

# **INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

### **A GESTÃO DO PACIENTE COM DOENÇA DE BEHÇET NA CONSULTA DE MEDICINA DENTÁRIA**

Trabalho submetido por

**Isabella Mae Fernandes**

Para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

setembro de 2025



# **INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

### **A GESTÃO DO PACIENTE COM DOENÇA DE BEHÇET NA CONSULTA DE MEDICINA DENTÁRIA**

Trabalho submetido por

**Isabella Mae Fernandes**

Para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por

**Prof.<sup>a</sup> Doutora Maria Alzira Cavacas**

setembro de 2025



## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de expressar a minha profunda gratidão a todos aqueles que, de diferentes formas, contribuíram para a realização desta tese.

À minha orientadora, agradeço por ter aceitado acompanhar-me nesta etapa tão importante da minha formação acadêmica. A sua disponibilidade constante, a orientação clara e o apoio prestado em todas as fases do trabalho foram fundamentais para a concretização deste projeto.

Ao Professor Doutor Eduardo Guerreiro, agradeço por toda a ajuda, pela sua generosidade e empatia constante.

Aos meus pais, deixo um agradecimento eterno por me terem proporcionado a oportunidade de sequer sonhar em escrever esta tese. Por todo o esforço, dedicação e amor incondicional, por terem feito sempre tudo ao seu alcance para me ver feliz e realizada, esta conquista é também vossa.

À minha parceira de box, agradeço a amizade, a paciência e a companhia ao longo destes anos. Obrigada por me teres acompanhado e apoiado em tantos momentos, mesmo quando a tua tolerância foi posta à prova.

Aos meus amigos e amigas, expresso a minha gratidão pelo apoio incondicional e pela força que me deram durante esta fase exigente da minha vida. A vossa presença foi essencial para que nunca desistisse.

Por fim, ao Alberto, agradeço de forma especial por me ter mostrado o verdadeiro significado de amor, determinação, dedicação e resiliência. O teu apoio e exemplo inspiraram-me a perseverar e a acreditar que tudo é possível com coragem e confiança.

A todos vós, o meu mais sincero obrigada.



## **RESUMO:**

A Doença de Behçet é uma patologia inflamatória, recorrente e multissistêmica, caracterizada por uma vasculite de causa desconhecida. As suas manifestações são variadas e incluem úlceras orais e genitais, bem como lesões cutâneas e oculares. Tem maior prevalência em regiões como o Mediterrâneo, Médio Oriente e Extremo Oriente, afetando sobretudo adultos entre os 20 e os 40 anos. Em geral, os homens apresentam quadros clínicos mais severos. Embora a sua etiologia permaneça incerta, admite-se uma interação entre predisposição genética e fatores ambientais.

As úlceras orais recorrentes são frequentemente a primeira manifestação da doença e ocorrem, pelo menos, três vezes num período de um ano para serem consideradas características. Estas lesões são dolorosas, com base amarelada e necrosada, podendo surgir isoladas ou múltiplas em diferentes áreas da cavidade oral. Normalmente são pequenas e cicatrizam em uma a duas semanas, sem deixar marcas.

O médico dentista desempenha um papel fundamental, não só no reconhecimento precoce da doença, mas também na gestão das manifestações orais. A presença destas lesões pode comprometer a higiene oral e originar outras complicações, sendo por isso essencial o acompanhamento regular por um profissional de medicina dentária.

O tratamento das manifestações orais inclui o uso de colutórios, corticoides, antibióticos e imunossuppressores, com o objetivo de aliviar a dor e controlar a inflamação. Assim, é fundamental que os médicos dentistas estejam preparados para reconhecer os sinais clínicos da Doença de Behçet e aplicar abordagens terapêuticas adequadas.

Esta revisão tem como objetivo explorar o impacto da Doença de Behçet na cavidade oral e identificar estratégias eficazes de abordagem clínica no contexto da medicina dentária.

**Palavras-chave:** Doença de Behçet; Manifestações orais; Saúde oral; Qualidade de vida



## **ABSTRACT:**

Behçet's Disease is a recurrent, inflammatory, and multisystemic condition characterized by vasculitis of unknown origin. Its clinical manifestations vary and may include oral and genital ulcers, as well as skin and ocular lesions. The disease has a higher prevalence in regions such as the Mediterranean, the Middle East, and the Far East, mainly affecting adults between the ages of 20 and 40. Generally, male patients present with more severe clinical forms. Although the exact cause remains unknown, it is believed that there is an interaction between genetic predisposition and environmental factors.

Recurrent oral ulcers are often the first clinical sign of the disease and are considered characteristic when they appear at least three times over a one-year period. These lesions are painful, with a yellowish necrotic base, and may occur as single or multiple ulcers in different areas of the oral cavity. Typically, they are small and heal within one to two weeks without scarring.

The dentist plays a crucial role, not only in the early recognition of the disease but also in the management of its oral manifestations. These lesions can compromise the patient's oral hygiene and lead to further complications, making regular dental follow-up essential.

Treatment of oral manifestations includes the use of mouthwashes, corticosteroids, antibiotics, and immunosuppressants, aiming to relieve pain and control inflammation. Therefore, it is vital for dental professionals to be prepared to identify the clinical signs of Behçet's Disease and to apply appropriate therapeutic strategies.

This review aims to explore the impact of Behçet's Disease in the oral cavity and to identify effective clinical approaches for its management in dental practice.

**Keywords:** Behçet's Disease; Oral manifestations; Oral health; Quality of life



## ÍNDICE:

I. INTRODUÇÃO:.....	13
II. DESENVOLVIMENTO.....	15
1. Doença de Behçet .....	15
1.1. Epidemiologia.....	15
1.2. Etiologia e fatores de risco .....	16
1.2.1. Relação entre a saúde oral e a etiologia da Doença de Behçet.....	16
1.3. Manifestações clínicas .....	19
1.3.1. Lesões mucocutâneas .....	19
1.3.1.1. Manifestações orais .....	19
1.3.1.2. Úlceras genitais.....	20
1.3.1.3. Manifestações cutâneas .....	20
1.3.2. Manifestações oculares.....	20
1.3.3. Manifestações vasculares .....	21
1.3.4. Manifestações articulares .....	21
1.3.5. Envolvimento neurológico .....	21
1.3.6. Manifestações gastrointestinais .....	21
1.3.7. Manifestações pulmonares .....	22
1.3.8. Alterações geniturinárias .....	22
1.3.9. Envolvimento linfático .....	22
1.4. Diagnóstico.....	22
1.5. Diagnóstico Diferencial.....	25
1.6. Tratamento.....	27
1.6.1. Tratamento das manifestações orais .....	27
1.6.2. Tratamento das restantes manifestações sistêmicas .....	30
1.7. Prognóstico .....	31

2. Qualidade de vida de um paciente com BD e as suas implicações na consulta de medicina dentária .....	34
3. Periodontite e Doença de Behçet.....	39
III. CONCLUSÃO.....	43
IV. BIBLIOGRAFIA:.....	47

## ÍNDICE:DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Mapa da distribuição geográfica da Doença de Behçet .....	15
---	----



## ÍNDICE DE TABELAS

**Tabela 1** - Critérios de diagnóstico/classificação da Doença de Behçet - International Study Group (1990) Adaptado da fonte Saadoun and Wechsler Orphanet Journal of Rare Diseases 2012,7:20 ..... 23

**Tabela 2** - Critérios de diagnóstico/classificação da Doença de Behçet - International criteria for Behcet's disease (ICBD) (2013) Adaptado da fonte Soares, A. C., et al. (2023). ..... 24



## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>DB</b>	Doença de Behçet
<b>DMFT</b>	Decayed, missing, filled teeth
<b>EULAR</b>	European League Against Rheumatism
<b>GOHAI</b>	General Oral Health Assessment Index
<b>ICBD</b>	International Criteria for Behçet's Disease
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	Interferão gama
<b>IgA</b>	Imunoglobulina A
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	Interleucina 1 beta
<b>IL-6</b>	Interleucina 6
<b>ISG</b>	International Study Group
<b>MMP</b>	Penfigoide de membranas mucosas
<b>OHIP-14</b>	Oral Health Impact Profile-14
<b>OUSS</b>	Oral Ulcer Severity Score
<b>PCR</b>	Reação em cadeia da polimerase
<b>QVRSO</b>	Qualidade de vida relacionada com saúde oral
<b>RAS</b>	Úlceras aftosas recorrentes
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Fator de necrose tumoral alfa



## **I. INTRODUÇÃO:**

A doença de Behçet (DB) é uma patologia inflamatória crónica e multissistémica, de etiologia ainda não totalmente esclarecida, que se manifesta por um vasto leque de sinais e sintomas sistémicos. Entre todas as manifestações clínicas, as úlceras orais recorrentes destacam-se por serem o sinal mais comum e, frequentemente, a primeira manifestação da doença, com impacto significativo na qualidade de vida dos doentes (Mumcu et al., 2021). Considerada uma vasculite de vasos variáveis, apresenta fases sucessivas de exacerbações e remissões (Mumcu et al., 2021).

A etiologia da doença permanece desconhecida embora haja evidência que suporta a interação entre fatores genéticos e ambientais. Tendo em conta a etiologia idiopática, existe uma maior dificuldade em diagnosticar a doença, sendo necessário fazer uma avaliação clínica completa (Koné-Paut 2016).

O papel do médico dentista adquire particular relevância, tanto na identificação precoce de sinais compatíveis com DB, como no controlo das manifestações orais e na promoção da saúde oral. A consulta de medicina dentária pode representar, em muitos casos, o primeiro ponto de contacto com o sistema de saúde, sendo uma oportunidade crucial para encaminhamento e diagnóstico atempado (Mumcu & Fortune, 2021).

O objetivo desta revisão narrativa é dar a conhecer de forma mais aprofundada a doença de Behçet, com especial foco nas suas manifestações orais, explorando os seus impactos na cavidade oral e identificando estratégias de atuação em medicina dentária que contribuam para um melhor acompanhamento clínico e, potencialmente, para o diagnóstico precoce da doença.

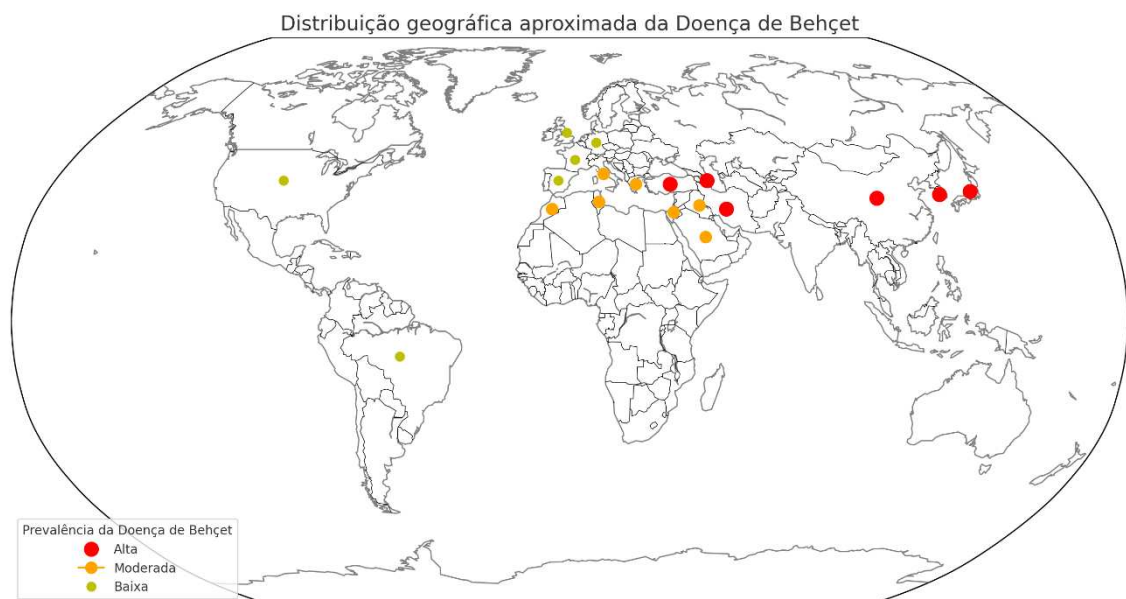


## II. DESENVOLVIMENTO

### 1. Doença de Behçet

#### 1.1. Epidemiologia

A doença de Behçet (BD) apresenta uma distribuição geográfica muito particular, sendo mais prevalente na região do Mediterrâneo, Médio Oriente e Oriente (Mumcu & Fortune 2021). Países como a Turquia, o Irão, a Coreia do Sul e o Japão registam as taxas mais elevadas da doença, com especial destaque para a Turquia, onde a prevalência atinge valores estimados de até 420 casos por 1.000.000 de habitantes. Em contraste, a DB é considerada rara na Europa e Estados Unidos da América, onde a prevalência é significativamente inferior, entre 0,12 e 7,5 casos por 100.000 habitantes (Soares et al., 2023).



**Figura 1** - Mapa da distribuição geográfica da Doença de Behçet (IA)

Sabe-se que afeta tanto homens como mulheres entre os 18 e 40 anos; no entanto, os pacientes do sexo masculino costumam ter efeitos mais severos da doença (Saadoun et al., 2012; Taylor et al., 2014). Foram registados alguns casos pediátricos com idades inferiores aos 16 anos em 4 a 26% dos casos (Koné-Paut 2016). O surgimento da doença de Behçet após os 55 anos de idade é uma ocorrência excepcional, o que exige um processo diagnóstico particularmente prudente (Saadoun et al., 2012).

## 1.2. Etiologia e fatores de risco

A etiologia da DB é idiopática, porém, estudos sugerem que envolve a interação entre fatores ambientais e genéticos (Soares et al., 2023). Alguns fatores ambientais incluem agentes infecciosos, desregulações do sistema imune (imunodeficiências ou imunossupressão), hábitos alimentares e alterações hormonais (Mumcu et al., 2020). Sabe-se que a maior parte dos fatores genéticos ainda são desconhecidos, no entanto existem fortes associações com o alelo HLA-B51 (Saadoun et al., 2012).

Estudos relatam que pacientes com predisposição genética para ter DB que emigraram para países com baixa incidência da doença, mantêm a propensão para a desenvolver, porém com manifestações clínicas mais leves; o que mostra a forte influência que os fatores ambientais têm no espectro de manifestação clínicas mais graves (Mumcu et al., 2021).

### 1.2.1. Relação entre a saúde oral e a etiologia da Doença de Behçet

Uma fraca saúde oral em doentes com DB tem sido relatada, com maior prevalência de cáries, doença periodontal, inflamação gengival, acumulação de placa bacteriana, bolsas periodontais e número de dentes extraídos em comparação com indivíduos saudáveis (Mumcu 2008). Um estudo realizado por Yay et al., (2019) verificou que os doentes com cárie dentária ou que tinham sido submetidos a extrações dentárias apresentavam um curso clínico mais grave da doença de Behçet. Verificou-se que o aumento da placa bacteriana está diretamente relacionado com a severidade das úlceras orais, sendo um fator de risco para os pacientes com DB (Mumcu 2008).

