

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA
DENTÁRIA

**Adaptações necessárias ao tratamento dentário em pacientes com doença de
Behçet.**

Trabalho submetido por:
Robin SEGUIN
para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Junho de 2025



EGAS MONIZ SCHOOL
of HEALTH & SCIENCE

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
EGAS MONIZ

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA
DENTÁRIA

**Adaptações necessárias ao tratamento dentário em pacientes com doença de
Behçet.**

Trabalho submetido por:

Robin SEGUIN

para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por:

Prof. Doutor Carlos Monteiro

Trabalho co-orientado por

Prof. Doutor Giancarlo De La Torre

Junho de 2025

AGRADECIMENTO

Gostaria de expressar a minha sincera gratidão a todos aqueles que contribuíram de forma direta ou indireta para a concretização desta tese.

Em primeiro lugar, agradeço profundamente ao meu orientador, Professor Carlos Monteiro, pela sua orientação rigorosa, pela disponibilidade constante e pelo apoio incondicional ao longo de todo este percurso. A sua exigência e dedicação foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho.

Agradeço igualmente ao meu coorientador, Professor Giancarlo De la Torre Canales, pelas suas valiosas contribuições, pelos conselhos sempre pertinentes e pela sua atenção cuidadosa durante todas as fases desta tese. A sua experiência foi essencial para o enriquecimento deste projeto.

Um agradecimento especial ao meu colega de clínica e amigo, Thibault Garcia, pela parceria, apoio e companheirismo inestimáveis ao longo dos nossos anos de prática clínica. A sua presença tornou esta jornada mais leve, produtiva e enriquecedora.

À minha amiga Emma Gannac, com quem partilhei incontáveis dias na biblioteca, agradeço pela dedicação, motivação e apoio mútuo.

À minha família, que sempre acreditou em mim, ofereceu amor, força e motivação nos momentos mais difíceis

Aos meus amigos e colegas : Alban, Guillaume, Inés, Jad, Manu, Marine, Rémi, Thibault pelas palavras de incentivo, pela compreensão e pelos bons momentos partilhados, deixo também o meu sincero agradecimento.

RESUMO

A doença de Behçet, descoberta pelo dermatologista Hulusi Behçet em 1937, é uma vasculite sistêmica, ou seja, uma inflamação rara e auto-inflamatória dos vasos sanguíneos, caracterizada principalmente pela presença de úlceras orais e genitais, além de manifestações oculares, cutâneas e articulares.

É uma doença que se apresenta de forma mais grave em homens jovens, apesar de afetar igualmente homens e mulheres. Ainda existem muitas incertezas sobre as causas da doença, mas acredita-se que ela seja resultado de uma resposta imunológica anormal em indivíduos geneticamente predispostos.

Começaremos por analisar o que se sabe atualmente sobre a doença, uma vez que, nos últimos 10 anos, foram realizados numerosos estudos sobre o assunto que permitiram esclarecer certas zonas cinzentas da doença.

Isto é particularmente verdade a nível genético, com a associação do gene HLA-B51, e a nível bioquímico, com a descoberta de certas citocinas que contribuem para o desenvolvimento de novos tratamentos.

Em segundo lugar, analisaremos o impacto da doença na saúde oral, uma vez que estudos recentes evidenciaram a relação entre a doença e a saúde periodontal. Além disso, o papel desempenhado pelos dentistas na deteção precoce desta síndrome é muito importante, pelo que iremos estudar as novas diretrizes nacionais para o diagnóstico da doença.

Os dentistas desempenham um papel fundamental, uma vez que as úlceras orais são um dos primeiros sintomas da doença. Os doentes afectados são frequentemente submetidos a tratamentos bastante pesados que podem ter um impacto na saúde oral e na prescrição de novos medicamentos, nomeadamente devido a interações. A toma de imunossuppressores como os glucocorticóides tem consequências para a cavidade oral.

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão da literatura para destacar os últimos avanços e descobertas da doença, a fim de compreender melhor esta doença e permitir aos dentistas reagir da melhor forma possível quando confrontados com um paciente portador da doença.

Palavras-chaves: Doença de Behçet, vasculite, diagnóstico, úlcera

ABSTRACT

Behçet's disease, discovered by dermatologist Hulusi Behçet, is a systemic vasculitis, meaning a rare and auto-inflammatory inflammation of blood vessels. It is mainly characterized by the presence of oral and genital ulcers, as well as ocular, cutaneous, and articular manifestations.

It is a disease that manifests more severely in young men, despite affecting both men and women equally. There are still many uncertainties regarding the causes of the disease, but it is believed to result from an abnormal immune response in genetically predisposed individuals.

We will begin by analyzing the current knowledge about the disease, as numerous studies have been conducted over the past 10 years, helping to clarify certain gray areas of the condition.

This is particularly true at the genetic level, with the association of the HLA-B51 gene, and at the biochemical level, with the role of certain cytokines contributing to the development of new treatments such as Apremilast.

Secondly, we will analyze the impact of the disease on oral health, as recent studies have highlighted the relationship between Behçet's disease and periodontal health.

Moreover, the role of dentists in the early detection of this syndrome is crucial, which is why we will examine the new national guidelines for diagnosing the disease.

Dentists play a fundamental role, as oral ulcers are one of the first symptoms of the disease. Affected patients often undergo intensive treatments, which can impact oral health and the prescription of new medications, particularly due to drug interactions. The use of immunosuppressants such as glucocorticoids has consequences for the oral cavity.

The aim of this study is to conduct a literature review to highlight the latest advances and discoveries about Behçet's disease, in order to better understand this condition and enable dentists to respond in the best possible way when faced with a patient affected by the disease.

Keywords: Behçet's disease, vasculitis, diagnosis, ulcer

Índice

I) Introdução	11
1) O que é a doença de Behçet?	11
2) Epidemiologia e contexto	11
II) DESENVOLVIMENTO	13
1) Fisiopatologia da doença de Behçet	13
1.1) Fatores genéticos	13
1.1.1) O gene HLA-B51(.....	13
1.1.2) A enzima ERAP1	13
1.1.3) A interação entre ERAP1 e HLA-B51	14
1.1.4) Outros genes de suscetibilidade à doença de Behçet	14
1.1.5) O papel dos microARNs	15
1.2) Fatores ambientais	16
1.2.1) Agentes infecciosos	16
1.2.2) O impacto do stress na DB	17
1.3) Fatores imunológicos	18
1.3.1) Células Natural Killer (NK):	18
1.3.2) Neutrófilos:	19
2) Expressão clínica sistêmica	19
2.1) Manifestações oftalmológicas, neurológicas, gastrointestinais, cardíacas	19
2.1.1) Manifestações oftalmológicas	19
2.1.2) Manifestações neurológicas	20
2.1.3) Manifestações gastrointestinais	22
2.1.4) Manifestações cardíacas	22
2.2) Manifestações mucocutâneas	23
2.2.1) Úlceras genitais	23
2.2.2) Úlceras intra-orais	24
2.2.3) Outras lesões cutâneas	25
2.2) Diagnóstico da doença	25
2.2.1) ISG(international study group)	25
2.2.2) The international criteria for Behçet disease (ICBD)	26
2.2.3) ICBD vs ISG	28
2.2.4) Pathergy-test	29
2.2.5) Teste genético HLA-B51	30
2.3) Diagnóstico diferencial	30
2.3.1) Úlceras orais	31
3. Medicação para a doença de Behçet	34
3.1) Medicação adequada	35
3.1.1) Envolvimento mucocutâneo	35
3.1.2) Lesões nas articulações	35
3.2.2) Perturbações gastrointestinais	36
3.2.3) Lesões neurológicas	36
3.2.4) Doença cardíaca	36
3.2.5) Doença venosa	36
3.2.6) Lesões oculares	37
3.2) Medicamentos utilizados	37
3.2.1) Imunossupressores	37
3.2.2) Corticosteroides	38
3.2.3) Transplante autólogo de células estaminais hematopoiéticas	38

3.2.4 Tratamentos imunomoduladores	38
3.3 Estratégias terapêuticas	40
4) O papel do dentista na gestão de um doente com doença de Behçet no consultório. 41	
4.1 Anamnese e exame clínico.....	41
4.1.1 Anamnese.....	41
4.1.2 Exame intra-oral	41
4.1.3 Exame extra-oral	42
4.1.4 Questionário	42
4.2 A relação entre o periodonto e a doença de Behçet	43
4.2.1 Prevalência de doença periodontal em pacientes com DB	44
4.2.2 Efeitos das úlceras orais no periodonto	44
4.2.3 Papel das citocinas e do óxido nítrico	44
4.2.4 Impacto dos medicamentos no periodonto	45
4.2.5 Microbioma oral	45
4.3 Precauções a tomar no consultório dentário.....	45
4.3.1 Precauções de anestesia	45
4.3.2 Precauções durante uma extração dentária.....	46
4.3.3 Precauções psicológicas	47
4.4 Tratamentos.....	47
4.4.1 Tratamento local das úlceras bucais	47
4.4.2 Tratamento cirúrgico	48
4.4.3 Precauções relativas aos medicamentos	49
4.5 Abordagem multidisciplinar	49
III) Conclusão.....	51
Bibliografia	53

Índice de figuras

Figura 1: Distribuição global da doença de Behçet (obtidos por inteligência artificial).....	12
Figura 2 : Imagem de retino grafia mostrando retinite com hemorragia (seta preta) (Emmi et al.,2024).....	20
Figura 3: Imagens de ressonância magnética , diagnóstico definitivo de doença neuro-Behcet parenquimatosa com migração (desenvolvimento e desaparecimento) das lesões.(Emmi et al.,2024).....	21
Figura 4 : Úlceras genitais do escroto (Emmi et al.,2024).....	24
Figura 5: Reação ao teste cutâneo de puntura após teste cutâneo de puntura com saliva própria (Sa) e sem (St). (Emmi et al.,2024).....	30
Figura 6 : Estratégia terapêutica graduada na doença de Behçet (obtidos por inteligência artificial).....	34

Índice de tabelas

Tabela 1: Critérios utilizados para determinar o diagnóstico de ICBD (obtidos por inteligência artificial).....	28
Tabela 2: Imunossupressores mais utilizados no tratamento da doença de Behçet	37
Tabela 3: Estratégias terapêuticas na doença de Behçet	40

Lista de abreviaturas

DB-Doença de Behçet

HLA-antígenos de leucócitos humanos

ERAP1- Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase 1

NK- Células assassinas naturais

CMH- complexo maior de histocompatibilidade

CD- cluster de diferenciação

IFN- Interferão

IL- interleucina

TNF- fator de necrose tumoral

AINES-Anti-inflamatórios não esteroides

SNC-Sistema Nervoso Central

HSV- virus herpes simplex

HSP- Proteína do choque térmico

ISG- grupo de estudo internacional

ICBD- Critérios Internacionais para a Doença de Behçet

EAR- Estomatite aftosa recorrente

PCR- Reação em cadeia da polimerase

NBD-Neuro-Behçet Disease (Doença Neuro-Behçet)

I) Introdução

1) O que é a doença de Behçet?

A doença de Behçet é uma condição inflamatória rara que pode afetar diferentes partes do corpo. É também conhecida como “doença da Rota da Seda”, e foi identificada pelo dermatologista turco Hulusi Behçet em 1937. Trata-se de uma vasculite sistêmica, ou seja, uma inflamação que atinge os vasos sanguíneos de forma generalizada. Embora seja uma doença pouco comum, o seu impacto pode ser bastante significativo.(Emmi et al., 2024)

Entre os sintomas mais frequentes estão as úlceras na boca e na área genital, além de problemas nos olhos, na pele e nas articulações. Esses sinais costumam aparecer em surtos, seguidos de períodos em que os sintomas diminuem ou desaparecem. O diagnóstico costuma ser um desafio e, na maioria das vezes, requer a avaliação conjunta de vários especialistas.

(Alpsoy, Leccese, & Ergun, 2021) Apesar dessas manifestações já serem preocupantes por si só, a doença também pode atingir vasos sanguíneos maiores ou órgãos internos, o que aumenta o risco de complicações graves. Mesmo com o surgimento de novos tratamentos nos últimos anos, algo que abordaremos mais adiante, a doença de Behçet continua a ser uma doença associada a uma morbidade considerável.(Alpsoy, Leccese, & Ergun, 2021)

2) Epidemiologia e contexto

A síndrome de Behçet pode desenvolver-se em qualquer idade, mas afeta principalmente uma faixa etária jovem, sobretudo indivíduos na casa dos 30 anos. A sua prevalência é significativamente mais elevada nos homens do que nas mulheres. Atualmente, a doença apresenta uma prevalência global de 10,3 por 100 000 pessoas, embora com grandes variações geográficas.(Emmi et al., 2024)

O nome "doença da Rota da Seda" justifica-se pelo facto de a prevalência ser particularmente elevada nos países que faziam parte desta antiga rota comercial, como no Médio Oriente, na Ásia Oriental e na bacia do Mediterrâneo, destacando-se países como a Turquia, o Irão e a China como mostra a Figura 1. Além disso, observa-se uma variação geográfica importante nas manifestações da doença, com alguns países apresentando uma incidência mais elevada de complicações oculares ou gastrointestinais do que outros.

Podemos, assim, afirmar que a etnia e o sexo do paciente são fatores determinantes na expressão da doença. No entanto, como veremos mais adiante, estes não são os únicos fatores influentes, pois aspetos ambientais e genéticos também podem ter um impacto na sua prevalência(Mumcu et al., 2020).

