco do sexo masculino, diagnosticados com COVID-19, entre 1º de abril e 21 de maio de 2020. A idade média foi de 39,5 [IQR 36,5–45,5] anos e a duração média da doença foi de 15 [IQR 11,25–15,0] anos. Todos apresentavam a manifestação de lesão oral, e foi constatado avaliando a alta frequência de pneumonia e ocorrência de trombose exige-se um monitoramento rigoroso de pacientes com DB infectados por COVID-19.

Segundo Mumcu, et al (2020) a Doença de Behçet (DB) é uma doença inflamatória crônica, multissistêmica e de origem desconhecida que afeta principalmente pessoas de origem asiática e do Mediterrâneo, ela tem um curso clínico variável e pode afetar diferentes partes do corpo, incluindo a pele, os olhos, a boca, os órgãos genitais, as articulações, o sistema nervoso e os vasos sanguíneos. Desde o primeiro relato da doença em 1937, muitos estudos epidemiológicos foram realizados em diferentes partes do mundo para avaliar a prevalência e a incidência da DB. Embora a DB seja mais comum em algumas regiões, como o Japão, a Turquia e o Oriente Médio, ela também pode afetar pessoas de outras partes do mundo. Os estudos epidemiológicos mais recentes sugerem que a prevalência da DB está aumentando em algumas partes do mundo. E outros estudos sugeriram que o espectro de doença está se tornando mais brando, em alguns casos com apenas manifestações mucocutâneas, de difícil diagnóstico e mensuração. Vários fatores ambientais, incluindo mudanças no estilo de vida, dieta, exposição a toxinas e infecções, podem desempenhar um papel na mudança da epidemiologia da DB. Alguns estudos sugerem que a DB pode estar associada a fatores, desencadeantes ou supressores, como tabagismo, infecções virais e bacterianas, bem como a exposição a produtos químicos e pesticidas. A compreensão desses fatores ambientais pode ajudar a identificar grupos de alto risco e desenvolver estratégias de prevenção e tratamento mais eficazes para a DB. Em conclusão, o declínio na incidência e mudanças na apresentação da DB no Japão e na Coreia ainda precisam de confirmação global para definir se trata-se de uma tendência mundial.

Para Mumcu e Fortine, (2021) A Doença de Behçet (DB) é uma doença inflamatória crônica, caracterizada por manifestações bucais, genitais, cutâneas e oftálmicas. Os sintomas bucais incluem úlceras aftosas bucais, que podem ser dolorosas e afetar a qualidade de vida dos pacientes. Esta revisão aborda o envolvimento oral na DB, especificamente a microbiota oral, a imunidade inata e adaptativa e a relação entre a saúde bucal e o curso da doença. A microbiota oral é composta por um grande número de microrganismos, incluindo bactérias, fungos e vírus. Estudos recentes têm mostrado que a microbiota oral pode desempenhar um papel importante na patogênese da DB, contribuindo para a ativação do sistema imunológico. Uma alteração na composição da microbiota oral pode levar a uma resposta imunológica exacerbada e inflamação, contribuindo para o desenvolvimento da DB. O sistema imunológico tem dois ramos principais: a imunidade inata e adaptativa. A imunidade inata é a primeira linha de defesa do corpo contra agentes infecciosos, enquanto a imunidade adaptativa é ativada em resposta a um agente patogênico específico. Ambos os ramos do sistema imunológico estão envolvidos na patogênese da DB e a resposta imunológica pode ser exacerbada em pacientes com DB. A saliva é um fluido corporal importante que contém proteínas, enzimas e células do sistema imunológico. A microbiota salivar também desempenha um papel importante na saúde bucal, e a composição da microbiota salivar pode ser afetada por vários fatores, como dieta e higiene oral. Um desequilíbrio na microbiota salivar pode contribuir para o desenvolvimento de doenças orais, incluindo a DB. A saúde bucal pode afetar o curso da doença na DB. Os pacientes com DB têm maior risco de doença periodontal e outras condições orais, e as úlceras aftosas bucais podem afetar a ingestão de alimentos e a qualidade de vida. Além disso, as doenças orais podem afetar a saúde geral dos pacientes, aumentando o risco de doenças cardiovasculares e outras condições. Existem vários tratamentos disponíveis para úlceras aftosas orais em pacientes com DB, incluindo terapia tópica e sistêmica. Os tratamentos tópicos incluem enxaguatórios bucais, géis e cremes, enquanto os tratamentos sistêmicos incluem corticosteroides, imunossuppressores e biológicos. A escolha do tratamento depende da gravidade dos sintomas, da extensão das lesões e do histórico médico do paciente. Em resumo, a saúde bucal é importante para o curso da DB e os pacientes com DB devem ser avaliados regularmente por um dentista. A microbiota oral e a