O papel dos *streptococcus* como um agente infeccioso está a ser investigado como possível fator patogénico da DB. A incidência elevada de cáries dentárias, amigdalites, agravamento da doença devido a tratamentos dentários e o efeito positivo da antibioterapia no tratamento dos sintomas são observações clínicas importantes que apontam para a relação entre os microrganismos *streptococcus* e a DB (Mumcu 2008).

Tendo em conta que as úlceras orais são por norma a manifestação mais característica da BD, pensa-se que a composição da mucosa oral e o microbioma da saliva são um possível fator que desencadeia os surtos das manifestações orais (Koné-Paut 2016).

No contexto da medicina dentária, destaca-se o papel dos microrganismos orais, em particular as espécies de *streptococcus* (como *streptococcus sanguinis* e *streptococcus mutans*), que têm sido implicadas na ativação da resposta imunitária anómala observada em doentes suscetíveis com DB. Estudos demonstram que estes doentes apresentam uma hipersensibilidade aumentada a antígenos dos *streptococcus*, resultando na produção exacerbada de citocinas inflamatórias como IL-6 e IFN- $\gamma$  que favorecem a formação e recorrência de úlceras orais (Mumcu 2008). Um estudo mostrou que os perfis de citocinas variam consoante a fase da doença, com maior expressão de mediadores pró-inflamatórios durante as fases ulcerativas e uma tendência para normalização durante a remissão, suportando a ideia de que a atividade global pode ser utilizada como indicador clínico indireto do estado inflamatório do doente (Novak, et al., 2021). Foram também identificados, através de PCR, a presença de ADN e HSP-65 derivados dos *streptococcus sanguinis* em lesões mucocutâneas de doentes com BD reforçando a hipótese de que os agentes microbianos locais contribuem para a perpetuação da resposta inflamatória. A colonização aumentada por *streptococcus mutans* também foi associada a uma maior frequência e gravidade das úlceras, sugerindo que a carga microbiana oral pode modular a atividade clínica da doença (Mumcu 2008).

Estudos recentes sobre o microbioma oral em doentes com DB mostraram diferenças significativas face a indivíduos saudáveis, sugerindo que existe um perfil bacteriano característico associado à patologia. Entre os achados mais consistentes, destaca-se como já anteriormente referido, o aumento de *streptococcus* e a diminuição de *veillonella* na cavidade oral. Esta alteração na composição bacteriana é relevante, pois as espécies de *streptococcus* estão associadas a processos de ativação imunitária e inflamação, enquanto *veillonella* desempenha um papel importante no equilíbrio da flora oral. A redução deste género, aliado ao aumento de *streptococcus* pode favorecer um ambiente pró-inflamatório que contribui para o desencadear e manutenção das úlceras orais típicas da DB (Ogunkolade et al., 2023).

Um estudo clínico prospetivo por Karacayli et al., (2009) foi realizado com o objetivo de investigar a interação entre a saúde oral e a doença de Behçet. Foram incluídos 29 doentes, submetidos a tratamentos dentários e periodontais, sem qualquer modificação das suas terapêuticas sistémicas em curso. A intervenção visou a eliminação de infeções orais crónicas, frequentemente associadas à manutenção da inflamação local. Os doentes foram acompanhados durante um período de seis meses após o tratamento, tendo sido

observados dois resultados principais. Em primeiro lugar, verificou-se a ativação das úlceras orais nos primeiros dois dias subsequentes ao procedimento dentário. Importa salientar que esta reativação se limitou ao ambiente oral, não se tendo registado sinais de agravamento sistémico da doença. Este resultado sugere que a manipulação dos tecidos orais e o trauma local inerente ao tratamento podem desencadear temporariamente o aparecimento de lesões ulcerativas. Por outro lado, no decorrer do acompanhamento, verificou-se uma diminuição significativa do número de úlceras orais relativamente ao período pré-tratamento. Este resultado indica que, apesar da ativação inicial, a remoção de focos infecciosos dentários e periodontais contribui de forma positiva para o controlo da doença oral a médio prazo, refletindo-se numa menor frequência e gravidade das manifestações ulcerativas. Em termos clínicos, este estudo evidencia a relevância do tratamento dentário na abordagem multidisciplinar da doença de Behçet. Embora possa precipitar episódios agudos de ulceração no curto prazo, a eliminação de infeções crónicas da cavidade oral demonstra ter um efeito benéfico sustentado, favorecendo o prognóstico global dos doentes (Karacayli et al., 2009).

Um estudo caso-controlo desenvolvido por Erdem et al (2013) avaliou de forma aprofundada a relação entre a saúde oral e a doença de Behçet, recorrendo à análise de parâmetros salivares e de indicadores clássicos de saúde dentária. O estudo incluiu quarenta doentes com doença ativa e quarenta indivíduos saudáveis, semelhantes em idade, género e estatuto socioeconómico. Cada participante foi submetido a uma avaliação clínica oral completa e recolha de saliva estimulada, de modo a determinar o fluxo salivar, o pH, a capacidade tampão e a colonização por *streptococcus mutans* e *lactobacillus*, além do cálculo do índice DMFT que quantifica o número de dentes cariados, perdidos e restaurados (Erdem et al., 2013).

Os resultados revelaram alterações significativas no grupo de doentes com Behçet. O pH salivar encontrava-se mais elevado em comparação com os controlos, resultado que poderá refletir modificações bioquímicas associadas ao processo inflamatório oral. O índice DMFT foi também substancialmente mais alto nos doentes, evidenciando maior prevalência de lesões cariosas e perdas dentárias, o que traduz um pior prognóstico da dentição natural. Paralelamente, observou-se uma colonização significativamente superior por *streptococcus mutans* e *lactobacillus* nos doentes, microrganismos reconhecidos pela sua implicação tanto na cárie dentária como na indução de respostas

inflamatórias exacerbadas na mucosa oral. Não foram encontradas diferenças estatisticamente relevantes relativamente ao fluxo salivar e à capacidade tampão, embora os autores tenham sugerido que as variações observadas poderão estar associadas à presença de úlceras orais ativas (Erdem et al., 2013).

### **1.3. Manifestações clínicas**

#### **1.3.1. Lesões mucocutâneas**

##### **1.3.1.1. Manifestações orais**

As úlceras orais são a manifestação mais frequente da doença, estando presentes em cerca de 98% dos casos, sendo, por isso, um critério diagnóstico essencial da doença (Saadoun et al., 2012). Em 47% a 86% dos casos, estas lesões representam o primeiro sintoma da BD, antes de qualquer outra manifestação local ou sistémica (Soares et al., 2023). Surgem habitualmente na mucosa bucal, como na língua, palato, mucosa jugal ou labial e podem persistir por um período alongado, mesmo quando as manifestações mais severas da doença já se encontram em remissão. São de natureza dolorosa, únicas ou múltiplas, e apresentam contornos bem definidos com um bordo elevado e eritematoso. Têm geralmente entre 1 a 3 cm de diâmetro e encontram-se cobertas por uma pseudomembrana amarelada (Saadoun et al., 2012). Estas manifestações aparecem em surtos em média 9,8 vezes por ano, sendo que as úlceras de menores dimensões têm uma duração média de 7 a 10 dias, podendo ir até 4 semanas em casos de úlceras maiores (Scherrer, et al. 2017). A cicatrização ocorre habitualmente em cerca de 10 dias, sem deixar cicatriz. Fatores como trauma local (incluindo escovagem dentária agressiva ou procedimentos dentários), stress ou consumo de determinados alimentos (ex. frutos secos) podem precipitar o seu aparecimento. Embora semelhantes às aftas orais recorrentes comuns, a frequência, número e tamanho das lesões devem motivar a investigação de outras manifestações da doença (Saadoun et al., 2012).