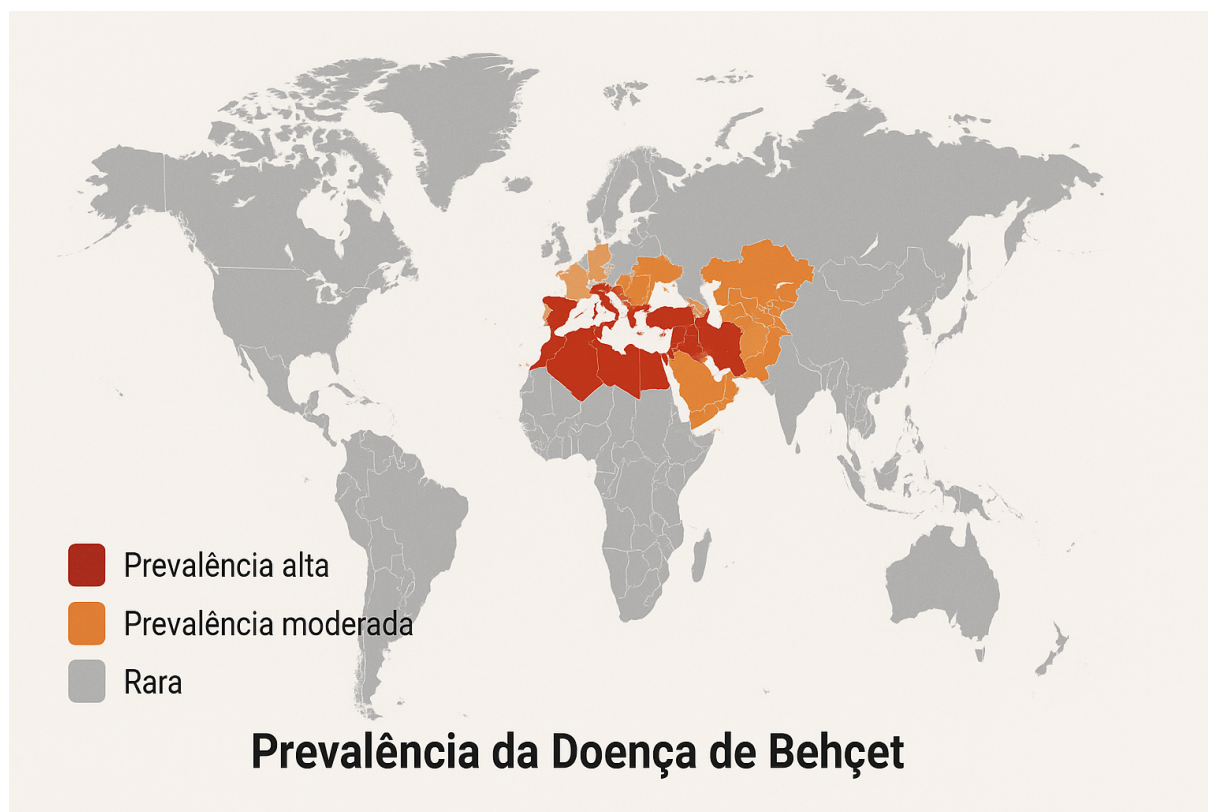


Figura 1: Distribuição global da doença de Behçet (obtidos por inteligência artificial)

II)DESENVOLVIMENTO

1) Fisiopatologia da doença de Behçet

A fisiopatologia é o estudo dos processos funcionais e biológicos anormais que estão na base de uma doença. No caso da doença de Behçet, vários fatores entram nesta categoria, como os **fatores genéticos, ambientais e imunitários**, que podem ser responsáveis pelo desenvolvimento da doença (Leccese & Alpsoy, 2019).

Esta abordagem multidimensional é importante para entender a complexidade da doença e suas manifestações clínicas.

1.1) Fatores genéticos

1.1.1)O gene HLA-B51(antígenos de leucócitos humanos-B51)

O gene HLA-B51 é um alelo do complexo CMH-I (complexo maior de histocompatibilidade) e está fortemente associado à suscetibilidade para a doença de Behçet. Este é o alelo mais frequentemente associado à doença (Al-Obeidi & Nowatzky, 2023), visto que a presença desse alelo é significativamente mais elevada em indivíduos com a doença. A positividade para este alelo pode alcançar até 72% em alguns estudos (van der Houwen et al., 2022).

A principal função do HLA-B51 é a apresentação do antígeno às células T-CD8 (cluster de diferenciação 8) (Al-Obeidi & Nowatzky, 2023). Estas células desempenham um papel crucial no sistema imunológico, pois são capazes de identificar e destruir células infectadas (van der Houwen et al., 2022).

1.1.2) A enzima ERAP1

A enzima aminopeptidase 1 do retículo endoplasmático (ERAP1, do inglês, Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase 1) é uma aminopeptidase localizada no retículo endoplasmático. A sua função é ajustar o peptído antigénico, fragmentando-o para um tamanho ideal de cerca de 9 resíduos de aminoácidos, de modo a que possam ser mostrados pelas moléculas do

complexo CMH-I aos linfócitos T citotóxicos, que, por sua vez, desencadeiam uma resposta imunitária (van der Houwen et al., 2022). Assim, o papel da enzima ERAP1 é controlar a qualidade e quantidade dos peptídeos apresentados pelas moléculas do CMH-I.

1.1.3) A interação entre ERAP1 e HLA-B51

A interação genética entre HLA-B51 e ERAP1, particularmente com a sua variante ERAP1-HAP10, está associada ao maior risco conhecido de desenvolvimento da doença de Behçet. A combinação destes dois fatores pode aumentar o risco da doença até 11 vezes, em comparação com o risco quatro vezes maior associado apenas ao fator HLA-B51 (Al-Obeidi & Nowatzky, 2023).

A variante ERAP1-HAP10 apresenta uma atividade enzimática reduzida, ou seja, cliva os peptídeos antigénicos de forma menos eficiente (Cavers et al., 2022). Isso leva à apresentação de peptídeos mais longos pelo CMH-I, o que altera a imunogenicidade do complexo, pois esses peptídeos se ligam de forma diferente ao HLA-B51 (van der Houwen et al., 2022).

Os peptídeos assim apresentados pelo complexo CMH-I serão reconhecidos pelos recetores dos linfócitos T-CD8, o que induz uma alteração na população de linfócitos, aumentando a população de linfócitos T-CD8 (Cavers et al., 2022).

Esse aumento anómalo de linfócitos citotóxicos pode levar a um ataque aos tecidos saudáveis e causar inflamações crónicas, características da doença (Cavers et al., 2022). Além disso, esse aumento pode resultar numa produção elevada de citocinas pró-inflamatórias, como o IFN- γ (Interferão gamma), que pode provocar lesões teciduais e contribuir para a inflamação (Cavers et al., 2022).

1.1.4) Outros genes de suscetibilidade à doença de Behçet

Através de estudos de associação de genoma completo (GWAS do inglês: Genome-wide association study), foram identificados diversos genes que, além do HLA-B51 e ERAP1, podem contribuir para a suscetibilidade à doença (Kim et al., 2022).

- IL23R e IL12RB2: São genes que codificam os recetores para as interleucinas 23 e 12, que são duas citocinas pró-inflamatórias. Na doença de Behçet, alguns polimorfismos específicos desses genes foram observados, podendo ser responsáveis por um estado pró-inflamatório (van der Houwen et al., 2022).

- IL10: Este gene codifica a interleucina 10, uma citocina anti-inflamatória. Em algumas variantes da doença, foram observadas expressões reduzidas de IL10, o que limita a capacidade do corpo de regular a inflamação (Kim et al., 2022).
- TNF-alpha: Polimorfismos neste gene do fator de necrose tumoral (TNF-alpha), uma citocina pró-inflamatória, foram descobertos. O TNF-alpha é um ator chave da inflamação (van der Houwen et al., 2022).
- *Cluster* IL1 (IL-1a, IL-1b, IL-1R): Algumas pesquisas mostraram uma ligação entre estes genes e a doença, pois desempenham um papel muito importante nos transtornos auto-inflamatórios (van der Houwen et al., 2022).
- FUT2 (fucosyltransferase 2) : Este gene tem um papel na glicosilação e na modulação da microbiota intestinal. Um polimorfismo deste gene pode levar a um desequilíbrio na composição da microbiota intestinal, contribuindo para a patogênese da doença. Esta relação destaca a importância da interação entre genes e ambiente na doença de Behçet (Mehmood et al., 2021).

É importante notar que a doença de Behçet é uma condição complexa e que esses genes por si só não são suficientes para desenvolver a doença. Muitos fatores ambientais desempenham também um papel muito importante na sua manifestação.

1.1.5) O papel dos microARNs

Os miARNs (microARNs) são pequenas moléculas de ARN não codificante que desempenham um papel crucial na expressão de certos genes. Eles ligam-se ao ARN mensageiro, levando à degradação do ARN mensageiro ou inibindo a sua tradução em proteínas (Woo et al., 2016). No contexto da doença de Behçet (DB), os miARNs podem influenciar o processo inflamatório e autoimune, especialmente ao afetar a atividade de certas células imunitárias, como as células T (Woo et al., 2016). Estudos indicam que alterações na expressão de miARNs podem estar correlacionadas com a doença, tornando-os potenciais biomarcadores (Gu et al., 2023). Vários miARNs estão desregulados na DB, cada um com papéis distintos:

- miR-146a: Esta molécula é frequentemente superexpressa na DB. O polimorfismo (rs2910164) pode estar associado a um aumento do risco da doença e de complicações oculares, regulando vias inflamatórias chave (Shaker et al., 2021).
- miR-155: Este miARN também é um importante fator de risco para a doença, com o polimorfismo (rs767649) (Gu et al., 2023). O miR-155 participa na regulação das células Th17, um tipo importante de linfócito T.

- miR-195: Encontrado em níveis séricos elevados em pacientes com DB, especialmente na presença de complicações vasculares (Kaymaz et al., 2023). Sugere-se que o miR-195 desempenhe um papel crucial na patogénese das complicações vasculares da DB. Ele está envolvido na regulação da inflamação, apoptose e função vascular (Kaymaz et al., 2023).
- miR-21: A sua expressão está aumentada na DB, desempenhando um papel significativo na regulação imunitária (Gu et al., 2023). O miR-21 influencia a diferenciação de células, como as T CD4⁺ e as Th17. Além disso, o seu papel na apoptose pode explicar as anomalias observadas nas células endoteliais e imunitárias na DB.
- Outros miARNs: Existem outros miARNs que podem estar implicados na DB, como miR-10b, miR-103a-3p e miR-542-3p, mas mais estudos são necessários para determinar a sensibilidade e especificidade desses miARNs em relação à doença (Kaymaz et al., 2023).

Os miARNs têm um potencial terapêutico significativo, podendo servir como biomarcadores para o diagnóstico da DB e para o acompanhamento da progressão da doença (Gu et al., 2023). De facto, os níveis de expressão desses miARNs podem estar correlacionados com a gravidade da doença e com algumas manifestações clínicas. Compreender os papéis dos miARNs pode levar a novas abordagens terapêuticas para o tratamento da doença (Gu et al., 2023).

1.2) Fatores ambientais

1.2.1) Agentes infecciosos

Agentes infecciosos, como vírus ou bactérias, são considerados possíveis agentes desencadeantes para o desenvolvimento da doença de Behçet em indivíduos com certas predisposições genéticas (Lavalle et al., 2024). Acredita-se que, em pessoas com predisposições genéticas, uma infeção viral, por exemplo, possa induzir uma resposta imunitária anormal, favorecendo o aparecimento da doença (Lavalle et al., 2024). Isso pode ser explicado pela teoria de que a resposta imunitária contra proteínas humanas, que apresentam semelhanças estruturais com antígenos bacterianos, possa gerar inflamação crónica e, assim, os sintomas da doença.

Pesquisas recentes sugerem uma possível relação entre o *Streptococcus sanguinis*, o vírus herpes simplex tipo 1 (HSV-1) e a doença de Behçet (Kim et al., 2022).

- *Streptococcus sanguinis*: Este é um patógeno oral que produz a proteína de choque térmico (HSP-65), que apresenta uma homologia significativa com a HSP-60, proteína expressa nas mitocôndrias humanas (Joubert et al., 2023). Essa similaridade pode desencadear uma reação autoimune, pois o sistema imunológico, após ser sensibilizado à HSP-65, pode atacar erroneamente a HSP-60 humana (Joubert et al., 2023).

Além disso, o gene *Bes-1* do *Streptococcus sanguinis* compartilha uma semelhança com as proteínas retinianas *BRN3b*, o que também pode explicar a inflamação observada na doença de Behçet (Kim et al., 2022). Após a ativação do sistema imunológico, ocorre uma produção de citocinas pró-inflamatórias, que contribuem para a inflamação sistêmica observada na doença (van der Houwen et al., 2022).

Testes de patergia, que consistem em uma reação de hipersensibilidade cutânea a um pequeno trauma, foram realizados em pacientes com doença de Behçet (Aydın & Hatemi, 2023). Estudos demonstraram que a aplicação de saliva do próprio paciente em locais de picadas causou uma reação de patergia mais intensa do que aquelas realizadas com solução salina (Kim et al., 2022). Esse fenômeno pode, portanto, destacar a hiperatividade imunológica da doença, que pode estar potencialmente relacionada ao HSP.

- HSV-1: Diversos estudos sugeriram uma possível relação entre a doença de Behçet e o vírus do herpes simples tipo 1. Investigadores encontraram a presença do HSV-1 em diversas amostras de pacientes com a doença, incluindo saliva e úlceras orais, genitais e intestinais (Kim et al., 2022). Algumas pesquisas mostraram que o HSV-1 pode aumentar a expressão de moléculas de adesão celular nas células endoteliais, favorecendo a adesão das células imunes ao endotélio, o que pode contribuir para a inflamação vascular (Kim et al., 2022). Portanto, pode-se afirmar que a presença do HSV-1 isoladamente não é suficiente para induzir a doença, mas ele pode atuar como um fator desencadeante, associado a outros fatores ambientais ou genéticos.

1.2.2) O impacto do stress na DB

O *stress*, tanto psicológico quanto ambiental ou fisiológico, é importante a ser considerado na DB, pois pode modificar a homeostase do corpo e induzir respostas inadequadas (Islam et al., 2021). De facto, ele altera a resposta imunológica à doença, pois aumenta a inflamação e desequilibra as citocinas, criando um distúrbio imunológico. Alguns estudos demonstram até

que o *stress* pode provocar crises da doença (Islam et al., 2021). Neste estudo, observa-se que, em camundongos, a exposição a um *stress* sonoro significativo pode aumentar a incidência da DB. O *stress* ativa as células dendríticas, importantes células do sistema imunológico, e as CD amadurecem muito mais rapidamente e migram mais facilmente para os nódulos linfáticos, intensificando assim a resposta imunológica (Islam et al., 2021). Além disso, também se observa um aumento de marcadores de ativação das CD durante o *stress*, como CD40, CD80, CD83 e CD86. É importante observar que o *stress* também pode modificar na microbiota intestinal, que desempenha um papel muito importante em doenças inflamatórias, como a DB. De facto, o *stress* pode provocar mudanças na microbiota, o que pode aumentar a inflamação e, consequentemente, a DB. Assim, o controle do *stress* na DB pode ser considerado como uma abordagem complementar para a doença.

1.3)Fatores imunológicos

A imunidade inata é a primeira linha de defesa do organismo contra agentes patogénicos e tecidos danificados (Turvey & Broide, 2010). A imunidade inata desempenha um papel muito importante na patogénese da DB, uma vez que essa resposta imunológica está anormalmente ativa nesta doença (Kucuksezer et al., 2021). Isso contribui para uma inflamação crónica e lesões teciduais (de Vargas et al., 2021). Os principais atores da imunidade inata envolvidos na DB são as células Natural Killer (NK) e os neutrófilos (de Vargas et al., 2021).