imunidade são importantes na patogênese da DB, e a terapia com antibióticos e probióticos pode ser útil no manejo da doença. Além disso, existem vários tratamentos disponíveis para úlceras aftosas orais em pacientes com DB.

O artigo de Novak et. al, (2021) apresenta uma revisão da literatura sobre a função do receptor de ativação do linfócito natural (NKG2D) e suas múltiplas interações com outros receptores e moléculas na ativação e regulação da imunidade inata e adaptativa. Na introdução, é abordado o papel crítico da imunidade inata na detecção precoce e na eliminação de células infectadas ou malignas, e como o sistema imunológico adaptativo é essencial para a formação de memória imunológica e defesa de longo prazo. O NKG2D é apresentado como um receptor importante em ambas as imunidades, com a capacidade de reconhecer uma ampla gama de moléculas de estresse celular expressas em células infectadas, cancerosas ou danificadas. Em seguida, é discutido o envolvimento do NKG2D na ativação de diferentes tipos de células imunes, incluindo células NK, células T  $\gamma\delta$ , células T CD8+ e células NKT, destacando as diferentes maneiras pelas quais ele pode influenciar a resposta imune adaptativa. Além disso, é apresentada uma revisão dos diferentes mecanismos de regulação do NKG2D e sua expressão em diferentes tipos de células, incluindo células imunes e não imunes. A microbiota intestinal também é discutida em relação à função do NKG2D, com evidências sugerindo que a microbiota pode modular a expressão do NKG2D e influenciar a função das células T CD8+ e NK. Além disso, é apresentada uma discussão sobre o papel do NKG2D na interação entre células tumorais e células imunes, destacando sua capacidade de mediar a citotoxicidade mediada por células NK e células T CD8+. Por fim, é discutido o potencial terapêutico do NKG2D em várias condições, incluindo câncer, infecções virais e autoimunidade, com foco em abordagens para modular a expressão e a atividade do NKG2D como uma estratégia terapêutica potencial. Em resumo, o artigo fornece uma revisão abrangente do papel do NKG2D na imunidade inata e adaptativa, destacando suas múltiplas interações com outras moléculas e sua capacidade de influenciar a resposta imune em diferentes tipos de células. O potencial terapêutico do NKG2D é discutido em várias condições, destacando seu potencial como uma estratégia terapêutica promissora.