### **1.3.1.2. Úlceras genitais**

As lesões genitais ocorrem em cerca de 60 a 65% dos pacientes. Nos homens, localizam-se predominantemente no escroto e, menos frequentemente, no pénis ou uretra. Nas mulheres, surgem na vulva ou na vagina, podendo ser dolorosas ou indolores. Apresentam características morfológicas semelhantes às úlceras orais, mas tendem a ser mais profundas e de maior dimensão. A presença de cicatrizes é comum ( $\approx 50\%$  dos casos), o que pode ajudar no diagnóstico diferencial (Saadoun et al., 2012).

### **1.3.1.3. Manifestações cutâneas**

As alterações da pele incluem principalmente lesões do tipo pseudofoliculite e nódulos semelhantes ao eritema nodoso (Saadoun et al., 2012). A pseudofoliculite é a lesão cutânea mais frequente e surge nos membros inferiores e região púbica, mas pode ser vista em todo o corpo incluindo couro cabeludo e zonas palmares e plantares (Davatchi, et al., 2010). O eritema nodoso é a segunda manifestação cutânea mais frequente. É recorrente e doloroso. Frequentemente é confinado aos membros inferiores e apresentam mais eritema e edema em torno das lesões que o eritema nodoso clássico (Davatchi et al., 2010). Lesões acneiformes ou pápulo-pustulosas podem ser confundidas com acne vulgar, mas na doença de Behçet podem surgir em áreas não associadas aos folículos pilosos e não estão relacionadas com terapêutica com corticosteroides (Saadoun et al., 2012).

### **1.3.2. Manifestações oculares**

Estão presentes em cerca de metade dos pacientes e são das manifestações mais graves da doença, podendo levar rapidamente a perda de visão se não for tratada. As manifestações incluem uveíte anterior ou posterior, vasculite retiniana, edema macular, vitrite, panuveíte, entre outras. A uveíte posterior é quase sempre presente em casos com envolvimento ocular, podendo provocar necrose na coróide e alterações da retina. A angiografia com fluoresceína pode evidenciar dilatação capilar e fugas vasculares. O prognóstico visual é reservado, com risco de cegueira em 25 a 30% dos doentes em 5 anos. A monitorização e tratamento precoce são cruciais para preservar a função visual (Saadoun et al., 2012).

### **1.3.3. Manifestações vasculares**

A doença de Behçet distingue-se de outras vasculites por poder afetar simultaneamente veias e artérias de diferentes calibres. A trombose venosa profunda é a apresentação mais comum, surgindo em locais como a veia cava superior/inferior, veias ilíacas e, em casos mais raros, nos seios durais ou veias hepáticas (síndrome de Budd-Chiari). Aneurismas arteriais, sobretudo das artérias pulmonares, representam risco significativo de hemorragia fatal. Apesar de não ser comum, a embolia pulmonar pode ocorrer. A vasculite é o mecanismo patológico subjacente e o envolvimento cardíaco, incluindo miocardite, pericardite ou trombose intracardiaca, também pode ser observado (Saadoun et al., 2012).

### **1.3.4. Manifestações articulares**

A artralgia ou artrite manifesta-se em cerca de 45% dos casos, podendo ser o sintoma inicial. As articulações mais afetadas são as dos joelhos e tornozelos, embora possam ser envolvidas também pequenas articulações. Habitualmente, a inflamação articular é não destrutiva, e os exames imagiológicos não revelam alterações relevantes. Histologicamente, observa-se infiltração inflamatória da sinovial e vasculite de pequenos vasos (Saadoun et al., 2012).

### **1.3.5. Envolvimento neurológico**

As manifestações neurológicas ocorrem em 20 a 40% dos doentes, geralmente de forma tardia, até 10 anos após o início da doença. Podem envolver tanto o sistema nervoso central como o periférico. As manifestações mais comuns incluem meningoencefalite, cefaleias persistentes, hemiparesia, paralisia dos nervos cranianos e hipertensão intracraniana benigna associada a trombose venosa cerebral. Lesões inflamatórias podem ser visualizadas em ressonância magnética, sobretudo nas regiões dos gânglios da base e tronco cerebral (Saadoun et al., 2012).

### **1.3.6. Manifestações gastrointestinais**

O envolvimento gastrointestinal é variável, com prevalência entre 1% e 30%, e pode mimetizar doenças inflamatórias intestinais. Os sintomas incluem dor abdominal, náuseas, anorexia, diarreia (por vezes com sangue) e, em casos graves, perfuração intestinal. A região ileocecal é a mais frequentemente afetada. A distinção histológica

entre doença de Behçet e doença de Crohn pode ser difícil, embora a ausência de granulomas favoreça o diagnóstico de Behçet (Saadoun et al., 2012).

### **1.3.7. Manifestações pulmonares**

A principal manifestação pulmonar está relacionada com aneurismas das artérias pulmonares, que podem provocar hemoptises graves e fatais. Embolias pulmonares são menos frequentes. Os derrames pleurais são raros e devem motivar a exclusão de infeções como a tuberculose (Saadoun, et al., 2012).

### **1.3.8. Alterações geniturinárias**

O envolvimento renal é raro, mas pode surgir sob a forma de amiloidose secundária, glomerulonefrite ou nefropatia por IgA. Estas complicações são mais comuns em doentes com longa evolução e má resposta ao tratamento. A epididimite, por vezes recorrente, pode surgir em 4% a 11% dos doentes do sexo masculino (Saadoun et al., 2012).

### **1.3.9. Envolvimento linfático**

O aumento dos gânglios linfáticos ou do baço é pouco comum, mas pode surgir como manifestação inicial. Na presença de febre, é essencial investigar possível envolvimento vascular subjacente (Saadoun et al., 2012).

## **1.4. Diagnóstico**

O diagnóstico da doença de Behçet (DB) continua a representar um desafio clínico, uma vez que não existe nenhum exame laboratorial ou biomarcador patognomónico que permita confirmar de forma absoluta a presença da doença. Assim, o processo diagnóstico assenta essencialmente na avaliação clínica, recorrendo a critérios de classificação estabelecidos internacionalmente, complementados por exames auxiliares apenas para exclusão de diagnósticos alternativos ou avaliação da extensão da doença. (Soares et al., 2023).

Existem variadíssimos sistemas de referência que auxiliam o diagnóstico da DB, em que um dos utilizados tem sido o International Study Group (ISG) de 1990 (Tabela 1), que exige a presença de úlceras orais recorrentes (pelo menos três episódios num período de 12 meses) em associação a dois ou mais dos seguintes sinais: úlceras genitais recorrentes, lesões oculares, lesões cutâneas típicas ou teste de patergia positivo. Contudo, o critério ISG é pouco específico e pode apresentar intervalos longos entre a manifestação de lesões mucocutâneas enquanto sinais e sintomas semelhantes podem ser observados em diversas outras doenças (Soares et al., 2023).