1.3.1)Células Natural Killer (NK):

As células NK são linfócitos citotóxicos que pertencem ao sistema imunológico inato. A sua principal função é eliminar células infectadas por vírus ou células tumorais (de Vargas et al., 2021). Na DB, diversos estudos demonstraram várias anomalias funcionais e quantitativas das células NK (de Vargas et al., 2021). Existe uma diminuição das células NK circulantes em pacientes com DB, bem como uma atividade citotóxica alterada, o que pode comprometer a sua capacidade de controlar as respostas inflamatórias. Além da sua função citotóxica, as células NK também produzem uma variedade de citocinas que podem influenciar outras células do sistema imunológico, contribuindo assim para a inflamação observada na DB (de Vargas et al., 2021). As células NK também podem influenciar as respostas imunológicas adaptativas,

atuando como uma ponte entre a imunidade inata e a imunidade adaptativa (Kucuksezer et al., 2021).

1.3.2) Neutrófilos:

Os neutrófilos são granulócitos do sistema imunológico inato que desempenham um papel de primeira linha de defesa contra infecções bacterianas e fúngicas. Os neutrófilos são os principais mediadores da inflamação vascular na DB. Na DB, os neutrófilos estão particularmente envolvidos, pois foi demonstrado que, nesta doença, a sua ativação está fortemente aumentada, podendo ser responsáveis por diversas lesões em certas células ou até pela hipercoagulabilidade presente na DB (de Vargas et al., 2021).

As células da imunidade inata, como as células NK e os neutrófilos, não funcionam de forma isolada. Elas interagem com as células da imunidade adaptativa (linfócitos T e B) para modular a resposta inflamatória na DB.

2) Expressão clínica sistêmica

2.1 Manifestações oftalmológicas, neurológicas, gastrointestinais, cardíacas

2.1.1 Manifestações oftalmológicas

O envolvimento ocular na doença de Behçet é uma manifestação sistêmica importante com determinadas características específicas. O envolvimento ocular ocorre em 30% a 70% dos doentes com doença de Behçet (Sadeghi et al., 2023).

A uveíte é a manifestação ocular mais frequente e pode ser anterior, posterior ou panuveíte (“Classification Criteria for Behçet Disease Uveitis,” 2021).

- - Uveíte anterior: Afeta principalmente a câmara anterior do olho, como a íris. (Zeidan et al., 2016). Manifesta-se por dor ocular, vermelhidão e hipersensibilidade à luz.
- - Uveíte posterior: Afeta principalmente a retina ou a coroide na parte posterior do olho. Manifesta-se por uma redução da acuidade visual e distorção da imagem (Özdal, 2020).
- - Panuveíte: Envolve todas as estruturas do olho, tanto anteriores como posteriores. É uma combinação dos sintomas da uveíte anterior e posterior (“Classification Criteria for Behçet Disease Uveitis,” 2021).

Outra manifestação da doença de Behçet é a vasculite retiniana, que corresponde à inflamação dos vasos sanguíneos e da retina e pode levar a hemorragias.

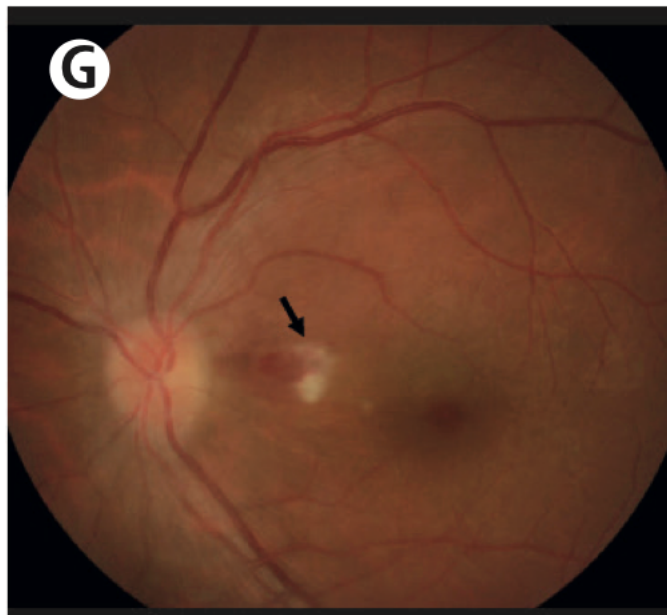


Figura 2 : Imagem de retinografia mostrando retinite com hemorragia (seta preta) (Emmi et al., 2024)

2.1.2 Manifestações neurológicas

Neuro-Bechet: A lesão neurológica na doença de Bechet, geralmente designada por doença neuro-Bechet, é uma das principais causas de morbidade e mortalidade a longo prazo. (Caruso & Moretti, 2018) A DB manifesta-se pela presença de sintomas neurológicos em doentes que já apresentam sintomas sistêmicos de DB. Esses sintomas podem ser classificados como parenquimatosos ou extra parenquimatosos (Caruso & Moretti, 2018).

- - NBD(neuro-behçet doença) parenquimatosa: esta é a forma mais comum, ou seja, cerca de 80% dos casos. Afeta principalmente o tronco cerebral e os gânglios basais, mas também pode afetar a medula espinal. Clinicamente, pode manifestar-se por um grande número de sintomas como cefaleias, lesões de múltiplos nervos cranianos, disfunção cerebelar, lesões pseudotumorais, lesões da substância branca, encefalopatias e mielopatias com um curso ligeiramente progressivo e frequentemente recorrente com fases de recaída e remissão(Zhang et al., 2021). Os locais mais frequentemente afetados

são o tronco cerebral. Podem também ocorrer alguns sintomas psiquiátricos, como alterações da personalidade (Caruso & Moretti, 2018).

- - NBD não-parenquimatosa ou extra-parenquimatosa: ocorre como resultado de lesões vasculares. Estas lesões são frequentemente devidas a trombose ou à formação de aneurismas intra-extracranianos. As manifestações clínicas mais comuns são dores de cabeça, deficiência visual bilateral devido a hipertensão intracraniana, vertigens e ataques epiléticos. Para além disso, esta forma é mais monofásica do que a forma parenquimatosa (Zhang et al., 2021).

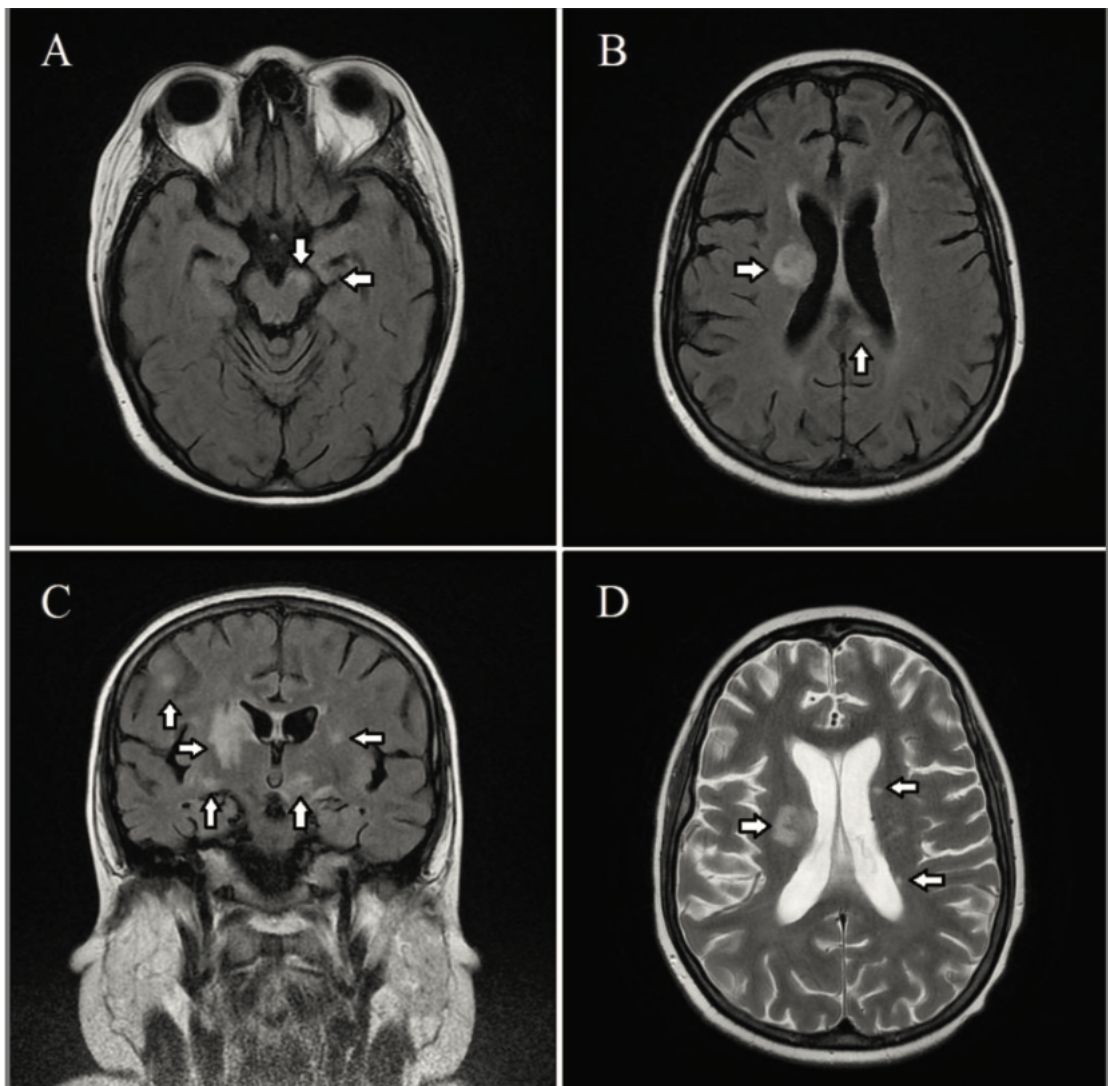


Figura 3: Imagens de ressonância magnética , diagnóstico definitivo de doença neuro-Behcet parenquimatosa com migração (desenvolvimento e desaparecimento) das lesões.(Emmi et al.,2024)

2.1.3 Manifestações gastrointestinais

As manifestações gastrointestinais na DB são bastante significativas e podem estar associadas a uma certa taxa de mortalidade da doença.

As manifestações gastrointestinais ocorrem frequentemente vários anos após as úlceras orais. Os sintomas mais comuns são dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreia e até hemorragia intestinal (Skef et al., 2015).

Em geral, existem duas formas mais comuns de DB:

- - Flebite neutrofílica com úlceras e inflamação da mucosa.
- - Envolvimento de vasos maiores que pode levar a isquemia e enfarte intestinal.

As lesões gastrointestinais podem afetar até 60% dos doentes com DB (Lopalco et al., 2017).

As úlceras gastrointestinais têm geralmente uma forma irregular, bastante redonda ou oval e larga, com um tamanho superior a 1 cm, com bordos profundos e pontiagudos. Podem ser classificadas como vulcânicas geográficas e aftosas, estando as úlceras classificadas como vulcânicas associadas a um mau prognóstico.

Entre 2 e 11% dos casos raramente envolvem o esôfago, e as associações com o esôfago tendem a ser devidas ao envolvimento de outras partes do aparelho digestivo. Muitas vezes, isso leva à dor retroesternal ou mesmo à disfagia, e a presença de úlceras pode até levar à perfuração em alguns casos.

Intestino delgado: estudos demonstraram que todo o intestino delgado pode ser afetado pela DB. Na maioria das vezes, foram observadas grandes úlceras redondas e ovais, principalmente no íleo terminal (Skef et al., 2015).

2.1.4 Manifestações cardíacas

A doença cardiovascular na doença de Behçet é uma importante causa de morbidade e mortalidade, embora menos frequente do que outras manifestações sistêmicas (Farouk et al., 2016).

A prevalência desta manifestação varia consideravelmente entre os estudos, oscilando entre 5 e 40% (Demirelli et al., 2015). As principais manifestações cardíacas encontradas na doença de Behcet são :

- Trombose intracardiaca: formação de trombos nas câmaras cardíacas, particularmente nos ventrículos, podendo levar a embolia pulmonar ou insuficiência cardíaca.
- Valvulopatia: lesão das válvulas cardíacas que pode levar a insuficiência ou estenose (Hatemi et al., 2023).
- Aneurismas arteriais: dilatação anormal das artérias coronárias, que pode levar a trombose ou enfarte do miocárdio.

2.2 Manifestações mucocutâneas

As lesões cutâneas são um dos sinais clínicos mais frequentes e são observadas na maioria dos doentes, independentemente da fase da doença. Estas lesões desempenham um papel muito importante no diagnóstico da doença. Iremos, por isso, explorar as diferentes manifestações cutâneas e a sua importância no diagnóstico:

2.2.1 *Úlceras genitais*

As úlceras genitais são registadas em cerca de 57 a 93% dos doentes e representam um dos principais sinais clínicos da doença. Embora as úlceras genitais possam ocorrer em qualquer altura durante o curso da doença, podem ser consideradas como um sinal inicial de DB. Manifestam-se geralmente como ulcerações dolorosas nos órgãos genitais.(Zeidan et al., 2016) Assemelham-se às úlceras orais, mas são mais profundas e tendem a recorrer com menos frequência.

Nos homens, os locais mais frequentemente afectados são o escroto, a região inguinal e o pénis (Kim et al., 2022).

Nas mulheres, as úlceras localizam-se principalmente na vulva ou nos pequenos e grandes lábios (Scherrer et al., 2017).

Como já foi referido, são muito semelhantes às úlceras orais e geralmente cicatrizam em 1 a 3 semanas, mas, ao contrário das úlceras, deixam quase sempre cicatrizes, que podem ser essenciais para o diagnóstico na ausência de uma úlcera ativa.



Figura 4 : Úlceras genitais do escroto (Emmi et al., 2024)

2.2.2 Úlceras intra-orais

As úlceras orais são uma característica fundamental da DB e aparecem em praticamente todos os pacientes durante o curso da doença, além de serem frequentemente a primeira manifestação da doença e podem preceder em vários anos a presença de outros sintomas da doença (Kudsy et al., 2022).

Clinicamente, as úlceras apresentam-se como úlceras orais recorrentes, que são lesões redondas ou ovais, geralmente bem demarcadas e rodeadas por um halo eritematoso (vermelho) (Manfredini et al., 2021). A base é frequentemente amarela ou cinzenta devido à presença de uma pseudomembrana que é frequentemente amarela ou esbranquiçada ou um fundo fibrinoso amarelado (Soares et al., 2023).

Estas úlceras tendem a assemelhar-se às aftas clássicas, mas são muito mais dolorosas, mais frequentes e maiores (Kudsy et al., 2022). Na doença de Behçet, as úlceras orais progridem muito rapidamente de uma ulceração plana para uma ulceração mais profunda.

