

Arte, experiência e ciência Desafios na Doença de Behçet

José Vaz Patto¹

ACTA REUMATOL PORT. 2013;38:71-74

A Doença de Behçet (DB) é uma doença inflamatória sistémica actualmente classificada no grupo das vasculites. Quem acompanha de perto esta doença ou que alguma vez seguiu ou tratou doentes com DB depara-se com características muito especiais.

Exceptuando na «rota da seda», do Japão à Turquia, a doença é rara na maioria dos países, pelo que nem todos possuem a experiência suficiente para lidarem com tal especificidade. Mesmo no caso dos mais experientes, que por vezes se intitulam «Behçetologistas», muitas situações constituem um desafio às suas capacidades de bem tratar, ligando arte médica, empirismo, experiência e ciência¹.

Vou abordar o mosaico e arco-íris que envolve os diferentes aspectos da DB. Esta doença é um verdadeiro exemplo onde o empirismo e a ciência se afastam muitas vezes, mas também se encontram frequentemente.

Começando pelo nome, porque serão precisos vários nomes? DB, Síndrome de Behçet, Doença de Adamantiades, Doença de Adamantiades-Behçet e Doença da Rota da Seda. Cada um parece «defender a sua dama», mas penso que devemos aceitar aquele que se impôs com naturalidade ao longo do tempo e, entre doença e síndrome, eu escolheria o de Síndrome de Behçet dado a heterogeneidade clínica e variabilidade geográfica da sua expressão.

E porque são necessários tantos critérios de diagnóstico? A título de exemplo, critérios de *Mason and Barnes*, critérios do *BD Research Committee of Japan*, critérios de *O'Duffy*, critérios de *Zhang*.

Esta proliferação de critérios só poderá ser defendida atendendo à especificidade de manifestações nalgumas regiões, como seja o Japão, onde as manifestações intestinais são muito mais frequentes. Recentemente surgiram novos critérios, denominados ICBD, com participação de doentes de 26 países para além do Irão, inclusive Portugal, dos quais, dizem alguns dos seus de-

fensores, que estes são os verdadeiros critérios de diagnóstico, enquanto que os anteriores eram de classificação. Para mim é uma questão de semântica e é de menos importância se os denominamos de diagnóstico ou de classificação. O que é certo, é que, à semelhança de muitos outros critérios para outras doenças, eles são dirigidos à investigação. Na prática, especialmente para quem não tem experiência, são muitas vezes usados para o diagnóstico individual dos doentes, embora tenhamos que ter a noção de que terão sempre muitas limitações se usados para este fim. A base do diagnóstico individual tem que ser sempre a exclusão das múltiplas doenças que poderão ter manifestações idênticas. Os critérios mais aceites pela comunidade científica continuam a ser de longe os critérios internacionais do ISG, 1990.

Em relação aos aspectos que se prendem com a classificação e o tipo fisiopatológico, sabemos que não se integra nas doenças auto-imunes clássicas. Já foi considerada uma espondilartropatia e mesmo tendo alguns sintomas semelhantes a este grupo de doentes (uveíte, envolvimento muco-cutâneo e intestinal), e saber-se que um sub-grupo da DB junta envolvimento cutâneo e entesopatias, parece estar fora de questão poder tratar-se de uma espondilartrite. No entanto, só quem não passou pela dificuldade de efectuar por vezes o diagnóstico diferencial entre um caso de Doença Inflamatória Intestinal (Doença de Crohn ou Colite Ulcerosa) e DB com envolvimento intestinal é que pensa que este assunto se encontra encerrado definitivamente.

O HLA B51 é, até à data, o factor genético mais conhecido, que confere susceptibilidade à DB em muitos países, incluindo Portugal², embora a maior parte da susceptibilidade genética se encontre provavelmente fora do sistema HLA; tem sido descrito recentemente, como é salientado à frente no artigo publicado neste número da ARP, a associação da DB com IL10 e IL12RB2. Nós próprios tivemos oportunidade de colaborar em estudo que confirma esta associação³.

1. Instituto Português de Reumatologia

Diferentes espectros da doença resultam, por exemplo, de diferenças na transmissão genética evidentes nos casos com início no adulto ou criança, de diferentes «clusters» como seja o que junta artrite, acne e entesite e ainda haver diferenças de resposta de medicamentos a nível de órgão como o que se reflecte na eficácia dum anti-TNF, sendo positiva a nível das aftas orais e negativa a nível do teste patérgico!

Hoje há fortes argumentos para que possa ser classificada como uma doença auto-inflamatória⁴, havendo várias manifestações que se sobrepõem, mas nem tudo se encaixa também com perfeição nesta hipótese.