**Tabela 1** - Critérios de diagnóstico/classificação da Doença de Behçet - International Study Group (1990) Adaptado da fonte Saadoun and Wechsler Orphanet Journal of Rare Diseases 2012,7:20

<b>Na ausência de outra explicação clínica, o paciente deve apresentar</b>
Ulceração Oral Recorrente (aftosa ou herpetiforme) observada pelo médico ou pelo paciente, pelo menos 3 vezes num período de 12 meses.
<b>Mais dois dos seguintes:</b>
Ulceração genital recorrente: úlceras ou cicatrizes observadas pelo médico ou pelo paciente
Lesões oculares: uveíte anterior, uveíte posterior, as células no vítreo ao exame lâmpada de fenda ou vasculite retiniana observada pelo oftalmologista
Lesões cutâneas: eritema nodoso observado pelo médico ou paciente, pseudofoliculite, lesões pápulo-pustulosas ou nódulos acneiformes observados pelo médico em pacientes pós-adolescentes que não recebem tratamento com corticoesteróides.
Teste de Patergia: observado pelo médico em 24-48 horas

Com o objetivo de melhorar a sensibilidade, foram propostos os International Criteria for Behçet's Disease (ICBD) (Tabela 2), posteriormente validados em estudos multicêntricos. Estes critérios funcionam com um sistema de pontuação que atribui diferentes valores às manifestações clínicas (úlceras orais, genitais, oculares, cutâneas, manifestações neurológicas e vasculares, e teste de patergia positivo). O diagnóstico é considerado quando o doente atinge quatro ou mais pontos, o que permite identificar casos que, de outra forma, poderiam não ser classificados segundo os critérios anteriores (Soares et al., 2023). Apesar de apresentarem uma melhor sensibilidade variando entre 87-98,2% e uma especificidade 73,7-95,6%, não são amplamente aceites (Davatchi, Fereydoun (2012).

**Tabela 2** - Critérios de diagnóstico/classificação da Doença de Behçet - International criteria for Behcet's disease (ICBD) (2013) Adaptado da fonte Soares et al., (2023).

Sinal/Sintoma	Pontos
Lesões Oculares	2
Úlceras Genitais	2
Úlceras Orais	2
Lesões Cutâneas	1
Manifestações Neurológicas	1
Manifestações Vasculares	1
Teste de Patergia positivo	1

Marcadores como o HLA-B51, a elevação da velocidade de sedimentação globular (VHS) ou da proteína C-reativa (PCR) podem estar presentes, mas não são específicos nem suficientes para estabelecer o diagnóstico (Saadoun et al., 2012).

Geralmente não é difícil reconhecer a doença, mas no início o diagnóstico pode ser incerto, existindo um longo período de tempo até a plena manifestação do quadro clínico. O atraso no diagnóstico é comum em áreas não endêmicas aumentando a morbimortalidade. Como o diagnóstico da DB é suportado apenas por critérios clínicos, exige uma avaliação cuidadosa da história clínica, um exame físico minucioso e a exclusão de outros diagnósticos (Kokturk et al., 2012).

### 1.5. Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial da doença de Behçet é amplo e desafiante e deve considerar patologias que possam apresentar manifestações semelhantes, sobretudo em fases precoces ou quando as lesões orais são a manifestação predominante. Esta etapa é fundamental para evitar diagnósticos errados, dado que muitas das manifestações da DB não são exclusivas (Saccucci et al., 2018).

Úlceras orais não são específicas para a DB visto que são recorrentes em 30-40% da população. Pelo contrário, a presença simultânea de úlceras orais e genitais, denominadas úlceras bipolares, apresenta maior valor discriminativo para o diagnóstico. As úlceras orais também podem ser associadas a défices nutricionais (vitamina B12, ferro ou folato), doenças autoimunes como o lúpus eritematoso sistêmico ou dermatose bolhosa, infecções virais (herpes simplex, vírus da imunodeficiência humana) ou mesmo hemopatias (Saadoun et al., 2012).

Um estudo recente de Poveda-Gallego et al. (2023) teve como objetivo identificar critérios clínicos que permitam distinguir as úlceras orais da doença de Behçet de outras patologias que também se manifestam através de úlceras orais, de forma a criar *guidelines* que permitam fazer um diagnóstico precoce e correto da DB. Neste estudo foram comparadas as úlceras da doença de Behçet com as úlceras aftosas recorrentes (RAS), com as lesões orais da doença inflamatória intestinal (doença de Crohn) e com as manifestações orais da penfigoide de membranas mucosas (MMP). Concluíram que as úlceras associadas à DB são muito semelhantes às úlceras aftosas recorrentes, o que dificulta a sua diferenciação, sendo então fundamental valorizar a presença de outras

manifestações para um correto diagnóstico de DB. Comparando com as úlceras associadas à doença inflamatória intestinal, estas por norma são mais profundas e irregulares, e as úlceras da penfigoide de membranas mucosas resultam de processos bolhosos, originando erosões após a rutura das vesículas, o que as distingue do padrão aftoso típico (Poveda-Gallego et al., 2023).

Na literatura de medicina oral o termo RAS relacionado com as úlceras aftosas recorrentes indica uma condição primária onde as úlceras orais não estão associadas a doença sistémica. Quando estas lesões ocorrem no contexto de uma patologia sistémica relevante, como a doença de Behçet, prefere-se a designação “*RAS-type ulceration*”. Existem três formas de classificar as RAS e *RAS-type ulceration*; nomeadamente em úlceras minor; úlceras major e úlceras herpetiformes. As lesões associadas à DB enquadram-se no tipo de úlceras minor, enquanto as formas major e herpetiformes são raras de encontrar. (Taylor et al. 2014).

Perante casos de uveítes recorrentes é necessário excluir patologias como sarcoidose, doença de Crohn, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada e uveítes infecciosas (Saadoun et al., 2012).

Quando existe envolvimento venoso devem ser excluídas patologias como síndrome antifosfolipídica e trombofilia (Saadoun et al., 2012).

Já as lesões arteriais da doença de Behçet podem simular outras patologias vasculares inflamatórias, como a artrite de Takayasu ou a policondrite recidivante (Saadoun et al., 2012).

A Neuro-BD é difícil de distinguir de patologias como a esclerose múltipla ou tuberculose (Saadoun et al., 2012).

No caso de haver envolvimento gastrointestinal, devem ser excluídas doenças inflamatórias intestinais crónicas tais como a doença de Chron ou a colite ulcerosa (Saadoun et al., 2012).

## **1.6. Tratamento**

Devido ao agente etiológico da DB ser desconhecido, o tratamento da doença é essencialmente sintomático e ainda não existe um consenso universal quanto à sua gestão (Ambrose et al., 2013). As recomendações da European League Against Rheumatism (EULAR), baseadas na literatura disponível e na opinião de especialistas, têm sido recentemente propostas como guia terapêutico, sendo os principais objetivos da intervenção a recuperação funcional dos órgãos afetados e a prevenção das recidivas (Saadoun et al., 2012)

### **1.6.1. Tratamento das manifestações orais**

No contexto da doença de Behçet (DB), as manifestações orais são uma das principais fontes de morbidade, sendo responsáveis por dor intensa, limitação funcional e impacto negativo na qualidade de vida (Scherrer et al., 2017). A rutura da barreira mucosa, associada à disbiose oral, favorece a penetração de microrganismos e mediadores inflamatórios na circulação sistémica, contribuindo para a perpetuação da atividade da doença (Mumcu et al., 2021). O tratamento destas lesões tem como principais objetivos o alívio da sintomatologia dolorosa, a redução da inflamação local e a diminuição da frequência e duração dos episódios ulcerativos. Apesar de numerosos ensaios clínicos e revisões terem explorado diferentes abordagens, não existe ainda um protocolo terapêutico universalmente aceite, sendo utilizadas na prática clínica várias estratégias, frequentemente adaptadas à gravidade do quadro clínico e à resposta individual do doente (Scherrer et al., 2017).