Bozca, e Alpsoy, (2021) apresentam uma revisão das soluções terapêuticas experimentais para o tratamento da doença de Behçet (DB), uma doença autoimune sistêmica rara que afeta principalmente as áreas oral e genital, além de poder causar inflamação nos olhos, articulações e vasos sanguíneos. Os autores destacam a importância do diagnóstico precoce e tratamento adequado para prevenir complicações graves, como cegueira e AVC. Os tratamentos convencionais incluem anti-inflamatórios não esteroides e imunossupressores, no entanto, alguns pacientes não respondem a esses tratamentos e outros apresentam efeitos colaterais significativos. Portanto, são necessárias soluções terapêuticas adicionais. O tratamento tópico para a doença de Behçet (DB) é pouco estudado, mas as abordagens utilizadas para o tratamento da síndrome de afta recorrente podem ser aplicadas para tratar as úlceras orais da DB. Alguns tratamentos tópicos eficazes incluem acetonido de triancinolona, sucralfato e pentoxifilina. A terapia sistêmica geralmente se baseia na gravidade e no espectro clínico dos sintomas mucocutâneos. A colchicina é frequentemente utilizada como tratamento de primeira linha para úlceras orais, úlceras genitais e lesões tipo eritema nodoso. Em casos graves com envolvimento de órgãos, os pacientes devem ser tratados com altas doses de corticosteroides e imunossupressores biológicos. Há também tratamentos que incluem imunossupressores, agentes anti-TNF- $\alpha$ , interferon-alfa 2a, ciclosporina-A, talidomida, dapsona, sulfato de zinco, rebamipida, isotretinoína, levamisol e micofenolato mofetil. Há também um crescente corpo de pesquisa sobre o uso de antagonistas de IL-1 em DB, como anakinra e canakinumabe. Estes tratamentos são usados em diferentes etapas, dependendo da gravidade dos sintomas e da resposta aos tratamentos anteriores. Alguns tratamentos têm efeitos colaterais significativos e devem ser usados com cuidado em pacientes selecionados. O artigo discute várias terapias experimentais promissoras, incluindo terapias biológicas que visam inibir citocinas inflamatórias, terapias baseadas em células que envolvem a transferência de células T regulatórias, terapias baseadas em modulação do microbioma intestinal, e terapias baseadas em modificação do RNA. Os autores enfatizam que são necessários estudos adicionais para determinar a eficácia e segurança dessas terapias experimentais, bem como estabelecer protocolos de tratamento padronizados e identificar biomarcadores que possam prever a resposta ao tratamento. No entanto, as terapias experimentais apresentadas no artigo oferecem esperança para pacientes com DB que não

respondem aos tratamentos convencionais ou que experimentam efeitos colaterais significativos.

Felten et al. (2021) realizaram um estudo que avaliou a incidência e os preditores de COVID-19 e reativações em pacientes com doenças autoimunes raras. O estudo relatou que dos pacientes com doenças autoimunes raras incluídas no estudo 3,8% tinham a doença de Behçet. Além disso, os autores também relataram que pacientes com doença de Behçet tiveram uma taxa mais alta de hospitalização por COVID-19 em comparação com outros pacientes com doenças autoimunes raras. No entanto, a doença de Behçet não foi identificada como um preditor independente de hospitalização por COVID-19 neste estudo. Os resultados mostraram que a taxa de infecção por COVID-19 dos pacientes com doenças raras foi semelhante à da população em geral, mas a gravidade da doença foi maior em pacientes com doenças autoimunes raras. O estudo também mostrou que a reativação da doença autoimune ocorreu em cerca de um terço dos pacientes infectados com COVID-19. Os autores concluíram que pacientes com doenças autoimunes raras devem ser considerados como um grupo de alto risco para COVID-19 grave e reativações da doença autoimune.

Nagieb et al, (2021) Este artigo apresenta um ensaio clínico randomizado que comparou o efeito do laser de diodo e dos corticosteroides tópicos no tratamento de úlceras orais associadas à doença de Behçet. Os participantes foram divididos aleatoriamente em dois grupos, o primeiro grupo recebeu terapia com laser de diodo, enquanto o segundo grupo recebeu terapia com corticosteroides tópicos. A duração do tratamento foi de duas semanas e os pacientes foram avaliados quanto à melhora das úlceras, redução da dor, retorno da função oral e efeitos colaterais. O estudo encontrou que o uso do laser de diodo foi significativamente mais eficaz na redução da dor das úlceras em comparação com os corticoides tópicos. Além disso, o grupo tratado com laser de diodo apresentou uma cicatrização mais rápida das úlceras, com uma média de 4,38 dias, em comparação com a média de 6,68 dias no grupo tratado com corticoides tópicos. Outra diferença importante observada no estudo foi que o grupo tratado com corticoides tópicos apresentou uma taxa de recorrência mais alta das úlceras bucais, em comparação com o grupo tratado com laser de diodo. Em termos de segurança, ambos os tratamentos foram considerados