As úlceras orais afectam principalmente a mucosa bucal, o palato mole, o lábio inferior e a língua (Saccucci et al., 2018), mas também são menos frequentemente observadas nas gengivas, no palato duro, na faringe e nas amígdalas.

Existem vários tipos de úlceras orais:

- Úlceras menores, com menos de 1 cm de diâmetro, que cicatrizam espontaneamente em 4 a 14 dias sem deixar cicatrizes.

- As úlceras maiores, com mais de 1 cm de diâmetro, são mais dolorosas e demoram mais tempo a cicatrizar (2 a 6 semanas) e podem deixar cicatrizes.
- As úlceras herpetiformes caracterizam-se por surtos recorrentes de pequenas úlceras de 0,2 cm que são muito dolorosas (Zeidan et al., 2016).

A dor é uma consideração importante, uma vez que é uma característica constante das úlceras e pode ser exacerbada durante a mastigação.(Manfredini et al., 2021)

É muito importante saber diferenciar as úlceras orais devidas à doença de Behçet das úlceras devidas a outras doenças, como o VIH, a doença de Crohn, a sarcoidose e o lúpus eritematoso sistémico (Soares et al., 2023). O que pode ser um sinal distintivo da doença de Behçet é a presença simultânea de úlceras orais e genitais (Saccucci et al., 2018).

2.2.3 Outras lesões cutâneas

Lesões de eritema nodoso: são pequenos nódulos eritematosos, dolorosos, sensíveis, ovais, que se desenvolvem principalmente nas pernas e que podem ser reconhecidos pela presença de vasculite no exame histopatológico (Kim et al., 2022).

Lesão papulopustulosa: caracteriza-se por papulopústulas estéreis do tipo foliculite ou acne , que evoluem para pústulas em 24 a 48 horas e se localizam no tronco, pernas e face.

Trobomflebite: são nódulos eritematosos sensíveis que podem migrar diariamente em função dos diferentes segmentos vasculares afetados (Scherrer et al., 2017).

2.2 Diagnóstico da doença

2.2.1 ISG(international study group)

O diagnóstico da doença de Behçet é difícil, uma vez que a doença tem uma evolução clínica que, normalmente, é composta por períodos de agravamento e remissões recorrentes com numerosas manifestações clínicas. Além disso, não existe atualmente nenhum teste laboratorial patognomónico para diagnosticar a doença, pelo que temos de nos basear principalmente em critérios clínicos.

Quando foi descoberta, era considerada uma doença dermatológica, mas existem outras manifestações, como por exemplo, sintomatologia cardíaca ou gastrointestinal, que podem dificultar o diagnóstico.(Kiafar et al., 2021).

Embora a doença de Behçet seja relativamente recente, tendo sido descoberta apenas em 1937, desde então surgiram várias classificações diagnósticas, a primeira das quais foi proposta por Curth em 1946, poucos anos após a primeira descrição da doença (Davatchi, 2012).

Em 1990, foi criado o ISG (grupo de estudo internacional), em colaboração com cientistas de 7 países diferentes, com o objetivo de criar critérios de diagnóstico comuns. Esta foi a primeira colaboração entre diferentes países com o objetivo de criar critérios universais para a doença (Davatchi et al., 2014).

No entanto, cedo se percebeu que este sistema de critérios apresentava alguns problemas, na medida em que, quando aplicado a outros países, não era muito sensível e permitia muito pouca variação nos sintomas da DB, por exemplo, as úlceras orais eram um critério obrigatório da doença.

2.2.2 The international criteria for Behçet disease (ICBD)

Isto levou à criação do ICBD em 2006, cujo objetivo era reavaliar os critérios propostos pelo ISG e propor novos critérios que fossem mais fáceis de aplicar.

Os Critérios Internacionais para a Doença de Behçet (ICBD) foram criados através da colaboração de numerosos peritos de 27 países diferentes para ajudar no diagnóstico e na criação de critérios.

Os 27 países envolvidos na criação do ICBD incluem a Áustria, Azerbaijão, China, Egito, França, Alemanha, Grécia, Índia, Irão, Iraque, Israel, Itália, Japão, Jordânia, Líbia, Marrocos, Paquistão, Portugal, Rússia, Arábia Saudita, Singapura, Espanha, Taiwan, Tailândia, Tunísia, Turquia e EUA. Esta colaboração foi efetuada em conformidade com os acordos de Helsínquia (Davatchi et al., 2014).

Os critérios da ICBD foram determinados graças a um grande número de doentes com DB dentro e fora da Rota da Seda, o que garante uma verdadeira variabilidade na criação destes critérios internacionais, aplicáveis em muitos países, independentemente da etnia(Kiafar et al., 2021).

A partir de todos os dados recolhidos, foram definidos critérios para a doença, tais como aftosa oral, aftosa genital, lesões oculares, manifestações neurológicas, lesões cutâneas e manifestações oculares, atribuindo a cada uma delas um número de pontos.

A aftosa oral, a aftosa genital e as lesões oculares receberam 2 pontos, enquanto as restantes receberam apenas 1 ponto.

Por conseguinte, utilizando estes critérios, os doentes com uma pontuação inferior a 3 são considerados não portadores da doença. Uma pontuação de 3 significa doença de Behçet provável e uma pontuação de 4 ou mais indica um diagnóstico definitivo de DB.

O sistema ICBD inclui uma grande variedade de sintomas, permitindo o diagnóstico precoce de certos casos particulares da doença.

É também importante notar que nenhum sintoma isolado é suficiente para diagnosticar a DB.

O sistema de pontos inclui igualmente um teste de patologia facultativo, este teste não pode ser efetuado em todos os países, mas se for efetuado e for positivo, pode ser acrescentado um ponto à pontuação final. O principal problema aqui é que a doença não pode ser diagnosticada com um teste específico e o diagnóstico final ainda tem de ser feito por um especialista. Mas apesar da criação destes critérios comuns, existem diferenças na manifestação clínica da doença de um país para outro (Davatchi et al., 2014). Também se pode notar que, na maioria dos doentes, a principal razão para consultar um médico é a presença de lesões orais, e que este é o sintoma mais comum nos doentes com diagnóstico final de DB. As lesões oculares e genitais são mais específicas da doença.

Tabela 1: Critérios utilizados para determinar o diagnóstico da DB com o ICBD (obtidos por inteligência artificial)

Sinal/Sintoma	Pontos
Lesões oculares	2
Aftas genitais	2
Aftas orais	2
Lesões cutâneas	1
Manifestações neurológicas	1
Manifestações vasculares	1
Teste de patergia positiva ^a	1

^a O teste de patergia é opcional. Quando realizado, pode ser acrescentado 1 ponto adicional em caso de resultado positivo.

2.2.3 ICBD vs ISG

Além disso, um estudo comparou a eficácia dos sistemas de critérios mais recentes, o ISG e o ICBD, comparando a sensibilidade e a especificidade dos dois sistemas. O sistema ISG utiliza apenas 5 critérios para a doença: úlcera genital, úlcera oral, manifestação cutânea, manifestação ocular e o último que é a reação ao teste patogénico. A ICBD utiliza os mesmos critérios, aos quais foram acrescentadas manifestações vasculares, como trombozes ou aneurismas, e manifestações neurológicas.

Sensibilidade: é o número de doentes com DB corretamente diagnosticados utilizando os critérios.

Especificidade: é o número de doentes sem doença de DB corretamente reconhecidos utilizando os critérios.

Na sequência deste estudo, podemos, portanto, afirmar que a especificidade e a sensibilidade são mais elevadas com os critérios da ICBD. Assim, pode dizer-se que a criação da ICBD levou

à introdução de critérios mais específicos e eficazes para o diagnóstico da doença(Davatchi, 2012).

2.2.4 *Pathergy-test*

O teste de patergia é um teste que foi criado em 1937 e é um estado de reatividade tecidular alterada em resposta a pequenos traumas. Trata-se de uma reação de hipersensibilidade cutânea não específica induzida pela picada de uma agulha. As lesões que se seguem à picada da agulha são indurações eritematosas no local do traumatismo, deixando pápulas ou pústulas.

(Rahman & Daveluy, 2023)Esta reação exacerbada do organismo pode dever-se a uma libertação excessiva de citocinas pelos queratinócitos, criando um infiltrado perivascular. O mecanismo exato do teste de patergia ainda não é conhecido, mas pode ser observada na pele uma resposta exagerada em comparação com o normal. É importante notar que a patogénese não se limita à pele; é um estado de hiperatividade da pele de qualquer órgão após um traumatismo.(Rahman & Daveluy, 2023).

É também importante notar que os resultados positivos ao longo da doença variam, passando por fases de remissão e recaída.

Atualmente, não existe um teste de patergia normalizado. Existem dois testes de patergia:

- Um teste de patergia oral: neste teste, a membrana mucosa do lábio inferior é perfurada e o aparecimento de uma úlcera ou pústula de qualquer tamanho é considerado positivo.
- Um teste de patergia cutânea: neste teste, são efectuadas duas picadas com duas agulhas diferentes no antebraço do doente. Para que o teste seja considerado positivo para a doença, deve estar presente uma pápula, que também pode evoluir para uma pústula.

O médico geralmente avalia os resultados 24 a 48 horas após o trauma.

As reações são avaliadas de acordo com um critério que varia de 1 a 4. As pápulas mais pequenas do que 3 mm são consideradas 1 e as maiores do que 3 mm são consideradas 2. As pústulas com menos de 2 mm de tamanho são consideradas 3 e as maiores de 2 mm são consideradas 4.

O teste de patergia continua a ser um elemento muito importante no diagnóstico da DB, uma vez que é a única doença que inclui um teste de patergia positivo nos seus critérios (Assar et al., 2017).



Figura 5: Reação ao teste cutâneo de puntura após teste cutâneo de puntura com saliva própria (Sa) e sem (St). (Emmi et al., 2024)

2.2.5 Teste genético HLA-B51

Mesmo que, como já vimos, o diagnóstico da doença se baseie mais num conjunto de critérios clínicos internacionais, a presença do HLA-B51 tem uma certa importância que não deve ser negligenciada no diagnóstico da doença. No entanto, os testes HLA-B51 não são únicos e definitivos para a doença de Behçet, uma vez que muitas pessoas que são HLA-B51 positivas nunca desenvolverão a doença e, inversamente, muitas pessoas que são portadoras da doença não são necessariamente HLA-B51 positivas. No entanto, no contexto correto, a presença do gene HLA_B51 pode ajudar no diagnóstico diferencial da doença, para excluir outras doenças ou para orientar o diagnóstico em determinados casos com manifestações atípicas, e pode ser útil quando um doente apresenta sintomas sugestivos da doença, pelo que o teste pode reforçar as suspeitas clínicas da doença. Para além disso, alguns estudos demonstraram uma maior frequência de determinados sintomas na presença do gene, tais como perturbações oculares e neurológicas. O teste HLA-B51 é atualmente o teste genético mais persistente no contexto da doença de Behçet (Pamukcu et al., 2022).

2.3 Diagnóstico diferencial

Deve recordar-se que, no início da doença, o diagnóstico é relativamente incerto devido à grande variedade de sintomas e ao facto de, por vezes, demorar muito tempo até surgir um quadro clínico completo. Por isso, é muito importante que o diagnóstico diferencial se baseie numa história clínica completa e num exame físico metódico. O principal problema é a

heterogeneidade das manifestações entre os doentes. Nesta secção, especificaremos o diagnóstico diferencial para cada manifestação.

2.3.1 *Úlceras orais*

Como sabemos, as úlceras orais são os sinais mais comuns da doença, mas existem muitas outras condições que podem causar o aparecimento de úlceras orais semelhantes, razão pela qual é importante fazer um bom diagnóstico complementar (Kokturk, 2012).

Doença local recorrente não sistémica

Estomatite aftosa recorrente (EAR): manifesta-se frequentemente por episódios recorrentes de úlceras pequenas, pouco profundas, arredondadas ou ovais, dolorosas. A apresentação clínica não distingue realmente a EAR da DB, mas existem certas características que podem ajudar a fazer o diagnóstico. Na doença de Behçet, as úlceras são frequentemente mais numerosas, mais frequentes e mais dolorosas (Kokturk, 2012).

Também sabemos que as úlceras na doença de Behçet estão associadas a um aumento do edema dos tecidos e a um bordo intensamente eritematoso. Além disso, na DB são afectadas determinadas áreas como o palato ou a orofaringe. Uma vez que a presença de úlceras orais é muitas vezes uma manifestação inaugural da doença, é importante monitorizar o aparecimento de novos sintomas para diagnosticar a doença o mais cedo possível.

Além disso, alguns doentes que apresentam a chamada aftose complexa, ou seja, ulcerações grandes e complexas na área oral e genital, também necessitam de monitorização para detetar uma possível progressão para DB (Kokturk, 2012).

Trauma: algumas úlceras orais podem ser devidas a trauma, que pode ser de origem física, química ou térmica local. Normalmente, uma boa anamnese permite definir a causa.

Infeção: Existem certos organismos patogénicos que podem manifestar-se como lesões orais que, em alguns casos, podem ser confundidas com as aftas da DB:

- Infeção pelo vírus herpes Simplex (HSV): manifesta-se pela presença de herpes labial frequente e, mais raramente, pela presença de uma ulceração intraoral, que é ainda mais pequena do que a do DB. Um teste virológico como o PCR pode confirmar o diagnóstico herpético, se necessário (Saleh et al., 2023).

- A sífilis primária manifesta-se frequentemente como uma ulceração indolor no local de inoculação, que por vezes pode ser na boca. Esta característica distingue-a rapidamente da DB (Tudor et al., 2024).
- A sífilis secundária conduz frequentemente a numerosas ligações mucocutâneas, bem como a lesões orais como placas erosivas esbranquiçadas e eritematosas. Uma anamnese rigorosa e certos testes serológicos permitirão diferenciar a doença da DB.
- As infeções virais, herpangina e febre aftosa são comuns nas crianças, causadas pelo vírus coxsackie. A herpangina manifesta-se por pequenas manchas ulceradas no palato e nas amígdalas. A febre aftosa está associada a úlceras na boca e a erupções vesiculares nos pés e nas mãos. Devido à idade do doente e a outros sinais clínicos, é geralmente possível distingui-la da DB.(Kokturk, 2012).

Afeções mucocutâneas: Existem certas afeções dermatológicas que têm manifestações orais, nomeadamente ulcerações:

- Líquen plano oral: embora se manifeste geralmente por estrias esbranquiçadas (estrias de Wickham), é possível, em certos casos, apresentar lesões erosivas e ulcerativas que podem assemelhar-se à lesão de DB (Nukaly et al., 2024).
- (Hafsi & Badri, 2024).Eritema multiforme: trata-se de uma reação cutânea e mucosa que pode por vezes provocar úlceras orais (Hafsi & Badri, 2024).
- (Lemieux & Joly, 2024).Pênfigo vulgar: é uma doença autoimune bolhosa que pode afetar a cavidade oral, pois leva à formação de bolhas frágeis que se rompem e dão lugar a ulcerações dolorosas (Lemieux & Joly, 2024).