Mas afinal que doença é a DB? Sabemos que é uma Vasculite muito especial!

Enquanto que as Vasculites geralmente têm uma predilecção por um tamanho de vaso, aqui a vasculite da DB envolve vasos de todos os calibres e ainda envolve artérias e veias. Os granulomas estão ausentes; nalgumas lesões não há uma verdadeira vasculite, por exemplo, a nível das lesões associadas à patergia; é a única vasculite com diferente distribuição geográfica no mundo como já salientámos; tem uma predominância de sexo, sendo mais grave nos homens; tem tendência a desaparecer no idoso e contra todas as expectativas não apresenta associação com aumento da aterosclerose⁵.

A base do diagnóstico é sempre a clínica, não havendo exames específicos, com excepção do teste patérgico. Mas nem este mesmo será um grande auxiliar, porque não é 100% específico, é pouco sensível em países de baixa prevalência da DB e está a diminuir grandemente nos países de alta prevalência. A utilização de métodos especiais de teste patérgico como a inoculação de auto-saliva e de ácido úrico não me parecem viáveis na prática clínica. Não queria deixar de referir que talvez o maior erro que frequentemente se vê em Portugal é utilizar o HLA B51 como auxiliar na decisão diagnóstica. A biopsia de úlceras ou lesões cutâneas, que tantos adeptos tem, não ajuda em geral na confirmação da DB, mas pode ser importante para diagnosticar ou excluir outra doença alternativa. Na literatura, os achados histológicos de lesões cutâneas na DB são conflituosos como evidencia, o artigo adiante deste número da ARP, a propósito das lesões de eritema nodoso-like⁶.

O tratamento da DB é essencialmente um tratamento empírico baseado na experiência do médico com apoio de alguns estudos científicos, controlados ou não, infelizmente em quantidade muito inferior ao desejado¹.

Há várias razões que justificam haver poucos estudos randomizados controlados (ERC)⁷, além de que esses mesmos estudos não dão respostas às nossas perguntas. As populações seleccionadas são em geral diferentes porque são seleccionadas na Oftalmologia, Dermatologia, Neurologia, Gastrenterologia e ainda com diferentes lesões, diferentes gravidades (podendo mesmo excluïrem-se ou incluïrem-se apenas as formas mais graves) e diferentes metodologias de estudo.

Geralmente os ensaios têm como objectivo a avaliação de uma, no máximo duas manifestações de doença, ignorando todas as outras. Nos países de baixa prevalência é difícil, se não impossível, seleccionar uma amostra significativa de doentes. Como já foi várias vezes demonstrado a resposta a determinados fármacos varia de acordo com o sexo, e os homens têm tendência a doenças mais graves, o que tem como consequência que séries que incluam mais homens, ou vice-versa, não poderão ser comparadas e não reflectem a abrangência completa da doença. A idade dos doentes será importante tanto pela maior gravidade em adultos jovens, como a doença tender a esbater-se ou mesmo desaparecer ao fim de alguns anos de evolução. Finalmente, como a doença tem uma evolução descontínua, com períodos de acalmia ou remissão, inter-cortados com agudizações, estudos com períodos curtos de seguimento não correspondem à realidade da doença.

Quero salientar que no presente número da ARP, Luís Uva e colaboradores apresenta um excelente artigo que alia a experiência na DB dum Serviço de Dermatologia com uma exaustiva revisão da literatura referente às manifestações mucocutâneas nesta doença⁶.

Em relação a este tipo de manifestações são de realçar aspectos que afastam a prática da ciência!

A maioria utiliza a colchicina para tratar e prevenir as úlceras mucocutâneas, convencidos de um resultado positivo, mas o melhor estudo controlado com este medicamento não mostrou evidência de eficácia na aftose oral, mas sim apenas na aftose genital e apenas em mulheres.

A pentoxifilina, um medicamento muito bem tolerado, de acordo com os autores do artigo de Luís Uva⁶, é eficaz na melhoria das úlceras orais e genitais, tendo o mesmo grupo, já anteriormente, publicado artigo sobre este tema em 2002. Penso que o potencial deste medicamento deveria ter um espaço maior na literatura mundial e na experiência dos médicos que se dedicam ao tratamento da DB.

Apesar dos corticóides que se usam frequentemente

te no envolvimento das mucosas da DB, um estudo controlado não revelou qualquer melhoria nem nas úlceras orais, nem nas genitais (metilprednisolona 40 mg/cada 3 semanas durante 27 semanas), como é salientado no artigo desta revista de Luís Uva. Revelou melhoria do eritema nodoso, mas aqui também especialmente nas mulheres.