seguros e bem tolerados pelos pacientes. No entanto, o laser de diodo foi considerado mais conveniente e menos invasivo em comparação com o uso de corticoides tópicos. Em resumo, o estudo sugere que o uso do laser de diodo é uma opção de tratamento eficaz e segura para úlceras bucais associadas à doença de Behçet, e pode ser uma alternativa aos corticoides tópicos, especialmente para pacientes que experimentam recorrências frequentes de úlceras.

## 5 DISCUSSÃO

Podemos sugerir com o estudo de Sachetto Z et al., 2012 que a paciente relatada teve início juvenil de DB, e apresentou os sintomas mais comuns em mulheres (SACHETTO et al., 2011; GRAYSON et al., 2017; IRIS et al., 2018). E enfrentou o burn-out de 2016-2021.

Segundo diversos autores as úlceras bucais são a manifestação clínica mais comum e na maioria das vezes a primeira observada (EDEMIR; ONCEL, 2006; GRAYSON et al., 2017; FERIZI; GERQARI; FERIZI, 2018; BETTIOL; PRISCO; EMMI, 2020) e os fatores desencadeantes para o seu desenvolvimento têm sido de interesse para a etiologia da DB (VAN DE REE-PELLIKAAN et al., 2016; YAY et al., 2018; IRIS et al., 2018). Como a hipótese de Hulusi Behçet há anos atrás relacionando a saúde oral com a Doença, diversos pesquisadores também correlacionaram esse aspecto e obtiveram resultados notáveis: Mumcu et al. (2004) concluiu que há uma estreita associação entre a saúde bucal e o curso da DB, sendo devido a um papel direto na patogênese da doença ou como efeito secundário da higiene bucal insuficiente, as elevações nos índices periodontais foram associadas a ulcerações bucais ativas e o curso da doença de nível grave/moderado da DB, a presença de placa foi um fator de risco significativo para o escore de gravidade da doença, mostrando a associação entre a flora microbiana e a natureza sistêmica da DB. Já Akman et al. 2007 concluiu que DB está relacionada a um aumento da gravidade da doença periodontal, observando uma pior condição nesses pacientes, que apresentaram mais quadros de gengivites e periodontites, além de sugerir que a periodontite pode desencadear um processo inflamatório sistêmico que pode contribuir para o desenvolvimento ou progressão da doença de Behçet. Seoudi et al.(2015) encontrou diferenças no equilíbrio da microbiota salivar em portadores de DB principalmente pela presença de *S. sanguinis* e Coit et al. (2016) identificou uma redução da microbiota salivar nos portadores de DB, e propôs a utilização da saliva como uma ferramenta diagnóstica útil, devido a facilidade da coleta, concluindo que realizar futuros estudos comparativos geograficamente distintos é crucial para determinar se há uma rede principal de bactérias associadas à doença de Behçet. Senusi, Higgins e Fortune. (2018) identificaram que o humor deprimido afetou a vontade dos pacientes de realizar cuidados bucais adequados, estes apresentavam condições saúde bucal pioradas, possuindo fatores de retenção

de placa, doenças periodontais e número de dentes obturados elevados, além disso os que apresentavam úlceras bucais ativas tiveram sua qualidade de vida afetada. Yay et al. (2018) identificou a cárie e a extração dentária como mediadores adicionais para o curso grave da doença e a última como possível motivador de respostas imunes sistêmicas indicando uma conexão oral-sistêmica. Limtong, Preeyachat et al. (2020) encontrou que úlceras bucais menores na mucosa bucal foram significativamente associadas a menor atividade da doença, enquanto úlceras localizadas nas amígdalas foram associadas a maior atividade da doença. Nagieb et al, (2021) Verificou que o laser de diodo apresentava maior conveniência e menor invasividade quando comparado aos corticoides tópicos.