Doenças sistémicas com manifestações semelhantes à febre aftosa: Existem muitas doenças sistémicas que podem estar associadas a ulcerações orais que são morfologicamente semelhantes à DB.

Doenças gastrointestinais:

- Doença inflamatória crónica do intestino: a doença de Crohn pode ser acompanhada de ulcerações profundas e lineares, por vezes com fissuras. Também podem ocorrer úlceras orais, embora menos frequentes e menos características na retocolite hemorrágica. Pode ser necessária uma avaliação endoscópica ou histológica para distinguir a doença gastrointestinal da DB (Lötscher et al., 2023).

- Doença celíaca: é uma enteropatia autoimune que pode apresentar úlceras orais recorrentes relacionadas com deficiências nutricionais (Kokturk, 2012).

Deficiências nutricionais e hematológicas:

As carências de ferro, de vitamina B12 e de ácido fólico podem estar implicadas na génese das úlceras orais. Existem também certas hemopatias que podem igualmente manifestar-se sob a forma de úlceras orais, como a neutropenia cíclica ou certos linfomas (Kokturk, 2012).

Outras doenças auto-imunes sistémicas:

- Lúpus eritematoso sistémico (LES): Existem manifestações orais no LES, em particular úlceras que são frequentemente indolores, de aspeto irregular ou em forma de fenda, aparecendo frequentemente no palato duro (Zucchi et al., 2023).
- Síndrome de Sweet: trata-se de uma dermatose neutrofílica caracterizada por manchas cutâneas eritematosas, como pápulas, pústulas, nódulos ou placas, associadas a febre, neutrófila e úlceras orais. Em caso de presença de lesões orais do tipo DB para além de lesões cutâneas do tipo sweet, o médico deve concentrar-se mais na DB. No exame histopatológico, a presença de vasculite pode confirmar o diagnóstico de DB (Orfaly et al., 2023).
- Síndrome de Reiter (artrite reactiva): As principais manifestações são mucocutâneas e podem incluir erosões superficiais e indolores da mucosa oral (Cheeti et al., 2023).
- (Elmahi & Mernissi, 2018). Sarcoidose: O envolvimento oral na sarcoidose é muito menos comum, mas em alguns casos é a primeira ou única manifestação da doença. Um exame histopatológico é essencial para distinguir entre a DB e a sarcoidose (Elmahi & Mernissi, 2018).

Síndromes auto-inflamatórias:

Síndrome PFAPA (Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis): esta síndrome inflamatória pediátrica caracteriza-se por episódios recorrentes de febre, úlceras na boca, faringite e adenopatia. Para fazer a distinção entre as duas, é necessário ter em conta, em primeiro lugar, a idade do doente; se o doente for adulto, o diagnóstico é mais provável de ser DB; a presença de outros sintomas sistémicos típicos da DB, como manifestações genitais ou oculares, também pode ser tida em conta (Tasher et al., 2006).

Outras causas:

Reações medicamentosas: Alguns medicamentos podem provocar lesões, nomeadamente úlceras na mucosa oral. A história do doente é, por isso, essencial.

3. Medicação para a doença de Behçet

O tratamento da doença depende de uma série de fatores, incluindo a sua gravidade e os órgãos afetados. Existe um aumento da morbilidade e da mortalidade na DB devido a lesões neurológicas e oculares, pelo que o objetivo do tratamento neste caso é evitar lesões neurológicas e oculares irreversíveis e estabilizar o crescimento das lesões mucocutâneas. Como mostra a figura 6, a estratégia terapêutica deve ser adaptada em função da gravidade da doença.

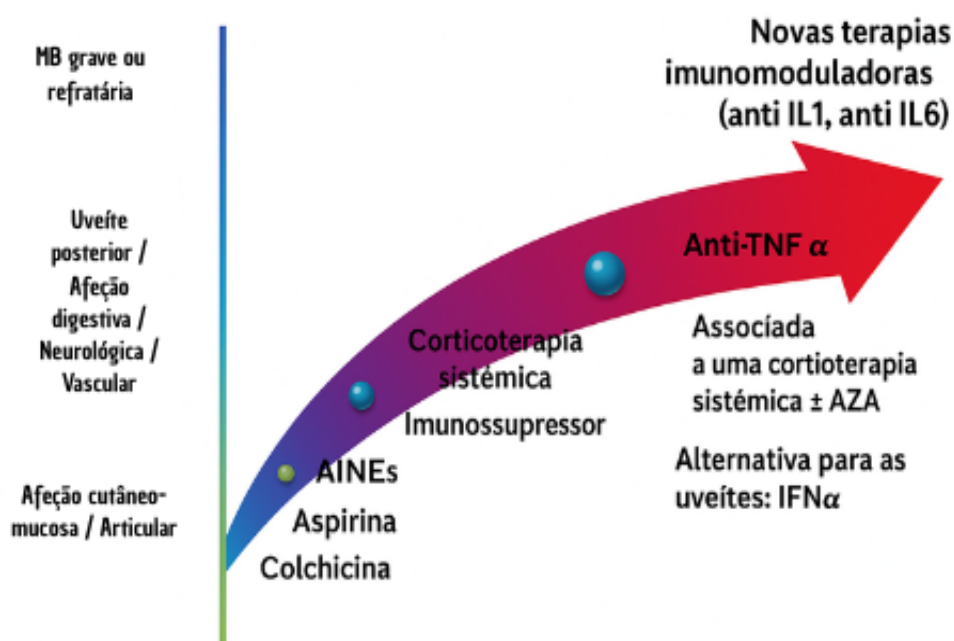


Figura 6 : Estratégia terapêutica graduada na doença de Behçet (obtidos por inteligência artificial)

A colchicina, os AINEs e os corticosteroides tópicos são frequentemente suficientes para tratar o envolvimento mucocutâneo e articular. No entanto, em certos casos, quando os sintomas são mais graves e podem colocar a vida em risco, pode ser adotada uma estratégia mais agressiva. Esta estratégia mais agressiva utiliza imunossupressores e corticosteroides para combater a uveíte posterior, a vasculite da retina, as lesões vasculares, neurológicas e gastrointestinais. Atualmente, têm sido estudados novos alvos terapêuticos, nomeadamente graças a uma melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos. Embora continuem a ser utilizados medicamentos imunossupressores, surgiram novos medicamentos biológicos que permitem interferir diretamente em determinadas vias patogénicas da DB. Nas formas mais graves da doença, estes novos imunomoduladores direcionados oferecem esperança e soluções eficazes para o doente (Comarmond et al., 2014).

3.1 Medicação adequada

3.1.1 Envolvimento mucocutâneo

As lesões mucocutâneas dos doentes podem causar graves problemas na sua qualidade de vida. As aftas orais ou genitais recorrentes, o eritema nodoso, as lesões papulopustulosas, a hiperatividade cutânea ou a pseudofoliculite podem preceder ou ocorrer ao longo do curso da doença e causar dor intensa ou mesmo perda de função (Alpsoy, Leccese, Emmi, et al., 2021). Na maioria dos casos, os sintomas podem ser tratados com corticosteróides tópicos, lidocaína gel ou colchicina. A colchicina continua a ser amplamente utilizada apesar da falta de evidência de benefício nestas lesões. No entanto, em certos casos graves ou refratários, podem ser utilizados fármacos antiTNF- α muito eficazes.

3.1.2 Lesões nas articulações

A colchicina é eficaz na redução da artralgia e do número de crises de artrite, mas nos casos mais graves ou refratários, podem ser utilizadas infiltrações locais, AINEs, corticóides em doses baixas, metotrexato, azatioprina e, em último recurso, anti-TNF α (Alpsoy, Leccese, Emmi, et al., 2021).

3.2.2 Perturbações gastrointestinais

O tratamento farmacológico da vertente gastrointestinal da doença depende sobretudo da sua gravidade, uma vez que não existem recomendações para o tratamento da vertente digestiva da DB. Nos casos mais ligeiros, a sulfassalazina e a mesazalina são utilizadas empiricamente, mas são eficazes contra o enterobehçet (Comarmond et al., 2014). Nos casos mais graves, pode recorrer-se à azatioprina, aos corticoides, ao metotrexato e mesmo ao anti-TNF α .

3.2.3 Lesões neurológicas

Como vimos, existem duas formas de envolvimento neurológico na doença de Behçet, uma forma parenquimatosa e uma forma não parenquimatosa. Na forma parenquimatosa, o tratamento de primeira linha é corticosteroide intravenosos em altas doses combinados com um imunossupressor, como a azatioprina (Alpsoy, Leccese, Emmi, et al., 2021). Nas formas parenquimatosas mais graves, a ciclofosfamida intravenosa ou o anti-TNF α podem ser usados em adição aos corticosteroides. Na tromboflebite cerebral (forma não parenquimatosa), recomenda-se o uso de corticosteroides e anti coagulação eficaz. Em caso de hipertensão intracraniana, pode ser efetuada uma punção lombar para evacuar o sangue.

3.2.4 Doença cardíaca

A lesão cardíaca ocorre de várias formas, embora seja relativamente raro na DB, incluindo pericardite, miocardite, endocardite, trombo intra cardial, fibrose endo-miocárdica, enfarte do miocárdio e aneurisma coronário. Os anticoagulantes orais, a colchicina e os imunossupressores podem ser utilizados para melhorar o prognóstico das manifestações cardíacas da doença (Comarmond et al., 2014).

3.2.5 Doença venosa

Nos casos em que existe trombose venosa profunda, ou seja, que afeta grandes vasos, pode ser utilizado um tratamento à base de corticosteroides, azatioprina ou ciclofosfamida. Devido à sua origem inflamatória, os corticosteroides e os imunossupressores são frequentemente combinados, uma vez que os imunossupressores também reduzem o número de tromboses venosas durante o curso da DB (Comarmond et al., 2014).

3.2.6 Lesões oculares

A lesão ocular é uma das complicações mais graves e incapacitantes da doença DB. Apesar do tratamento precoce da doença com corticosteroides e imunossupressores, 15-20% dos doentes evoluem para cegueira. A estratégia de tratamento do envolvimento ocular na DB deve não só tratar e suprimir a uveíte, mas também prevenir as complicações oculares. A uveíte posterior é a complicação mais grave e, ao mesmo tempo, a mais comum. Se não houver sinais de gravidade, o tratamento pode limitar-se a corticosteroides e azatioprina. Em caso de doença grave, pode ser acrescentado um tratamento com medicamentos anti-TNF α (Alibaz-Oner & Direskeneli, 2021).

3.2 Medicamentos utilizados

3.2.1 Imunossupressores

Os imunossupressores desempenham um papel central no tratamento das formas graves da doença de Behçet, especialmente quando há envolvimento ocular, neurológico, vascular ou gastrointestinal. Ao suprimir ou modular a resposta imunitária, estes medicamentos visam reduzir a inflamação sistémica e prevenir complicações irreversíveis. O quadro a seguir apresenta os principais imunossupressores utilizados na prática clínica, detalhando as suas formas de administração, indicações terapêuticas e efeitos adversos mais relevantes.

Tabela 2: Imunossupressores mais utilizados no tratamento da doença de Behçet

Substâncias activas	Formas	Formas	indicações	Efeitos secundários	Combinações de medicamentos
Ciclosporina A	5 - 10mg /kg/dia	Solução oral, cápsula ou infusão	uveíte	nefrotoxicidade	

Azathioprina	2,5mg/kg/dia	Comprimido ou pó para injeção intravenosa	Lesões oculares e neurológicas, cardíacas Gastrointestinais	Anemia, neutropenia Hepatite, pancreatite	Associação com um anti-TNF α nos casos mais graves.
Metotrexato	7,5 a 15mg/sem	Solução injetável ou comprimidos	Perturbações neurológicas, Oculares, digestivas	Hepatite, insuficiência renal	Associação com um anti-TNF α na doença de neurobehçet
Ciclofosfamida	600-700mg/m ² /mes	Comprimido ou Pó para injeção intravenosa	Doenças da pele, dos olhos e neurológicas, Vasculares	Infertilidade, cancro da bexiga, leucemia	Associação com corticosteróides em casos de aneurisma ou oclusão arterial

3.2.2 Corticosteroides

Quaisquer que sejam os sintomas da doença, os corticosteroides são a base do tratamento. São prescritos sob a forma de gel, spray, elixir bucal ou comprimidos. No entanto, existe um risco de dependência dos corticosteroides e de recaída quando o tratamento é interrompido.

São utilizados para doenças neurológicas, vasculares, articulares e oculares (Comarmond et al., 2014).

3.2.3 Transplante autólogo de células estaminais hematopoiéticas

O transplante autólogo começa com uma cirurgia mieloablativa para destruir as células imunitárias do doente, em particular os linfócitos envolvidos no processo auto-reativo da doença. Segue-se um transplante de células estaminais hematopoiéticas. Esta técnica é utilizada em casos muito graves da doença, nomeadamente quando está em causa o prognóstico vital do doente (Comarmond et al., 2014).

3.2.4 Tratamentos imunomoduladores

Como vimos anteriormente, as citocinas pró-inflamatórias e os linfócitos têm um papel muito importante na DB. Assim, as opções de tratamento imunomodulador podem ser uma opção interessante na DB. É importante, no entanto, distinguir os imunossuppressores dos

imunomoduladores, pois apesar de ambos influenciarem a resposta imunitária, atuam de formas diferentes. Os imunossuppressores inibem globalmente a resposta imunológica, sendo frequentemente utilizados nas formas graves da doença, como nas manifestações neurológicas ou oculares. Já os imunomoduladores atuam de forma mais específica, regulando certas vias ou células do sistema imunitário, permitindo assim uma ação mais direcionada com menos efeitos colaterais sistêmicos.