A ciclosporina que é um dos medicamentos de eleição nas uveítes, isoladamente ou em conjunto com outros DMARD's, como sejam em associação com azatioprina, merece alguma reflexão. Quem lê pela primeira vez a descrição dos estudos controlados tanto em aftas orais como nas lesões oculares pensará que houve um erro de impressão, tal é a dose de ciclosporina utilizada nestes estudos (10 mg/Kg)⁸, com certeza inaceitável na prática clínica. Para que serve um estudo com estas doses, ainda por cima num deles a ciclosporina é comparada com colchicina! Outro aspecto importante, é o referido na literatura relacionada ou não com a DB, é que a ciclosporina deve ser evitada quando há envolvimento neurológico - eu próprio partilho esta opinião. No entanto, vários médicos inclusive alguns oftalmologistas, «experts» na DB, não receiam utilizar ciclosporina na associação de uveítes a neuro-Behçet.

Sabemos que as manifestações graves, se mal tratadas, têm um péssimo prognóstico, mas qual será o prognóstico em doentes em remissão?

Alguns estudos mostraram que indivíduos jovens do sexo masculino constituem um grupo de alto risco, por isso vale a pena utilizar a azatioprina como prevenção de inflamação ocular, o que foi demonstrado em ERC. Embora não tenha sido confirmado por ERC, a utilização de imunossupressão crónica, também com azatioprina, poderá melhorar o prognóstico do envolvimento do SNC como sugere estudo de revisão de 354 doentes, antes e depois de 1990⁹.

A maioria dos médicos que tratam doentes com lesões graves, desvalorizam talvez as lesões ulcerosas das mucosas porque, geralmente sob terapêutica agressiva para outras manifestações, as aftas são pouco frequentes, minor ou inexistentes. No entanto, estudo recente mostrou que a intensidade das aftas numa fase inicial de doença pode sugerir o envolvimento de órgão, mais tarde em homens com DB. As aftas orais não só são em geral a primeira manifestação da DB, como são a última a desaparecer, como agora se comprovou que avaliadas com rigor no início da doença poderão ser importantes para definir o prognóstico¹⁰!

Outra história de confusão na DB é o que se passa à

volta do tratamento das flebotromboses¹. Em geral, nos Serviços com maior número de doentes, com casuísticas de milhares de doentes, há a tendência a utilizar na maioria dos doentes com flebotrombose apenas imunossupressão, essencialmente azatioprina, enquanto que os médicos com menos experiência utilizam em geral uma associação entre imunossupressão e anticoagulação. Dos estudos, apenas retiramos que a imunossupressão acelera a resolução do processo trombótico independentemente de haver ou não associação a anticoagulação¹¹. Os defensores da imunossupressão isolada defendem-se argumentando que pela experiência adquirida não há aumento de risco de embolia pulmonar, as lesões pulmonares que se pensava serem êmbolos, com a evolução vieram a provar-se que não seriam. Por outro lado também sabemos que há hipercoagulabilidade na DB o que dá algum conforto aos que utilizam associação de anticoagulação. Independente do lado em que cada um se colocar, penso que antes de tomar uma decisão, os defensores da imunossupressão isolada deveriam estudar por imagem a característica dos trombos para saberem da sua aderência à parede do vaso, que será com certeza a maioria. Os outros defensores deverão previamente fazer uma avaliação rigorosa para despiste de aneurismas pulmonares, por vezes associados a tromboses venosas, e que se não identificados poderão ser causa de hemorragia fatal com a anticoagulação. De futuro esta situação deveria ser esclarecida, de forma que apoiados em decisões científicas correctas não dependêssemos tanto de experiência ou empirismo.

Apesar de todas as críticas e múltiplos exemplos de abordagens empíricas nesta doença, nos últimos anos temos assistido a uma melhoria significativa na qualidade de vida, evolução e prognóstico dos doentes com DB. Um diagnóstico mais precoce, medidas de higiene e saúde oral¹², um tratamento mais agressivo, a compreensão que nalgumas situações de remissão era possível utilizar imunossupressão preventiva, contribuíram com certeza para tal desiderato, independentemente de maior ou menor apoio dos poucos estudos controlados existentes.

À semelhança de outras doenças, determinadas manifestações que há alguns anos pouca importância se lhes davam, e eram simplesmente ignoradas, felizmente que dada a sua forte influência na qualidade de vida passaram a ser descritas e divulgadas na literatura científica. Falo da Fibromialgia, fadiga e depressão¹³. A Fibromialgia relativamente frequente na DB parece não se relacionar com a actividade da doença, mas sim

com depressão. Os níveis de depressão mostraram-se superiores aos da Artrite Reumatóide em estudo comparado com esta doença¹⁴.