As medidas gerais de higiene oral constituem a primeira linha de intervenção, devendo ser complementadas com a utilização de bochechos antimicrobianos, como a clorexidina, que contribuem para reduzir a carga bacteriana local e prevenir infeções secundárias. Recomenda-se igualmente que os doentes evitem alimentos demasiado ácidos, condimentados ou salgados, de modo a não agravar a sintomatologia nem favorecer o aparecimento de novas lesões (Scherrer et al., 2017). A abordagem inicial baseia-se geralmente em terapêuticas tópicas, com géis anestésicos (por exemplo lidocaína), soluções antissépticas como a clorexidina e formulações de corticosteroides de aplicação local, sempre acompanhadas por uma higiene oral rigorosa, que desempenha um papel fundamental na prevenção de complicações (Hatemi et al., 2008).

O recurso a soluções orais como o colutório Triorazol, demonstrou eficácia superior à de bochechos com betametasona, promovendo a cicatrização em 10 a 14 dias, reduzindo a dor e diminuindo o risco de cicatrizes orais e orofaríngeas. O uso regular durante seis meses revelou melhorias significativas no padrão das úlceras e na qualidade de vida dos doentes (Mumcu et al., 2021).

Nos casos em que as manifestações orais são resistentes, a introdução de terapêuticas imunossupressoras em contexto multidisciplinar mostrou benefícios relevantes, permitindo controlar a atividade ulcerativa e melhorar o prognóstico global. Também os antibióticos têm lugar no controlo das lesões, sobretudo quando existe uma etiologia infecciosa subjacente. A minociclina, reduziu respostas inflamatórias mediadas por IL-1 $\beta$  e IL-6 em células mononucleares estimuladas com antígenos estreptocócicos, embora o seu efeito clínico seja modesto. (Mumcu et al., 2021).

Entre os macrólidos, a azitromicina destacou-se pelo seu duplo efeito antimicrobiano e imunomodulador. Ensaios clínicos mostraram redução do tempo de cicatrização, do número de úlceras e da acumulação de placa bacteriana (Mumcu et al., 2021).

Outra opção descrita é a suspensão tópica de sucralfato, que mostrou ser uma opção terapêutica simples, eficaz, segura e acessível no tratamento das úlceras orais (Alpsoy et al., 1999; Alexoudi et al., 2011).

No que diz respeito à prevenção de episódios recorrentes, a colchicina (1 a 2 mg/dia) continua a ser um dos fármacos mais utilizados. Apresenta efeitos benéficos nos sintomas mucocutâneos diminuindo o número, tamanho e recorrência das úlceras (Mumcu et al., 2021). De forma complementar, a associação de colchicina a penicilina benzatina profilática reduziu a frequência e duração dos episódios ulcerativos, em comparação com a monoterapia e mostrou-se ser mais eficaz que o uso isolado de colchicina (Mumcu et al., 2021; Mumcu 2008).

Nos últimos anos, o apremilast, um inibidor da fosfodiesterase-4 administrado por via oral, surgiu como uma alternativa válida à colchicina, sobretudo na prevenção das úlceras orais recorrentes, promovendo a eliminação das lesões já na primeira semana de tratamento e reduzindo significativamente a dor associada (Deeks 2020; Mumcu et al., 2021). Apesar dos resultados promissores, este fármaco associa-se a maior incidência de efeitos adversos, como diarreia, náuseas e cefaleias, e a sua eficácia noutras manifestações

da DB ainda carece de confirmação em estudos de maior dimensão. Foi reportado uma melhoria no número, dor e atividade associada às úlceras orais com administração de apremilast 30mg, 2x por dia durante 12 semanas (Deeks 2020).

Nos casos refratários ou em que há necessidade de associar fármacos devido à gravidade do quadro, podem ser introduzidos imunossuppressores. Doses altas de corticoides e ciclofosfamida ou azatioprina revelam sucesso no controlo de surtos em períodos de atividade da doença (Mumcu 2008). A azatioprina demonstrou não só eficácia na redução da ulceração oral, mas também na prevenção da recidiva mucocutânea (Yazici et al., 1990; Hamuryudan et al., 1997).

Em situações de difícil controlo com as opções anteriores, pode ser equacionada a utilização de terapêuticas biológicas, nomeadamente antagonistas do fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF- $\alpha$ ), como o etanercept, que têm mostrado benefícios no tratamento de manifestações mucocutâneas resistentes (Hatemi et al., 2018).

Por fim, a talidomida, embora eficaz no tratamento de úlceras orais e genitais, porém tem um uso limitado devido ao seu perfil de segurança desfavorável. Os riscos de neuropatia periférica irreversível e de teratogenicidade grave superam, na maioria dos casos, os benefícios terapêuticos, o que limita a sua utilização apenas a situações muito restritas (Koné-Paut 2016).

Uma revisão sistemática identificou um conjunto de ensaios clínicos controlados por placebo que avaliaram diferentes modalidades terapêuticas, tanto tópicos como sistémicas, no tratamento das úlceras orais associadas à doença de Behçet. No que respeita às terapêuticas tópicos, foram analisados cinco estudos comparativos entre substâncias ativas e placebo, tendo-se avaliado parâmetros como o controlo da dor, a duração e frequência das úlceras, bem como a segurança da intervenção e os efeitos adversos. Entre estes ensaios, dois utilizaram solução de sucralfato, dois recorreram ao interferão alfa e um investigou a eficácia da ciclosporina A. Contudo, a evidência obtida mostrou-se insuficiente para confirmar ou refutar a eficácia de qualquer uma destas substâncias no tratamento local das úlceras orais da doença de Behçet (Scherrer et al., 2017).

Relativamente às terapêuticas sistémicas, foram identificados oito ensaios clínicos controlados por placebo. Destes, dois testaram a colchicina e os restantes avaliaram, individualmente, aciclovir, talidomida, rebamipida, corticosteróides, etanercepte e

interferão alfa. De forma semelhante ao observado nas intervenções tópicas, a evidência disponível não permitiu sustentar de forma conclusiva a eficácia ou ineficácia destas substâncias no tratamento sistêmico das manifestações orais da doença (Scherrer et al., 2017).

Os autores desta revisão concluíram que, até ao momento, não existe um tratamento de referência (gold standard) para as úlceras orais na doença de Behçet e que a prática clínica recorre a diversas opções terapêuticas (Scherrer et al., 2017).

### **1.6.2. Tratamento das restantes manifestações sistémicas**

Os corticosteroides constituem a base do tratamento anti-inflamatório, podendo ser administrados de forma tópica ou sistémica. Existe consenso quanto à sua prescrição em casos de envolvimento ocular ou neurológico, geralmente numa dose de 1 mg/kg/dia. Frequentemente, o tratamento é iniciado com metilprednisolona intravenosa (1 g/dia durante três dias), seguindo-se uma redução gradual da dose oral ao fim de quatro semanas. Contudo, são referidas recidivas após a suspensão e a ocorrência de corticodependência (Saadoun et al., 2012).

Os imunossuppressores demonstraram eficácia e são habitualmente administrados em associação aos corticosteroides, sobretudo devido ao seu início de ação mais tardio. São indicados nos casos de envolvimento grave de órgãos, como a uveíte posterior, doença vascular ou a quando envolvimento do sistema nervoso central. Entre os fármacos descritos, a azatioprina (2,5 mg/kg/dia) evidenciou eficácia em ensaios controlados; a ciclofosfamida pode ser usada por via oral (2 mg/kg/dia) ou intravenosa (750–1000 mg/m<sup>2</sup> a cada quatro semanas) e a eficácia do metotrexato oral (7,5 mg/semana) também foi reportada. Já o clorambucilo (0,1–0,2 mg/kg/dia), embora eficaz, é pouco utilizado devido à sua toxicidade hematológica. A ciclosporina mostrou benefício no tratamento da uveíte, mas a nefrotoxicidade limita o seu uso prolongado. Mais recentemente, os agentes anti-TNF, como o infliximab, demonstraram eficácia em casos graves de uveíte refratária. Relatos isolados apontam ainda para benefícios do recurso a plasmaferese e imunoglobulina intravenosa. O interferão alfa (2a ou 2b) mostrou igualmente bons

resultados, sobretudo em situações graves ou resistentes (Saadoun et al., 2012). Em geral, o uso de agentes biológicos e de imunossuppressores foi associado a um melhor controlo da doença e a uma melhor qualidade de vida (Gorial et al., 2020).