- Interferão- α (IFN α): Atualmente, a utilização de IFN α no tratamento de doenças oculares causadas por DB, em particular doenças graves, já mostrou a sua importância. A principal vantagem do IFN α em relação aos agentes anti-TNF α é o facto de uma grande parte dos doentes permanecer em remissão após a interrupção do tratamento. É geralmente administrado por via subcutânea. Apesar de continuar a ser o único tratamento que permite que os doentes permaneçam em remissão após a interrupção do tratamento, existem ainda efeitos secundários como sintomas gripais, febre, arrepios, dores de cabeça, astenia, artralgia e depressão.
- Anti-TNF α : Os agentes anti-TNF α tornaram-se uma opção terapêutica importante, particularmente nas formas graves e refratárias. Os agentes mais utilizados são o infliximab e o adalimumab, e têm como alvo o TNF α , uma citocina pró-inflamatória que se encontra anormalmente elevada nos doentes com DB.(Furuta et al., 2012) São utilizados sobretudo em manifestações graves ou sérias como a uveíte posterior, manifestações vasculares, neurológicas e gastrointestinais, nos casos em que os tratamentos convencionais não são suficientes. A vantagem dos anti-TNF α é o seu rápido início de ação, o que reduz a necessidade de corticosteroides. São também mais eficazes que os imunossuppressores, nomeadamente na redução das recidivas da uveíte (Zhou et al., 2022). No entanto, a persistência da eficácia a longo prazo é escassa.
- Anti-IL6: São utilizados três agentes principais:
 1. Anakinra, que é um antagonista do recetor IL1 e é eficaz na DB refratária.
 2. O canacinumab, que é um anticorpo monoclonal anti-IL-1 β que reduz rápida e eficazmente os sintomas(Caso et al., 2014).
 3. Depois, há o Gevokizumab, que é um anticorpo anti-IL-1 β humanizado que atua muito rapidamente na inflamação ocular.
- Terapias que visam os linfócitos:

1. Anti-CD20 : O rituximab é um anticorpo anti-CD20 que reduz os linfócitos B. É utilizado em lesões oculares graves e vasculite quando há resistência apesar do uso de corticóides e azatioprina.
2. Anti-CD52 : Alemtuzumab é um anticorpo que reduz o número de linfócitos T. Pode ser utilizado como complemento em alguns casos de doença de Behçet.(Comarmond et al., 2014)

3.3 Estratégias terapêuticas

Após a apresentação dos principais medicamentos utilizados no tratamento da doença de Behçet, é essencial compreender como estes são organizados em estratégias terapêuticas adaptadas à gravidade e ao tipo de manifestação clínica. O quadro a seguir resume as diferentes abordagens terapêuticas recomendadas conforme o envolvimento sistêmico da doença.

Tabela 3: Estratégias terapêuticas na doença de Behçet

	Perturbações oculares	Lesões vasculares arteriais e/ou venosas graves	Lesões do SNC	Tromboflebite cerebral	Envolvimento mucocutâneo (CM) ou articular (A)
1ª linha de terapia	Corticosteroide+ Anti-TNF α + Azathioprina+IFN α	Corticosteroide+ Azathioprina+ Cyclofosfamida Cirurgia vascular, se necessário	Corticosteroide+ Azathioprina+ Cyclofosfamida + Anti-TNF α	Corticosteroide	Colchicine+ Corticosteroide
Terapia de 2ª linha	Mudança de anti-TNF α	Anti-TNF α	Cyclofosfamida + Anti-TNF α		Métotrexato AINES Dapsone
Terapia de 3ª linha	Anti-IL6 Cyclofosfamida				Anti-TNF α

4) O papel do dentista na gestão de um doente com doença de Behçet no consultório.

Como sabemos, os dentistas desempenham um papel muito importante no tratamento de doentes com doença de Behçet, uma vez que as manifestações orais são frequentemente os primeiros sinais desta doença (De Moraes et al., 2023). O médico pode deparar-se com úlceras orais recorrentes e, por isso, considerar a DB no seu diagnóstico diferencial, especialmente quando estão presentes outros sintomas, como lesões cutâneas genitais ou oculares. Além disso, o dentista não só desempenha um papel na deteção precoce da doença como também pode atuar no alívio da dor e dos sintomas, melhorando a qualidade de vida do paciente (Tolentino et al., 2018). O diagnóstico deve ser efetuado com a ajuda de diferentes especialistas e, portanto, deve ser multidisciplinar. O último papel que o dentista deve desempenhar é o da prevenção e da higiene oral, uma vez que uma má higiene oral pode ter uma influência negativa na atividade da doença.

4.1 Anamnese e exame clínico

4.1.1 *Anamnese*

No momento da avaliação clínica, o dentista deve começar por realizar uma anamnese abrangente e meticulosa, visando recolher informações detalhadas sobre a história clínica do paciente (Mumcu, 2008). Durante a anamnese, será feita em primeiro lugar a história dentária do doente, como numa consulta convencional, e depois serão também questionados os sintomas gerais que podem sugerir uma doença sistémica (De Moraes et al., 2023). Deve, portanto, determinar a presença de úlceras orais recorrentes, mas também sinais como úlceras genitais, lesões oculares, doenças articulares, neurológicas ou vasculares. A presença destes sintomas ajudará o dentista a diagnosticar a DB. Se um doente apresentar apenas os sinais de estomatite aftosa recorrente (EAR), é aconselhável estar atento ao aparecimento de novos sintomas extra-orais, que podem indicar-nos a direção da DB (Patoni et al., 2018). Além disso, devem ser solicitados todos os tratamentos locais e sistémicos realizados pelo doente. Nesta secção, podemos também interessar-nos pela existência de úlceras bucais recorrentes na família.

4.1.2 *Exame intra-oral*

Depois de ter feito uma história detalhada do paciente, o exame intra-oral pode ser efectuado. O dentista deve, portanto, realizar um exame meticuloso de toda a cavidade oral. Deve verificar

a mucosa labial, jugal e lingual, o pavimento da boca, o palato duro e mole, as gengivas e a orofaringe (Tolentino et al., 2018). Deve ser dada atenção à natureza, morfologia, tamanho, número e localização das lesões.

As úlceras orais são descritas como redondas ou ovais, bem definidas, com uma auréola eritematosa e um fundo necrótico amarelado ou acinzentado (Vaillant & Samimi, 2016).

Também é importante observar a sua localização, se são isoladas ou múltiplas. A presença de várias aftas em áreas diferentes ao mesmo tempo pode ser mais sugestiva de DB do que aftas isoladas. Também é importante verificar se as úlceras são bipolares, ou seja, tanto orais como genitais, o que é típico da DB. No momento da exame é também necessário verificar o estado do periodonto, se existe gengivite ou mesmo periodontite, porque, de facto, nos doentes afetados pela DB, a higiene oral prévia é frequentemente observada devido à dor causada pelas ulcerações (De Moraes et al., 2023).

4.1.3 Exame extra-oral

Um exame extra-oral pode ser efetuado pelo dentista, embora este deva concentrar-se mais nas úlceras orais. Pode revelar sinais clínicos adicionais que são importantes para o diagnóstico. Assim, o dentista deve estar atento a lesões cutâneas na face, como lesões papulares, pústulas ou mesmo eritema nodoso (Vaillant & Samimi, 2016). No olho, também pode haver sinais de inflamação, como vermelhidão, fotossensibilidade ou mesmo conjuntivite de repetição. Neste caso, é importante falar com o seu médico de família ou oftalmologista (Tolentino et al., 2018).

4.1.4 Questionário

Quando o médico dentista é informado pelo paciente da presença de uma ulceração na boca, deve efetuar um interrogatório, questionando o paciente sobre

- A forma das úlceras orais: Pode descrever-me as suas úlceras orais? É muito importante determinar a forma e o tamanho das lesões.
- Primeiro aparecimento e frequência: Quando é que apareceram pela primeira vez? Com que frequência se repetem? É importante determinar a recorrência e a idade das lesões (De Moraes et al., 2023).
- Localização: Onde é que as úlceras estão normalmente localizadas na boca? Também as tem noutros locais, por exemplo na área genital? A localização é muito importante no diagnóstico da DB.

- Quantidade: Quantas aftas tem ao mesmo tempo? O número de aftas ao mesmo tempo ajudará a orientar o diagnóstico.
- Dor: Qual a intensidade da dor? Quanto tempo demora a sarar? Esta informação mostra até que ponto os sintomas afetam a qualidade de vida do doente.
- Fatores desencadeantes: Já reparou que certos fatores parecem desencadear ou agravar a ulceração, como o stress ou certos alimentos? Sabe-se que o stress, por exemplo, desempenha um papel importante na DB (Shenavandeh et al., 2020).
- Sintomas sistémicos: Tem outros problemas de saúde, como erupções cutâneas, problemas oculares ou problemas digestivos? A presença de todos estes sintomas, geralmente associados à DB, ajuda a confirmar o diagnóstico (Saccucci et al., 2018).
- Tratamentos: Que tratamentos já experimentou para a ulceração? E foram eficazes? É importante ter um historial dos tratamentos do doente e saber até que ponto foram eficazes, de forma a adaptar melhor o tratamento (Tolentino et al., 2018).
- Higiene dentária: Com que frequência escova os dentes? Quando foi a sua última consulta no dentista? A higiene dentária do doente pode afetar as úlceras orais (M et al., 2018).

4.2 A relação entre o periodonto e a doença de Behçet

A gengivite caracteriza-se por uma inflamação generalizada da gengiva e hemorragia, mas, ao contrário da periodontite, sem a presença de perda de inserção ou perda óssea radiográfica (Morikawa et al., 2018).

A periodontite é uma inflamação do periodonto acompanhada de migração apical da junção epitelial com perda de tecido ósseo alveolar e de tecido de suporte do dente. Atualmente, é muito importante manter um periodonto saudável porque a periodontite é uma das principais causas de perda de dentes (Dhingra & Vandana, 2011).

Pensa-se agora que existe uma possível associação entre a DB e a doença periodontal porque partilham fatores de risco genéticos e ambientais comuns e também uma resposta imunológica semelhante. A inflamação crónica que está presente na periodontite pode ter consequências sistémicas e esta inflamação sistémica poderia explicar a relação entre a DB e a periodontite, uma vez que envolvem os mesmos sistemas imunitários e respostas inflamatórias (Orduyilmaz et al., 2024).

4.2.1 Prevalência de doença periodontal em pacientes com DB

Vários estudos sugerem uma relação entre a doença de Behçet e a saúde oral comprometida, como a doença periodontal (Karacayli et al., 2009). Um estudo inicial mostrou que a doença periodontal era mais prevalente em doentes com doença de Behçet do que em controlos saudáveis. Além disso, outro estudo salientou o facto de a gravidade da doença periodontal estar ligada à condição oral, que está alterada na doença de Behçet (Morikawa et al., 2018). No entanto, não houve diferença significativa no índice de placa entre pacientes doentes e saudáveis. A profundidade de sondagem em pacientes com doença de Behçet permanece mais ou menos a mesma que em pacientes saudáveis. Assim, é possível considerar que os fatores locais associados à periodontite, como o biofilme bacteriano ou a higiene oral deficiente, podem ser tão predominantes que acabam por ocultar ou dificultar a perceção das alterações clínicas provocadas pelos efeitos sistémicos da doença de Behçet (Orduyilmaz et al., 2024).

4.2.2 Efeitos das úlceras orais no periodonto

Como já foi referido anteriormente, as úlceras orais recorrentes podem reduzir a qualidade de vida do doente, nomeadamente ao nível da escovagem dos dentes, que se torna mais dolorosa, podendo assim levar a uma diminuição da higiene oral (Orduyilmaz et al., 2024).

A acumulação de placa bacteriana causada por esta falta de higiene pode levar a cáries e à deterioração do tecido periodontal. Além disso, é importante assegurar um bom controlo do periodonto nos doentes com DB, de forma a evitar o aparecimento de novos fatores infecciosos desencadeadores da doença (Morikawa et al., 2018).

4.2.3 Papel das citocinas e do óxido nítrico

Alguns estudos demonstraram uma resposta inflamatória alterada na cavidade oral em doentes com DB. Num estudo, os níveis de citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e a interleucina-1 β (IL-1 β) foram medidos no fluido gengival. Neste estudo, foi relatado, um aumento das citocinas pró-inflamatórias em doentes com DB e níveis de óxido nítrico que variam muito entre os doentes, dependendo da doença periodontal e dos danos vasculares. Por conseguinte, uma imunidade inata deficiente e a doença periodontal podem criar um ambiente propício à acumulação de citocinas. Além disso, uma diminuição do óxido nítrico em doentes com doença de Behçet não é desprovida de consequências, uma vez que este

desempenha um papel antimicrobiano e um papel importante na resposta imunitária da cavidade oral. Uma diminuição do óxido nítrico poderia, portanto, levar a uma maior suscetibilidade à doença periodontal (Orduyilmaz et al., 2024).

4.2.4 Impacto dos medicamentos no periodonto

Os medicamentos normalmente utilizados para tratar a doença de Behçet são imunossupressores, que podem modificar o mecanismo imuno-inflamatório.

A colchicina é um medicamento que pode ser usado no tratamento da doença de Behçet, mas um estudo não mostrou um impacto significativo na doença periodontal e na inflamação gengival em geral. No entanto, de acordo com outros estudos outros autores observaram que pacientes em tratamento com colchicina apresentavam uma profundidade de sondagem periodontal mais acentuada, o que pode indicar uma possível correlação com alterações inflamatórias ou estruturais a nível periodontal(Orduyilmaz et al., 2024).

4.2.5 Microbioma oral

Como sabemos, o microbioma oral pode desempenhar um papel muito importante na patogénese da DB, tal como o streptococcus sanguinis. Além disso, pensa-se que o microbioma oral é relativamente diferente em pessoas com DB. Por conseguinte, pode dizer-se que um bom tratamento periodontal por parte do dentista pode desempenhar um papel importante na prevenção da doença, controlando o microbioma oral através da destartarização e da motivação para uma boa higiene oral(Morikawa et al., 2018).

4.3 Precauções a tomar no consultório dentário

Dado que as úlceras orais são as manifestações primárias da doença de Behçet, o dentista terá um papel crucial na gestão e tratamento da doença, mas é necessário tomar uma série de precauções específicas na cirurgia dentária para este tipo de doentes.

4.3.1 Precauções de anestesia

Quando se utiliza um anestésico durante um tratamento dentário, devem ser tomadas precauções, uma vez que existe um risco de desencadeamento e de crises associadas à injeção. Por conseguinte, há que ter cuidado ao injetar o anestésico, de modo a evitar qualquer trauma excessivo que possa favorecer o desenvolvimento de úlceras orais (Bagheri & Mansour, 2018). Além disso, os pacientes com behcet podem estar sob terapêutica anticoagulante ou antiplaquetária, o que aumenta o risco de hemorragia.