A hipótese das bactérias salivares, especificamente a *Streptococci sanguis* (*S. sanguis*), consiste na possibilidade da associação delas em uma reação cruzada com células epiteliais ou antígenos teciduais no processo de formação da úlcera oral (GRAYSON et al., 2017; YAY et al., 2018). A saliva, os neutrófilos e a camada superficial epitelial são elementos da imunidade local que influenciam a saúde bucal (COIT et al., 2016; SEOUDI et al., 2015; YAY et al., 2018; MUMCU; FORTUNE, 2021). Pacientes com DB têm resposta imune inata prejudicada e baixa depuração bacteriana, o que pode predispô-los à ativação da úlcera oral (COIT et al., 2016; YAY et al., 2018). A má higiene bucal resultante de períodos de remissão e exacerbação de úlceras bucais pode levar a um aumento no acúmulo de placa microbiana o que gera um ciclo (MUMCU; FORTUNE, 2021; NOVAK et al., 2021; YAY et al., 2018; SENUSI; HIGGINS; FORTUNE, 2018).

Os aspectos das úlceras bucais na paciente do caso, foram semelhantes aos citados por Mendes et al (2009) e Adeeb F et. al. (2017), com formato arredondado e com base necrótica amarelada circundada por halo eritematoso. A paciente apresentou úlceras maiores e menores, conforme abordado por Mendes et al (2009), as menores possuem menos de 10 mm em seu maior diâmetro e cicatrizam dentro de 7 a 10 dias sem cicatrizes, as úlceras aftosas maiores são dolorosas, entre 1 a 3 cm de diâmetro, são mais profundas com cura lenta e muitas vezes deixando cicatrizes, as aftas herpetiformes são raras, caracterizam-se por sucessivos surtos de dezenas de ulcerações dolorosas geralmente 1–3 mm de diâmetro e pode, ocasionalmente, deixar cicatrizes (BETTIOL; PRISCO; EMMI, 2020). Como no estudo de Limtong, Preeyachat et al as lesões herpetiformes não se mostraram presentes.

A apresentação das manifestações após uma infecção por SARS-CoV-2 fortalece a hipótese defendida por Mumcu e Fortune (2021) sobre a relação da DB e agentes infecciosos, bem como a hipótese de desregulação imunológica e o estudo de Felten et al. (2021) sobre a reativação nas doenças autoimunes raras, apesar disso a infecção apresentou sintomas leves não confirmando o estudo de Berna et al. (2020) sobre o aumento da gravidade da COVID-19.

Demirkesen et al., no capítulo 12 do livro de Yazici et al. denominado “Behçet Syndrome”, conclui que as manifestações cardíacas são raras em DB, então sem mais estudos e o histórico familiar da paciente não é possível afirmar que o defeito da válvula mitral foi causado pela DB.

De acordo com Fahd, Austin e Alexander (2017) o tempo médio para o diagnóstico é de 8,6 anos, a paciente obteve em 5 anos, demonstrando um ponto positivo, porém ainda alarmante levando em consideração que a doença é mais agressiva nos primeiros anos. A doença é de diagnóstico complexo e, na ausência de um teste laboratorial definitivo, um sistema de pontuação clínica continua sendo o único método para garantir um diagnóstico correto. Desenvolvido pela primeira vez pelo International Study Group for Behçet 's Disease (ISG) (MUMCU et al., 2004; EDEMIR; ONCEL, 2006; HATEMI et al. 2018; AKKOÇ, 2018). O critério é uma soma de pontos de acordo com os sintomas: aftose bucal, ulceração genital e manifestações oculares recebem dois pontos, enquanto os demais itens recebem um ponto cada. O diagnóstico é confirmado com a obtenção de quatro ou mais pontos. Pelas características das manifestações, úlceras bucais recorrentes, úlcera genital e eritema nodoso a paciente obteve diagnóstico positivo totalizando 5 pontos, com fenótipo mucocutâneo (EDEMIR; ONCEL, 2006; ADEEB; STACK; FRASER, 2017).