O tratamento das manifestações vasculares da doença de Behçet baseia-se principalmente no uso de imunossuppressores, uma vez que não existem ensaios clínicos robustos que definam protocolos padronizados. Na trombose venosa profunda aguda, utilizam-se corticosteroides e imunossuppressores como a azatioprina, a ciclofosfamida ou a ciclosporina. O uso de alguns tipos de anticoagulantes para a trombose venosa profunda ainda é controverso. Nos aneurismas arteriais periféricos e pulmonares, a combinação de ciclofosfamida e corticoterapia mostrou-se eficaz. O envolvimento arterial, pela sua gravidade, requer habitualmente terapêutica imunossupressora intensiva e, em alguns casos, intervenção cirúrgica (Hatemi et al., 2008)

De acordo com estudos retrospectivos, fármacos como os corticosteroides, a sulfassalazina e a azatioprina demonstraram eficácia no controlo da doença, permitindo alcançar remissão em muitos doentes sem necessidade de recurso à cirurgia (Choi et al., 2000; Lida et al., 1994). Evidência adicional indica que a azatioprina reduz a probabilidade de reintervenções cirúrgicas, sendo recomendada como opção terapêutica de manutenção em doentes que necessitaram de abordagem cirúrgica (Choi et al., 2000). Para além disso, existem relatos que documentam bons resultados com a utilização de antagonistas do TNF- $\alpha$ , bem como com a talidomida, sobretudo em casos mais complexos ou resistentes às terapêuticas convencionais (Hatemi et al., 2008).

Em síntese, embora a abordagem terapêutica da doença de Behçet varie consoante o órgão envolvido, a estratégia geral combina corticoterapia, imunossuppressores clássicos e, em casos mais graves ou resistentes, agentes biológicos. Estes tratamentos, geralmente da responsabilidade de equipas médicas especializadas, permitem controlar a atividade inflamatória e reduzir a progressão da doença, melhorando o prognóstico a longo prazo.

### **1.7. Prognóstico**

A DB aumenta significativamente a mortalidade e morbilidade (Saadoun et al., 2012). O prognóstico da doença de Behçet é variável e depende essencialmente do padrão clínico e dos órgãos envolvidos. Embora a evolução seja geralmente crónica e recorrente, muitos doentes apresentam apenas manifestações mucocutâneas e articulares, que, apesar de

causarem morbidade significativa, raramente comprometem a sobrevivência. Nestes casos, a qualidade de vida pode estar fortemente afetada pelo carácter doloroso e recorrente das lesões, mas a esperança de vida não se encontra reduzida de forma relevante. Existem pacientes cuja doença não atinge um nível de gravidade sistémica, mas que sofrem de ulceração oral extensa e dolorosa, responsável por grande impacto funcional no dia a dia, comprometendo atividades essenciais como comer, beber e falar (Taylor et al., 2014).

As manifestações oculares, neurológicas e vasculares representam os principais determinantes do prognóstico, uma vez que se associam a maior risco de incapacidade e mortalidade (Saadoun et al., 2012). O envolvimento ocular, em particular a uveíte posterior e a panuveíte, pode evoluir para perda visual irreversível se não for tratado de forma precoce e agressiva. As manifestações neurológicas, sobretudo a forma parenquimatosa, constituem outra complicação grave, frequentemente associada a défices neurológicos permanentes (Saadoun et al., 2012). Do mesmo modo, o envolvimento vascular, especialmente a presença de aneurismas arteriais e trombozes venosas extensas, associa-se a maior mortalidade, sendo os aneurismas da artéria pulmonar considerados uma das complicações mais fatais.

Do ponto de vista epidemiológico, o prognóstico é mais reservado nos doentes do sexo masculino e naqueles com início da doença em idades mais jovens, nos quais se observa uma maior prevalência de manifestações graves, nomeadamente oculares e vasculares. São poucos os estudos que abordam a mortalidade associada à Doença de Behçet. Foi realizado um estudo no Japão com 2.031 pacientes em que se verificou que 31,7% apresentaram deterioração clínica e 0,9% faleceram no decorrer do ano seguinte. Na Turquia, entre 428 doentes avaliados, registaram-se 42 óbitos, sobretudo associados a complicações vasculares major e ao envolvimento neurológico. Num outro estudo, que acompanhou 817 doentes durante uma mediana de 7,7 anos, foi reportada uma taxa de mortalidade de 5%, correspondendo a 41 casos. A idade média do óbito foi de 34,6 anos, predominando o sexo masculino (95,1%). Reportaram que as principais causas de morte incluíam complicações vasculares, nomeadamente aneurismas arteriais e síndrome de Budd-Chiari (43.9%), cancro e hemopatias malignas (14.6%), complicações a nível do sistema nervoso central e sépsis (12.2%). A taxa de mortalidade ao primeiro ano foi de 1.6% e ao terceiro de 3.3%. A taxa de mortalidade foi alta nas faixas etárias dos 15-34

anos, quando comparados com a população saudável ajustada para idade e sexo, diminuindo progressivamente após os 35 anos (Saadoun et al., 2012).

Outro estudo realizado no Reino Unido concluiu que pacientes com DB têm maior risco de doença cardíaca isquêmica, trombozes venosas, embolias pulmonares e de mortalidade em idades precoces comparativamente com a população geral (Thomas et al., 2020).

Um estudo realizado por Savey et al. (2014), concluiu-se que os doentes com Doença de Behçet provenientes da África Subsariana apresentavam um prognóstico menos favorável. Nestes indivíduos observou-se uma maior frequência de envolvimento do sistema nervoso central, assim como uma tendência para maior comprometimento cardiovascular, quando comparados com doentes oriundos da Europa ou do Norte de África. Verificou-se ainda que a taxa de mortalidade ao fim de 15 anos atingiu 20%, valor cerca de três vezes superior à mortalidade global associada à Doença de Behçet.

Apesar da ausência de cura, o desenvolvimento de terapêuticas imunossupressoras e, mais recentemente, de agentes biológicos, alterou significativamente o curso da doença. A introdução precoce destas estratégias permitiu reduzir a progressão de lesões graves, prevenir complicações incapacitantes e, conseqüentemente, melhorar o prognóstico a longo prazo. A evolução clínica, no entanto, mantém-se heterogênea, exigindo acompanhamento multidisciplinar contínuo para deteção e tratamento precoce das manifestações sistêmicas potencialmente ameaçadoras da vida.

Sabe-se que a saúde oral se encontra comprometida nos doentes com doença de Behçet e está associada à gravidade clínica; assim, a sua melhoria pode influenciar positivamente o curso da doença e contribuir para um melhor prognóstico (Mumcu et al., 2004).

## **2. Qualidade de vida de um paciente com BD e as suas implicações na consulta de medicina dentária**

Os doentes com patologias reumáticas tendem a apresentar uma qualidade de vida mais reduzida, sendo o impacto particularmente acentuado em condições que envolvem manifestações orais, como é o caso da doença de Behçet (Schmalz et al., 2020).