4.3.2 Precauções durante uma extração dentária

A extração dentária em doentes com doença de Behçet requer uma atenção muito especial devido à natureza inflamatória e multi-sistémica da doença (De Moraes et al., 2023). (Bagheri & Mansour, 2018). (Vaillant & Samimi, 2016). (Bagheri & Mansour, 2018). (Mumcu & Fortune, 2021). (Mumcu & Fortune, 2021). O momento da cirurgia é muito importante, sendo preferível realizar a extração durante um período de remissão da doença ou de baixa atividade (Mumcu & Fortune, 2021). É preferível adiar a cirurgia se a doença estiver numa fase ativa ou se existirem numerosas úlceras orais, uma vez que a doença ativa pode exacerbar os sintomas da DB ou aumentar o risco de complicações pós-operatórias (Mumcu & Fortune, 2021). Antes do tratamento, é importante que todas as infeções dentárias e periodontais sejam tratadas ou controladas, a fim de reduzir o risco de desenvolver DB (De Moraes et al., 2023). Além disso, a eliminação de focos infecciosos dentários e periodontais pode ajudar a reduzir a recorrência de úlceras (Mumcu, 2008). É também importante reforçar a higiene oral do doente antes e depois da extração para evitar inflamação excessiva e permitir uma melhor cicatrização. (Mumcu et al., 2004) Em alguns casos, pode ser útil discutir com o médico assistente uma adaptação do tratamento sistémico, como um aumento temporário da dose de corticosteroides antes do procedimento cirúrgico para evitar um possível surto pós-operatório (Bagheri & Mansour, 2018). Durante a cirurgia, é importante optar por uma técnica de extração suave que minimize o trauma tecidual, evitando assim o risco de complicações. É importante manusear os tecidos moles com cuidado para evitar lesões da mucosa que possam desencadear úlceras (Vaillant & Samimi, 2016). Após a cirurgia, deve ser efetuada uma monitorização pós-operatória rigorosa, nomeadamente para controlar a dor, monitorizar a cicatrização e detetar quaisquer sinais de recrudescimento da doença de Behçet, como novas úlceras (Desai et al., 2021). Embora raro, existe um risco de trombose venosa em doentes com DB pós-extração, pelo que é importante estar atento a quaisquer sinais de trombose nestes doentes (Bagheri & Mansour, 2018).

4.3.3 Precauções psicológicas

Como dentista, é importante estar atento ao estado psicológico do paciente quando este chega ao consultório. A dor associada às lesões orais pode ter um impacto considerável no estado psicológico do doente. Esta dor crónica pode levar à frustração, ansiedade e redução da qualidade de vida (Liang, 2012). Além disso, os problemas orais nestes doentes podem criar desconforto durante as refeições, o que pode ser uma fonte de stress e constrangimento para o doente. A presença de uma úlcera pode dificultar a alimentação ou mesmo interromper uma refeição, o que pode tornar o doente irritável (Babu et al., 2016). Finalmente, o doente pode sentir-se embaraçado e tenso devido aos seus problemas dentários. O aparecimento de problemas dentários ou o simples facto de estar consciente dos seus problemas orais pode também afetar a sua autoestima e reduzir a interação social. Quando o doente chega ao consultório, o dentista deve reconhecer os sinais de ansiedade do doente e adaptar a sua atitude em conformidade, usando, por exemplo, um tom de voz calmo e tranquilizador. O dentista deve também explicar claramente os procedimentos com antecedência e tranquilizar o doente sobre o controlo da dor. Assim, o dentista deve ser um profissional com empatia, que comunica eficazmente com o objetivo de criar uma relação de confiança com o seu paciente, minimizando assim o risco de ansiedade (Amaíz Flores et al., 2016).

4.4 Tratamentos

4.4.1 Tratamento local das úlceras bucais

A estratégia terapêutica do médico dentista é importante no tratamento das úlceras da boca e das úlceras em doentes com DB, em particular com uma abordagem tópica que visa aliviar a dor, promover a cicatrização e prevenir a recorrência (Tolentino et al., 2018). Para o tratamento local das úlceras da boca, podem ser considerados vários tratamentos:

- Anestésicos locais: as preparações tópicas de anestésicos locais podem ser utilizadas para aliviar a dor das aftas (Tolentino et al., 2018). O gel tópico de lidocaína a 2% pode ser utilizado especificamente para o alívio da dor de pequenas aftas (Vaillant & Samimi, 2016). No entanto, continua a ser uma solução de curto prazo, pelo que requer uma utilização repetida. Existem também outros agentes para além da lidocaína tópica, como a benzocaína ou a tetracaína (Soylu Özler et al., 2014).

- **Sucralfato:** O sucralfato pode também ser utilizado sob a forma de uma suspensão de 5 ml para bochechos, quatro vezes por dia, durante 1 a 2 minutos, durante uma semana. O sucralfato atuará como uma barreira protetora na superfície da úlcera. Reduzirá igualmente o tempo de cicatrização da úlcera. Além disso, um estudo comparou a eficácia do sucralfato e da clorexidina no controlo da dor em casos de úlcera e os resultados indicam níveis de dor significativamente mais baixos nos doentes que utilizam sucralfato (Soylu Özler et al., 2014).
- **Clorexidina:** Os colutórios de clorexidina também podem ser utilizados no tratamento de úlceras orais para reduzir a dor e encurtar o tempo de cicatrização da úlcera, embora seja menos eficaz do que o sucralfato (Vaillant & Samimi, 2016).
- **Gel de ácido hialurónico:** A utilização de um gel de ácido hialurónico a 0,2% duas vezes por dia durante quinze dias em doentes com DB pode ser considerada um tratamento fiável e eficaz para as úlceras da boca. A sua utilização reduziria o tamanho, o número e a inflamação das úlceras orais (Lee et al., 2008).

4.4.2 Tratamento cirúrgico

- **Cauterização com nitrato de prata:** A cauterização química das úlceras bucais com nitrato de prata pode ser uma solução (Soylu Özler et al., 2014). Um estudo comparou a eficácia deste tratamento com um placebo e determinou a eficácia da cauterização com nitrato de prata na redução da dor associada às úlceras orais, reduzindo simultaneamente o tempo de cicatrização da úlcera. A cauterização aprofunda a úlcera e destrói as terminações nervosas, resultando numa redução rápida e duradoura da dor (Soylu Özler, 2014).
- (Vaillant & Samimi, 2016). **Cauterização por laser:** A cauterização por laser pode ser utilizada para tratar a dor associada às úlceras orais, nomeadamente os lasers de baixo nível ou de CO₂ (Vaillant & Samimi, 2016). Além disso, segundo um estudo, este tipo de tratamento poderia igualmente favorecer a regeneração dos tecidos, a microcirculação e a neovascularização dos tecidos. Estudos determinaram que a utilização deste tipo de tratamento é eficaz nas úlceras aftosas ligadas à doença de Behçet (Babu et al., 2016).

4.4.3 Precauções relativas aos medicamentos

É crucial que o dentista preste atenção às considerações farmacológicas específicas dos doentes com doença de Behçet.

Imunossupressores e anti-inflamatórios: Muitos doentes com DB tomam imunossupressores ou anti-inflamatórios para reduzir os sintomas e prevenir lesões orgânicas (Tolentino et al., 2018), pelo que é importante que o dentista esteja ciente dos riscos associados a este tipo de medicamentos, nomeadamente ao nível do sistema imunitário, que pode aumentar o risco de infeção ou alterar a cicatrização após o tratamento dentário.

(Bagheri & Mansour, 2018).

Anticoagulantes: A utilização de anticoagulantes em doentes com doença de Behçet não é sistemática, mas ajuda a evitar o risco de trombose no DB (Bagheri & Mansour, 2018). Se o doente estiver a tomar anticoagulantes neste caso, devem ser tomadas precauções especiais durante procedimentos invasivos como a extração de dentes.

(Vaillant & Samimi, 2016).

4.5 Abordagem multidisciplinar

(Canpolat & Yurtsever, 2011). O diagnóstico e o tratamento da doença de Behçet requerem uma abordagem multidisciplinar devido à sua natureza sistémica. Quando o dentista observa lesões que suspeita estarem relacionadas com a doença de Behçet, deve encaminhar o doente para um especialista, como um dermatologista ou um reumatologista. O dentista deve pedir ao paciente os contactos do seu médico de família e dos outros especialistas que acompanham o caso do paciente, a fim de assegurar uma colaboração estreita entre os vários especialistas de saúde e otimizar o tratamento. Outras especialidades médicas podem também desempenhar um papel importante, como os oftalmologistas, os neurologistas e os gastroenterologistas. O aspeto psicológico da doença do doente, com o seu impacto na qualidade de vida, não deve ser descurado, e o psicólogo pode desempenhar um papel na gestão emocional e psicológica da doença (Canpolat & Yurtsever, 2011).

III) Conclusão

Na tentativa de contribuir para o esclarecimento de adaptações ao tratamento dentário em pacientes com doença de Behçet. Sendo esta doença uma patologia sistêmica complexa que apresenta inúmeros sintomas como úlceras orais, lesões cutâneas, manifestações oculares, vasculares e até neurológicas explorou-se, neste trabalho, os vários impactos da DB na saúde oral, em particular as úlceras orais, que são um dos sinais clínicos mais característicos da doença, e também o papel e os desafios terapêuticos enfrentados pelo médico dentista quando lida com este tipo de paciente.

As úlceras orais na DB não são apenas manifestações benignas da doença, são problemas reais para os doentes que podem afetar profundamente a sua qualidade de vida. Podem causar dor, dificuldades na alimentação ou na comunicação. Este tipo de úlcera é geralmente resistente e recorrente, o que torna o seu tratamento complexo, tornando ainda mais importante a necessidade de um trabalho interdisciplinar entre diferentes especialistas de saúde.

Como já demonstrámos, as lesões orais causadas pela DB não se limitam às úlceras orais, mas incluem também um risco acrescido de doença periodontal e de cicatrização prejudicada. Para evitar este tipo de lesões, é importante ter um bom acompanhamento por parte do dentista. O dentista deve, portanto, adaptar os tratamentos dentários, por exemplo, durante a extração de dentes ou os cuidados periodontais, para evitar quaisquer problemas. O papel do dentista é, portanto, essencial não só na deteção precoce da doença, mas também na sua capacidade de se adaptar ao doente para evitar qualquer exacerbação da doença.

Para além disso, novos avanços genéticos, como a identificação do gene HLA-B51 na suscetibilidade da doença, podem abrir caminho a novos tratamentos e a um melhor acompanhamento dos doentes.

O médico dentista deve, por conseguinte, estar sempre atento aos primeiros sinais da doença e trabalhar em sinergia com outros médicos especialistas para o bem-estar do paciente.

Como reflexão final, é urgente promover uma maior formação dos profissionais de saúde oral sobre doenças autoimunes raras como a DB, integrando esse conhecimento na prática clínica diária.

Recomenda-se que as instituições de ensino e os conselhos profissionais desenvolvam protocolos claros para o atendimento destes pacientes, baseados nas evidências mais recentes. Além disso, seria relevante incentivar mais investigação sobre os efeitos de tratamentos dentários invasivos em pacientes com DB.

Bibliografia

Alibaz-Oner, F., & Direskeneli, H. (2021). Advances in the treatment of Behçet's disease. *Current Rheumatology Reports*, 23(6), 47. <https://doi.org/10.1007/S11926-021-01011-Z>

Alpsoy, E., Leccese, P., Emmi, G., & Ohno, S. (2021). Treatment of Behçet's disease: An algorithmic multidisciplinary approach. *Frontiers in Medicine*, 8. <https://doi.org/10.3389/FMED.2021.624795>

Alpsoy, E., Leccese, P., & Ergun, T. (2021). Editorial: Behçet's disease: Epidemiology, etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *Frontiers in Medicine*, 8. <https://doi.org/10.3389/FMED.2021.794874>

Amaíz Flores, A. J., Flores, M. Á., Amaíz Flores, A. J., & Flores, M. Á. (2016). Abordaje de la ansiedad del paciente adulto en la consulta odontológica: propuesta interdisciplinaria. *Odontología Vital*, 24, 21–28. http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1659-07752016000100021&lng=en&nrm=iso&tlng=es

Assar, S., Sadeghi, B., Davatchi, F., Zahra Ghodsi, S., Nadji, A., Shahram, F., Ashofte, F., Larimi, S. R., & Sadeghi, M. (2017). The association of pathergy reaction and active clinical presentations of Behçet's disease. *Reumatologia*, 55(2), 79–83. <https://doi.org/10.5114/REUM.2017.67602>

Babu, D. B. G., Chavva, S., Waghay, S., Allam, N. S. J., & Kondaiah, M. (2016). Low level laser therapy to reduce recurrent oral ulcers in Behçet's disease. *Case Reports in Dentistry*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/4283986>

Bagheri, A., & Mansour, M. (2018). Jugular vein thrombosis after dental extraction, from Lemierre's syndrome to Behçet's disease. *Tanaffos*, 17(4), 291. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6534801/>

Canpolat, Ö., & Yurtsever, S. (2011). The quality of life in patients with Behçet's disease. *Asian Nursing Research*, 5(4), 229–235. <https://doi.org/10.1016/J.ANR.2011.12.003>

Caruso, P., & Moretti, R. (2018). Focus on neuro-Behçet's disease: A review. *Neurology India*, 66(6), 1619–1628. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.246252>

Caso, F., Costa, L., Rigante, D., Lucherini, O. M., Caso, P., Bascherini, V., Frediani, B., Cimaz, R., Marrani, E., Nieves-Martín, L., Atteno, M., Raffaele, C. G. L., Tarantino, G., Galeazzi, M., Punzi, L., & Cantarini, L. (2014). Biological treatments in Behçet's disease: Beyond anti-TNF therapy. *Mediators of Inflammation*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/107421>

Cheeti, A., Chakraborty, R. K., & Ramphul, K. (2023). Reactive arthritis. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499831/>

Comarmond, C., Wechsler, B., Cacoub, P., & Saadoun, D. (2014). Treatment of Behçet's disease. *La Revue de Medecine Interne*, 35(2), 126–138. <https://doi.org/10.1016/J.REVMED.2013.12.003>

Davatchi, F. (2012). Diagnosis/classification criteria for Behcet's disease. *Pathology Research International*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/607921>

Davatchi, F., Assaad-Khalil, S., Calamia, K. T., Crook, J. E., Sadeghi-Abdollahi, B., Schirmer, M., Tzellos, T., Zouboulis, C. C., Akhlagi, M., Al-Dalaan, A., Alekberova, Z. S., Ali, A. A., Altenburg, A., Arromdee, E., Baltaci, M., Bastos, M., Benamour, S., Ben Ghorbel, I., Boyvat, A., ... Ziaei, N. (2014). The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 28(3), 338–347. <https://doi.org/10.1111/JDV.12107>

De Moraes, T., Souza, S., Rosas Couto Costa, M., Lomba, T., Julião, D., Moreira, M. M., Ferreira De Souza, M., Alves De Brito Júnior, A., Borges, J., Dantas, L., Santos, J. Dos, & Néri, V. (2023). Manifestações bucais primárias da síndrome de Behçet: uma revisão

integrativa. Revista Formadores, 20(Suplementar), e2002–e2002.

<https://doi.org/10.25194/RF.V20ISUPLEMENTAR.2002>

de Vargas, R. M., da Cruz, M. L. N., Giarllarielli, M. P. H., Sano, B. M., da Silva, G. I., Zoccal, K. F., & Tefê-Silva, C. (2021). Vascular involvement in Behçet's disease: the immunopathological process. *Jornal Vascular Brasileiro*, 20, e20200170.