A DB não tem um tratamento definido, devido à variedade de manifestações da doença, portanto, para a escolha do tratamento devem ser levados em consideração fatores como idade, sexo, tipo e gravidade do envolvimento de órgãos, duração da doença, preferências dos pacientes e fatores prognósticos específicos do órgão (KARADAG; BOLEK, 2020; BETTIOL et al., 2019; BETTIOL; PRISCO; EMMI, 2020; NAGIEB et al., 2021). A EULAR (European League Against Rheumatism) indica a colchicina como tratamento de primeira linha para o envolvimento mucocutâneo, e a azatioprina (AZA) como tratamento de segunda linha (BOZCA; ALPSOY, 2021; AKKOÇ, 2018; HATEMI et al. 2018). Como as manifestações da doença geralmente

diminuem com o tempo, o tratamento pode ser reduzido e até mesmo interrompido (KARADAG; BOLEK, 2020; BETTIOL et al.,2019; BETTIOL; PRISCO; EMMI, 2020). O principal objetivo do tratamento é prevenir recaídas e suprimir a inflamação rapidamente, evitando danos a órgãos importantes (KARADAG; BOLEK, 2020; HATEMI et al. 2018). A gestão da DB em equipe multidisciplinar permite um diagnóstico mais rápido e preciso e estratégias de tratamento bem integradas. Como a DB é uma doença multissistêmica e cada disciplina requer especialidade, uma colaboração multidisciplinar é racional para um atendimento ideal (KARADAG; BOLEK, 2020; BETTIOL; PRISCO; EMMI, 2020; HATEMI et al., 2018). Como no caso clínico apresentado em que a paciente realiza controle da doença com reumatologista, ginecologista e o cirurgião-dentista, possibilitando assim uma melhoria na qualidade de vida.

## 6 CONCLUSÃO

Em conclusão, a doença de Behçet é uma condição rara e complexa que pode afetar diversos sistemas do corpo humano, incluindo a cavidade oral. O caso clínico apresentado evidenciou a presença de processos inflamatórios nas regiões da faringe e amígdala, nódulos submucosos e úlceras bucais que podem afetar significativamente a qualidade de vida dos pacientes. O tratamento da doença de Behçet pode ser desafiador e requer uma abordagem multidisciplinar, incluindo o controle dos sintomas bucais e sistêmicos. É importante ressaltar a importância do diagnóstico precoce e do acompanhamento regular por um profissional de saúde para o manejo adequado da doença e prevenção de complicações.