De salientar que a disponibilidade de novos medicamentos como sejam o interferon e os anti-TNF α possibilitaram tratar de uma forma eficaz muitos doentes refractários com envolvimento cutâneo-mucoso, ocular ou neurológico. São necessários estudos comparativos frente a frente ciclosporina *versus* anti-TNF α e interferon *versus* anti-TNF α . É urgente avaliar-se em estudo o resultado da associação de imunossupressor com anti-TNF α , como sejam ciclosporina, azatioprina ou metotrexato.

Novos relatos de utilização de biológicos com sucesso⁷ na DB como sejam anti-IL6, especialmente quando associados a amiloidose secundária e ainda anti-IL1¹⁵, anti-CD20, transplante de «stem cells» e ainda novas moléculas alvo dirigidas às Hsp-65, levantam o véu de um caminho promissor na terapêutica de doentes com DB graves.

Na investigação básica etiopatogénica, o esclarecimento de aspectos imunológicos, genéticos e factores relacionados com infecção vão, a curto - médio prazo revolucionar a compreensão da doença e possibilitar um tratamento mais eficaz e com certeza menos empírico.

Existem indícios que finalmente a indústria farmacêutica estará interessada em realizar estudos multicêntricos com biológicos no tratamento de uveítes e outras manifestações graves da doença, o que não deixa de se estranhar o atraso, dada a elevada prevalência da doença em países desenvolvidos como o Japão, assim como em países em vias de desenvolvimento, com muitos milhões de habitantes e com grande potencial como é a Turquia.

Estejam atentos porque estão para surgir novidades muito interessantes na Doença ou síndrome de Behçet!

REFERÊNCIAS

1. Yazici H, Hatemi. Empiricism in managing Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30:57-59.
2. Bettencourt A, Pereira C, Carvalho L, et al. New insights of HLA class I association to Behçet's disease in Portuguese patients. *Tissue Antigens* 2008; 72(4):379-382.
3. Xavier JM, Shahram F, Davatchi F, et al. Association study of IL10 and IL23R-IL12RB2 in Iranian patients with Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 2012; 64(8):2761-2772.
4. Talarico R, Marconcini L, Ben-Chetrit E, Yazici H. Behçet's disease and other autoinflammatory conditions: a brief account of a decade. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28: S6-8.
5. Melikoglu M, Kural-Seyahi E, Tascilar K, Yazici H. The unique features of vasculitis in Behçet's syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; 35(1-2):40-6.
6. Uva L, Miguel D, Pinheiro C, Filipe P, Freitas JP. Mucocutaneous Manifestations of Behçet's Disease. *Acta Reumatol Port* 2013;38:77-90.
7. Gul Ahmet. Standard and Novel Therapeutic Approaches to Behçet's Disease. *Drugs* 2007; 67(14):2013-2022.
8. Masuda K, et al. Double-masked trial of cyclosporine versus colchicine and long-term open study of cyclosporine on Behçet's disease. *Lancet* 1989; 1: 1093-1096.
9. Kurtuncu M, Tuzun E, Mutlu M, et al. Clinical patterns and course of Neuro-Behçet's disease: analysis of 354 patients comparing cases presented before and after 1990. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: S17.
10. Hamuryudan V, Hatemi G, Sut N, Ugurlu S, Yurdakul S, Yazici H. Frequent oral ulceration during early disease may predict a severe disease course in males with Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30: S32-34.
11. Tayer-Shifman OE, Seyahi E, Nowatzky J, Ben-Chetrit E. Major vessel thrombosis in Behçet's disease: the dilemma of anti-coagulant therapy - the approach of rheumatologists from different countries. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30:735-740.
12. Direskeneli H, Mumcu G. A possible decline in the incidence and severity of Behçet's disease: implications for an infectious etiology and oral health. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28: S86-90.
13. Melikoglu M, Melikoglu MA. The prevalence of fibromyalgia in patients with Behçet's disease and its relation with disease activity. *Rheumatol Int.* 2013; 33(5):1219-1222.
14. Melikoglu MA, Melikoglu M. The relationship between disease activity and depression in patients with Behçet disease and rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2010; 30:941-946.
15. Gul A, et al. Interleukin-1 -regulating antibody XOMA 052 (gevokizumab) in the treatment of acute exacerbations of resistant uveitis of Behçet's disease: an open-label pilot study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 563-566.