<https://doi.org/10.1590/1677-5449.200170>

Demirelli, S., Degirmenci, H., Inci, S., & Arisoy, A. (2015). Cardiac manifestations in Behçet's disease. *Intractable & Rare Diseases Research*, 4(2), 70–75.

<https://doi.org/10.5582/IRDR.2015.01007>

Desai, P., Aldoub, K., & Jawad, A. S. (2021). Multiple tooth extractions triggering Behçet's disease. *Rheumatology (Oxford, England)*, 60(3), E90–E91.

<https://doi.org/10.1093/RHEUMATOLOGY/KEAA479>

Dhingra, K., & Vandana, K. L. (2011). Indices for measuring periodontitis: a literature review. *International Dental Journal*, 61(2), 76–84. <https://doi.org/10.1111/J.1875-595X.2011.00018.X>

Elmahi, H., & Mernissi, F. Z. (2018). Sarcoidosis with oral involvement. *The Pan African Medical Journal*, 30. <https://doi.org/10.11604/PAMJ.2018.30.241.12010>

Emmi, G., Bettiol, A., Hatemi, G., & Prisco, D. (2024). Behçet's syndrome. *The Lancet*, 403(10431), 1093–1108. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02629-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02629-6)

Farouk, H., Zayed, H. S., & El-Chilali, K. (2016). Cardiac findings in patients with Behçet's disease: Facts and controversies. *Anatolian Journal of Cardiology*, 16(7), 529–533.

<https://doi.org/10.14744/ANATOLJCARDIOL.2016.7029>

Furuta, S., Chow, Y. W., Chaudhry, A. N., & Jayne, D. (2012). Switching of anti-TNF- α agents in Behçet's disease. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 30(SUPPL.72).

<https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=6219>

Gu, F., Huang, X., Huang, W., Zhao, M., Zheng, H., Wang, Y., & Chen, R. (2023). The role of miRNAs in Behçet's disease. *Frontiers in Immunology*, 14.

<https://doi.org/10.3389/FIMMU.2023.1249826>

Hafsi, W., & Badri, T. (2024). Erythema Multiforme. *StatPearls*.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470259/>

Hatemi, G., Seyahi, E., Fresko, I., Talarico, R., Uçar, D., & Hamuryudan, V. (2023). Behçet's syndrome: one year in review 2023. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 41(10), 1945–1954. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/7kdo9x>

Karacayli, U., Mumcu, G., Simsek, I., Pay, S., Kose, O., Erdem, H., et al. (2009). The close association between dental and periodontal treatments and oral ulcer course in Behçet's disease: a prospective clinical study. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 38(5), 410–415. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0714.2009.00765.X>

Kaymaz, S., Demiray, A., Karasu, U., Çobankara, V., & Tan, S. (2023). Expression levels and clinical values of miR-195, miR-424, miR-10b, miR-103a-3p, and miR-542-3p in vasculo-Behçet's disease. *Mediterranean Journal of Rheumatology*, 35(2), 255.

<https://doi.org/10.31138/MJR.030623.ELC>

Kiafar, M., Faezi, S. T., Kasaeian, A., Baghdadi, A., Kakaei, S., Mousavi, S. A., et al. (2021). Diagnosis of Behçet's disease: clinical characteristics, diagnostic criteria, and differential diagnoses. *BMC Rheumatology*, 5(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/S41927-020-00172-1/TABLES/5>

Kim, D., Nakamura, K., Kaneko, F., Alpsoy, E., & Bang, D. (2022). Mucocutaneous manifestations of Behçet's disease: Pathogenesis and management from perspectives of vasculitis. *Frontiers in Medicine*, 9, 987393. <https://doi.org/10.3389/FMED.2022.987393>

Kokturk, A. (2012). Clinical and pathological manifestations with differential diagnosis in Behçet's disease. *Pathology Research International*, 2012.

<https://doi.org/10.1155/2012/690390>

- Kucuksezer, U. C., Aktas Cetin, E., Esen, F., Tahrali, I., Akdeniz, N., Gelmez, M. Y., & Deniz, G. (2021). The role of natural killer cells in autoimmune diseases. *Frontiers in Immunology*, 12, 622306. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2021.622306>
- Kudsy, M., Khalayli, N., & Allahham, A. (2022). Behcet's disease: Diagnosed as isolated recurrent oral aphthae; a case report. *Annals of Medicine and Surgery*, 81. <https://doi.org/10.1016/J.AMSU.2022.104327>
- Leccese, P., & Alpsoy, E. (2019). Behçet's disease: An overview of etiopathogenesis. *Frontiers in Immunology*, 10(MAY), 1067. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2019.01067>
- Lee, J. H., Jung, J. Y., & Bang, D. (2008). The efficacy of topical 0.2% hyaluronic acid gel on recurrent oral ulcers: comparison between recurrent aphthous ulcers and the oral ulcers of Behçet's disease. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 22(5), 590–595. <https://doi.org/10.1111/J.1468-3083.2007.02564.X>
- Lemieux, A., & Joly, P. (2024). Pemphigus Vulgaris. *European Handbook of Dermatological Treatment*, 745–758. https://doi.org/10.1007/978-3-031-15130-9_69
- Liang, M. W. (2012). Oral aphthosis: Management gaps and recent advances. 41(10).
- Lopalco, G., Rigante, D., Venerito, V., Fabiani, C., Franceschini, R., Barone, M., et al. (2017). Update on the medical management of gastrointestinal Behçet's disease. *Mediators of Inflammation*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/1460491>
- Lötscher, F., Kerstens, F., Krusche, M., Ruffer, N., Kötter, I., & Turkstra, F. (2023). When it looks like Behçet's syndrome but is something else: differential diagnosis of Behçet's syndrome: a two-centre retrospective analysis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 62(11), 3654–3661. <https://doi.org/10.1093/RHEUMATOLOGY/KEAD101>
- M, İ., E, Ö., A, A., F, A.-Ö., N, İ., T, E., H, D., & G, M. (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>

Manfredini, M., Guida, S., Giovani, M., Lippolis, N., Spinass, E., Farnetani, F., et al. (2021). Recurrent aphthous stomatitis: Treatment and management. *Dermatology Practical & Conceptual*, 11(4), e2021099. <https://doi.org/10.5826/DPC.1104A99>

Morikawa, S., Ouchi, T., Asoda, S., Horie, N., Tsunoda, K., Kawana, H., & Nakagawa, T. (2018). Treatment of severe generalized chronic periodontitis in a patient with Behçet's disease: A case report. *The Journal of International Medical Research*, 46(5), 2037–2045. <https://doi.org/10.1177/0300060518762267>

Mumcu, G. (2008). Behçet's disease: A dentist's overview. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 26(4 SUPPL. 50). <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=3453>

Mumcu, G., Alibaz Öner, F., Ergun, T., & Direskeneli, 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>

Mumcu, G., & Fortune, F. (2021). Oral health and its aetiological role in Behçet's disease. *Frontiers in Medicine*, 8. <https://doi.org/10.3389/FMED.2021.613419>

Nukaly, H. Y., Halawani, I. R., Alghamdi, S. M. S., Alruwaili, A. G., Binhezaim, A., Alghamdi, R. A. A., et al. (2024). Oral lichen planus: A narrative review navigating etiologies, clinical manifestations, diagnostics, and therapeutic approaches. *Journal of Clinical Medicine*, 13(17), 5280. <https://doi.org/10.3390/JCM13175280>

Orduyilmaz, F., Ozmeric, N., Elgun, S., Gürbüz, S., Kucuk, H., Bitik, B., et al. (2024). Possible association between Behçet's disease and periodontal diseases. *BMC Oral Health*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/S12903-024-04749-X>

- Orfaly, V. E., Shakshouk, H., Heath, M., Hamilton, A., & Ortega-Loayza, A. G. (2023). Sweet syndrome: A review of published cases. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 239(4), 664–669. <https://doi.org/10.1159/000530519>
- Özdal, P. Ç. (2020). Behçet's uveitis: Current diagnostic and therapeutic approach. *Turkish Journal of Ophthalmology*, 50(3), 169–182. <https://doi.org/10.4274/TJO.GALENOS.2019.60308>
- Pamukcu, M., Duran, T. I., & Demirag, M. D. (2022). HLA-B51 impact on clinical symptoms in Behcet's disease. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP*, 32(7), 904–908. <https://doi.org/10.29271/JCPSP.2022.07.904>
- Patoni, N. A., Sitheeque, M. A. M., Sarsito, A. S., Soegyanto, A. I., & Wimardhani, Y. S. (2018). Role of dentists in the management of Behcet's disease: A case report. *Journal of Dentistry Indonesia*, 25(2), 125–129. <https://doi.org/10.14693/jdi.v25i2.1241>
- Rahman, S., & Daveluy, S. (2023). Pathergy test. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558909/>
- Saccucci, M., Di Carlo, G., Bossù, M., Giovarruscio, F., Salucci, A., & Polimeni, A. (2018a). Autoimmune diseases and their manifestations on oral cavity: Diagnosis and clinical management. *Journal of Immunology Research*, 2018, 6061825. <https://doi.org/10.1155/2018/6061825>
- Saccucci, M., Di Carlo, G., Bossù, M., Giovarruscio, F., Salucci, A., & Polimeni, A. (2018b). Autoimmune diseases and their manifestations on oral cavity: Diagnosis and clinical management. *Journal of Immunology Research*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/6061825>
- Sadeghi, A., Rostami, M., Amraei, G., Davatchi, F., Shahram, F., Moghaddam, A. K., et al. (2023). Clinical manifestations of Behçet's disease: A retrospective cross-sectional study. *Mediterranean Journal of Rheumatology*, 34(1), 53–60. <https://doi.org/10.31138/MJR.34.1.53>

Saleh, D., Yarrarapu, S. N. S., & Sharma, S. (2023). Herpes simplex type 1. StatPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482197/>

Scherrer, M. A. R., Rocha, V. B., & Garcia, L. C. (2017). Behçet's disease: Review with emphasis on dermatological aspects. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 92(4), 452–464. <https://doi.org/10.1590/ABD1806-4841.20177359>

Shaker, O. G., Abdelaleem, O. O., Fouad, N. A., Ahmed, N. A., Hussein, H. A., Ibrahim, E. G., et al. (2021). MiR-146a and miR-155 polymorphisms in Egyptian patients with Behçet's disease. *Archives of Medical Science : AMS*, 18(6), 1467. <https://doi.org/10.5114/AOMS/105349>

Shenavandeh, S., Asis, M., Eftekhari, M. H., Aflaki, E., Abdollahifard, G. R., Abnavi, M. A., & Ahmadi, A. (2020). The patients' beliefs regarding the role of food, mucosal trauma, menstruation, and psychological stress in the recurrence of Behçet's disease symptoms. *Journal of Medicine and Life*, 13(2), 164–169. <https://doi.org/10.25122/JML-2019-0153>

Skef, W., Hamilton, M. J., & Arayssi, T. (2015). Gastrointestinal Behçet's disease: A review. *World Journal of Gastroenterology*, 21(13), 3801–3812. <https://doi.org/10.3748/WJG.V21.I13.3801>

Soares, A. C., Pires, F. R., de Oliveira Quintanilha, N. R., Santos, L. R., Amin Dick, T. N., Dziedzic, A., et al. (2023). Oral lesions as the primary manifestations of Behçet's disease: The importance of interdisciplinary diagnostics - A case report. *Biomedicines*, 11(7). <https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES11071882>

Soylu Özler, G. (2014). Silver nitrate cauterization: A treatment option for aphthous stomatitis. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery : Official Publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 42(5). <https://doi.org/10.1016/J.JCMS.2013.10.006>

Soylu Özler, G., Okuyucu, Ş., & Akoğlu, E. (2014). The efficacy of sucralfate and chlorhexidine as an oral rinse in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Advances in Medicine*, 2014, 1–3. <https://doi.org/10.1155/2014/986203>

Tasher, D., Somekh, E., & Dalal, I. (2006). PFAPA syndrome: New clinical aspects disclosed. *Archives of Disease in Childhood*, 91(12), 981–984.
<https://doi.org/10.1136/ADC.2005.084731>

Tolentino, E. de S., Romanichen, I. M. M., Bessani, A., Nicácio, L. A., & Ferreira, G. Z. (2018). Manifestações bucais e considerações gerais da síndrome de Behçet: relato de caso. *Revista Da Faculdade de Odontologia - UPF*, 23(3), 322–328.
<https://doi.org/10.5335/RFO.V23I3.8543>

Tudor, M. E., Aboud, A. M. Al, Leslie, S. W., & Gossman, W. (2024). Syphilis. *European Handbook of Dermatological Treatment*, 973–982. https://doi.org/10.1007/978-3-031-15130-9_93

Turvey, S. E., & Broide, D. H. (2010). Innate immunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2 SUPPL. 2), S24–S32. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.07.016>

Vaillant, L., & Samimi, M. (2016). Aphtes et ulcérations buccales. *La Presse Médicale*, 45(2), 215–226. <https://doi.org/10.1016/J.LPM.2016.01.005>

Woo, M. Y., Yun, S. J., Cho, O., Kim, K., Lee, E. S., & Park, S. (2016). MicroRNAs differentially expressed in Behçet disease are involved in interleukin-6 production. *Journal of Inflammation (London, England)*, 13(1), 22. <https://doi.org/10.1186/S12950-016-0130-7>

Zeidan, M. J., Saadoun, D., Garrido, M., Klatzmann, D., Six, A., & Cacoub, P. (2016). Behçet's disease physiopathology: A contemporary review. *Auto-Immunity Highlights*, 7(1), 4. <https://doi.org/10.1007/S13317-016-0074-1>

Zhang, L., Wang, X., Liu, F., & Zhang, Z. (2021). Neuro-Behcet disease. *Archives of Medical Science : AMS*, 17(2), 569. <https://doi.org/10.5114/AOMS/132471>

Zhou, X., Shi, X., Ren, Y., Yan, T., & Ye, Q. (2022). Anti-tumour necrosis factor-alpha agent therapy, compared with conventional therapy, reduces the relapse of uveitis in patients with

behçet's disease: A systematic review of controlled trials. *Frontiers in Pharmacology*, 13.
<https://doi.org/10.3389/FPHAR.2022.912906>

Zucchi, D., Silvagni, E., Elefante, E., Signorini, V., Cardelli, C., Trentin, F., et al. (2023).
Systemic lupus erythematosus: one year in review 2023. *Clinical and Experimental
Rheumatology*,
41(5), 997–1008. <https://doi.org/10.55563/CLINEXPRHEUMATOL/4UC7E8>