## REFERÊNCIAS

- Adeeb, F., Stack, A. G., & Fraser, A. D. (2017). Knitting the threads of silk through time: Behçet's disease—past, present, and future. *International Journal of Rheumatology*, 2017.
- Akkoç, N. (2018). Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of Behçet's disease. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 32(2), 261-270.
- Akman, A., Kacaroglu, H., Donmez, L., Bacanlı, A., & Alpsoy, E. (2007). Relação entre achados periodontais e doença de Behçet: um estudo controlado. *Jornal de periodontologia clínica*, 34 (6), 485-491.
- Bagheri, A., & Mansour, M. (2018). Jugular Vein Thrombosis after Dental Extraction, from Lemierre's Syndrome to Behçet's Disease. *Tanaffos*, 17(4), 291–294.
- Bettiol, A., Hatemi, G., Vannozzi, L., Barilaro, A., Prisco, D., & Emmi, G. (2019). Treating the different phenotypes of Behçet's syndrome. *Frontiers in immunology*, 10, 2830.
- Bettiol, A., Prisco, D., & Emmi, G. (2020). Behçet: the syndrome. *Rheumatology*, 59(Supplement\_3), iii101-iii107.
- Bozca, B. C., & Alpsoy, E. (2021). Experimental Therapeutic Solutions for Behçet's Disease. *Journal of experimental pharmacology*, 13, 127–145. <https://doi.org/10.2147/JEP.S265645>
- Cabras, M., Carrozzo, M., Gambino, A., Broccoletti, R., Sciascia, S., Baldovino, S., & Arduino, P. G. (2020). Value of colchicine as treatment for recurrent oral ulcers: A systematic review. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 49(8), 731–740. <https://doi.org/10.1111/jop.13020>
- Choi, S. M., Choi, Y. J., Kim, J. T., Lee, S. H., Park, M. S., Kim, B. C., ... & Cho, K. H. (2010). A case of recurrent neuro-Behçet's disease after tooth extraction. *Journal of Korean medical science*, 25(1), 185-187.
- Coit, P., Mumcu, G., Ture-Ozdemir, F., Unal, A. U., Alpar, U., Bostanci, N., ... & Sawalha, A. H. (2016). Sequencing of 16S rRNA reveals a distinct salivary microbiome signature in Behçet's disease. *Clinical Immunology*, 169, 28-35.
- Desai, P., Aldoub, K., & Jawad, AS (2021). Extrações dentárias múltiplas desencadeando a doença de Behçet. *Reumatologia*, 60 (3), e90-e91.
- Erdemir, A. D., & Öncel, Ö. (2006). Prof. Dr. Hulusi Behçet (A famous Turkish physician)(1889-1948) and Behçet's disease from the point of view of the history of medicine and some results. *JISHIM*, 5.
- Felten, R., Scherlinger, M., Guffroy, A., Poindron, V., Meyer, A., Giannini, M., ... & Arnaud, L. (2021). Incidência e preditores de COVID-19 e surtos em pacientes com doenças autoimunes raras: uma pesquisa sistemática e estudo sorológico em um centro nacional de referência na França. *Arthritis Research & Therapy*, 23, 1-9.
- Ferizi, M., Gerqari, A., & Ferizi, M. (2018). Behçet's Disease - Case Presentation and Review Literature. *Open access Macedonian journal of medical sciences*, 6(10), 1871–1874. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2018.393>

Floris, A., Espinosa, G., Serpa Pinto, L., Kougkas, N., Lo Monaco, A., Lopalco, G., ... & Piga, M. (2020). Discordância entre a avaliação global do paciente e do médico da atividade da doença na síndrome de Behçet: uma coorte de estudo multicêntrico. *Arthritis research & therapy*, 22 (1), 1-7.

Grayson, P.C., Yazici, Y., Merideth, M. et al. Treatment of mucocutaneous manifestations in Behçet's disease with anakinra: a pilot open-label study. *Arthritis Res Ther* 19, 69 (2017). <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1222-3>

Hatemi, G., Christensen, R., Bang, D., Bodaghi, B., Celik, A. F., Fortune, F., ... & Yazici, H. (2018). 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*, 77(6), 808-818.

Hatemi, G., Mahr, A., Ishigatsubo, Y., Song, Y. W., Takeno, M., Kim, D., ... & Yazici, Y. (2019). Trial of apremilast for oral ulcers in Behçet's syndrome. *New England Journal of Medicine*, 381(20), 1918-1928.

İris, M., Özçikmak, E., Aksoy, A., Alibaz-Öner, F., İnanç, N., Ergun, T., Direskeneli, H., & Mumcu, G. (2018). The assessment of contributing factors to oral ulcer presence in Behçet's disease: Dietary and non-dietary factors. *European journal of rheumatology*, 5(4), 240–243. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2018.18094>

Karadag, O., & Bolek, E. C. (2020). Management of Behçet's syndrome. *Rheumatology*, 59(Supplement\_3), iii108-iii117.

Limtong, P., Chanprapaph, K., Vachiramon, V., & Ngamjanyaporn, P. (2020). Cutaneous and Extracutaneous Manifestations of Behçet's Disease Linked to Its Disease Activity and Prognosis. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, 13, 639–647. <https://doi.org/10.2147/CCID.S265169>

Mendes, D., Correia, M., Barbedo, M., Vaio, T., Mota, M., Gonçalves, O., & Valente, J. (2009). Behçet's disease—a contemporary review. *Journal of autoimmunity*, 32(3-4), 178-188.

Ministério da Saúde (2018). Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde.

Mumcu, G., & Direskeneli, H. (2019). Triggering agents and microbiome as environmental factors on Behçet's syndrome. *Internal and emergency medicine*, 14(5), 653–660. <https://doi.org/10.1007/s11739-018-2000-1>

Mumcu, G., & Fortune, F. (2021). Oral health and its aetiological role in Behçet's disease. *Frontiers in medicine*, 8, 613419.

Mumcu, G., Alibaz Öner, F., Ergun, T., & Direskeneli, R. H. (2020). Decreasing incidence and severity of Behçet's disease: a changing trend in epidemiological spectrum possibly associated with oral health. *Turkish journal of medical sciences*, 50(SI-2), 1587–1590. <https://doi.org/10.3906/sag-2003-147>

Mumcu, G., Ergun, T., Inanc, N., Fresko, I., Atalay, T., Hayran, O., & Direskeneli, H. (2004). Oral health is impaired in Behçet's disease and is associated with disease severity. *Rheumatology (Oxford, England)*, 43(8), 1028–1033. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh236>



Nagieb, C. S., Harhash, T. A., Fayed, H. L., & Ali, S. (2022). Evaluation of diode laser versus topical corticosteroid in management of Behçet's disease-associated oral ulcers: a randomized clinical trial. *Clinical oral investigations*, 26(1), 697–704. <https://doi.org/10.1007/s00784-021-04047-8>

Novak, T., Hamed, M., Bergmeier, L. A., Fortune, F., & Hagi-Pavli, E. (2021). Saliva and serum cytokine profiles during oral ulceration in Behçet's disease. *Frontiers in immunology*, 12, 724900.

Sachetto, Z., Mahayri, N., Ferraz, R. H., Costallat, L. T. L., & Bertolo, M. B. (2011). Behçet's disease in Brazilian patients: demographic and clinical features. *Rheumatology international*, 32, 2063-2067.

Senusi, A., Higgins, S., & Fortune, F. (2018). The influence of oral health and psycho-social well-being on clinical outcomes in Behçet's disease. *Rheumatology International*, 38, 1873-1883.

Seoudi, N., Bergmeier, L. A., Drobniowski, F., Paster, B., & Fortune, F. (2015). The oral mucosal and salivary microbial community of Behçet's syndrome and recurrent aphthous stomatitis. *Journal of oral microbiology*, 7(1), 27150.

Van de Ree-Pellikaan, C., Kiewiet-Kemper, R. M., Tchertverikov, I., & Westerweel, P. E. (2016). Oral ulcerations after placement of orthodontic braces and skin pustules after laser hair removal: novel inducers of pathergy reactions in new-onset Behçet's disease. *Case Reports*, 2016, bcr2014209208.

Yay, M., Çelik, Z., Aksoy, A., Alibaz-Öner, F., Inanç, N., Ergun, T., ... & Mumcu, G. (2018). Oral health is a mediator for disease severity in patients with Behçet's disease: A multiple mediation analysis study. *Journal of Oral Rehabilitation*, 46(4), 349-354.

Yazici, Y., Hatemi, G., Seyahi, E., & Yazici, H. (Eds.). (2020). *Síndrome de Behçet*. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-24131-5>

Yurttaş, B., Oztas, M., Tunc, A., Balkan, İ. İ., Tabak, O. F., Hamuryudan, V., & Seyahi, E. (2020). Characteristics and outcomes of Behçet's syndrome patients with Coronavirus Disease 2019: a case series of 10 patients. *Internal and emergency medicine*, 15(8), 1567–1571. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02427-8>