A qualidade de vida dos doentes com doença de Behçet é, de forma consistente na literatura, fortemente influenciada pelas manifestações orais da doença, em particular pelas úlceras aftosas recorrentes. Estas lesões, para além do desconforto físico e da dor aguda que provocam, exercem um impacto funcional (dificuldade na alimentação, fala e higiene oral), social (relações interpessoais, constrangimento) e psicológico (irritabilidade, ansiedade, alteração do humor), o que se traduz em prejuízos mensuráveis da qualidade de vida relacionada com a saúde oral (QVRSO) e, por extensão, da qualidade de vida global. Estudos observacionais transversais e coortes nacionais documentam que a maioria dos pacientes com DB apresenta episódios de úlceras orais ao longo do tempo e que a frequência e a duração desses episódios são determinantes centrais do défice em QVRSO. Em amostras amplas, por exemplo, verificou-se que cerca de 84% dos doentes com DB referiram pelo menos um episódio de úlcera oral no ano anterior, com uma média substancialmente superior de surtos por ano face à população de referência, e com duração média dos episódios muito mais prolongada — indicadores robustos da carga crónica que estas lesões impõem aos doentes (Naito et al., 2014).

A avaliação da QVRSO em doentes com DB tem sido tipicamente realizada com instrumentos validados para a área oral, nomeadamente o OHIP-14 (Oral Health Impact Profile-14) e o GOHAI (General Oral Health Assessment Index). Estes instrumentos capturam domínios relacionados com dor, limitação funcional, bem-estar psicológico e impacto social; a sua utilização em estudos clínicos permite quantificar de forma comparável o efeito das úlceras orais sobre a vida quotidiana. Em estudos específicos, como numa coorte atendida em serviços de Medicina Oral e Periodontologia, a aplicação do OHIP-14 revelou que os domínios mais afetados pelos doentes com úlceras de Behçet foram a dor e as dificuldades alimentares; os itens relacionados com tensão, irritabilidade e limitação no desempenho profissional também surgiram com elevada frequência, refletindo o impacto multidimensional destas lesões (Ali et al., 2022).

Determinantes clínicos da pior QVRSO em DB incluem género (com efeito mais pronunciado nas mulheres), presença de múltiplas úlceras simultâneas, localização em mucosas específicas (por exemplo, mucosa jugal/bucal) e maior intensidade da dor medida por escalas analógicas. Estes achados sublinham que não é apenas a presença de uma úlcera pontual que importa, mas a combinação de frequência, duração, intensidade da dor e distribuição anatómica das lesões que determina o grau de prejuízo funcional e emocional do doente. Em diversos trabalhos, a dor associada às úlceras mostrou-se mais incapacitante do que a limitação funcional percebida, embora ambas se correlacionem com piores escores globais de QVRSO (Ali et al., 2022).

Para além dos efeitos diretos das úlceras orais, fatores de estilo de vida e estado psicológico parecem modular a perceção global de bem-estar e saúde nos doentes com DB, influenciando assim também a QVRSO de modo indireto. Um estudo que avaliou elementos de estilo de vida demonstrou associações entre qualidade do sono, níveis de atividade física, estado de humor e a auto-perceção de bem-estar e saúde; dado que a dor crónica e as lesões mucosas podem perturbar o sono e o estado emocional, estas relações multifatoriais explicam parte da variabilidade observada em QVRSO entre doentes com perfis clínicos semelhantes. Assim, uma abordagem holística que integre avaliação médica, dentária e psicossocial é necessária para compreender e melhorar a qualidade de vida destes doentes (Masoumi et al., 2020).

Do ponto de vista da medicina dentária, as implicações práticas são claras e relevantes. Em primeiro lugar, o médico dentista deve reconhecer a úlcera oral recorrente como uma manifestação-chave da DB e incorporar, na anamnese e no exame clínico, perguntas objetivas sobre frequência, duração, topografia e intensidade da dor, assim como instrumentos padronizados de QVRSO (por exemplo OHIP-14 ou GOHAI) para monitorização serial. Esta prática não só permite quantificar o impacto funcional e psicossocial para fins de investigação clínica e avaliação da eficácia terapêutica, como também facilita a comunicação interdisciplinar com reumatologia/medicina interna quando se discute o controlo da doença sistémica (Habibagahi et al., 2016; Orduyilmaz et al., 2024)

As políticas de saúde oral e os sistemas de prestação de cuidados variam significativamente entre países, refletindo diferenças socioeconómicas e estruturais no acesso aos serviços. Em determinados contextos, a prestação de cuidados dentários

depende sobretudo de um sistema de pagamento direto pelo paciente, o que constitui um obstáculo relevante para indivíduos com rendimentos limitados. Estas disparidades tornam essencial que, na consulta de medicina dentária, sejam feitas perguntas dirigidas que permitam avaliar o estado de saúde oral e os hábitos de utilização de serviços. Questões relacionadas com o motivo da última consulta, a frequência de visitas ao dentista, os hábitos de higiene oral e a presença de dor ou desconforto são indicadores valiosos para os clínicos sobre a situação de saúde oral e o risco associado em doentes com doença de Behçet (Mumcu et al., 2021).

É de particular relevância para a prática clínica quotidiana a necessidade de adaptação do tratamento dentário à atividade da doença. Os doentes com úlceras ativas podem ter dificuldades na tolerância a intervenções invasivas; por isso, sempre que possível, devem ser adotadas estratégias minimamente traumáticas durante surtos agudos, privilegiando o controlo da dor e da inflamação local e adiando tratamentos extensos até estabilização clínica quando tal for viável. Paralelamente, a colaboração com o médico assistente é essencial quando existam terapêuticas imunossupressoras em curso, considerando riscos infecciosos e a necessidade de profilaxia adequada em procedimentos invasivos. A educação do doente sobre higiene oral eficaz, técnicas de escovagem menos traumáticas, uso de enxaguamentos auxiliares e a importância da assistência odontológica regular constituem medidas preventivas que têm um impacto direto na QVRSO (Ali et al., 2022).

A investigação aponta ainda para discrepâncias geográficas e socioeconómicas na utilização dos serviços dentários entre doentes com DB: estudos comparativos entre populações turca e britânica revelaram padrões de menor utilização de cuidados dentários e práticas de higienização oral menos frequentes, o que pode agravar o impacto das úlceras na vida diária desses doentes. Estes dados reforçam a importância de contextos de intervenção adaptados culturalmente e de políticas de acesso aos cuidados orais para mitigar impactos na QVRSO (Mumcu et al., 2009).

Estudos mais recentes aprofundaram a análise da relação entre a qualidade de vida dos doentes com DB e as manifestações orais, em particular no impacto da saúde oral e de fatores psicossociais. Num estudo transversal com 315 doentes, verificou-se que, para além de sintomas sistémicos como artralguas e lesões cutâneas, hábitos relacionados com a saúde oral influenciavam de forma significativa a perceção de qualidade de vida: a

utilização regular de colutórios associou-se a melhores índices de qualidade de vida, enquanto o tabagismo teve um efeito negativo. Estes dados sugerem que intervenções simples, passíveis de serem implementadas em consulta de medicina dentária, podem ter repercussões positivas mensuráveis no bem-estar global dos doentes (Senusi et al., 2017).

Numa investigação prospetiva envolvendo 146 doentes com DB e 20 indivíduos com estomatite aftosa recorrente, foi avaliada a gravidade das úlceras orais através do *Oral Ulcer Severity Score* (OUSS) e o impacto da saúde oral com instrumentos específicos. Os resultados mostraram que 73% dos doentes estavam em elevado risco de cárie dentária e 39% apresentavam doença periodontal moderada a severa ( $PS \geq 3$ ). As características das úlceras que mais influenciaram negativamente a qualidade de vida foram a dor, o tamanho, a duração e a frequência das recidivas. Além disso, níveis elevados de ansiedade e depressão correlacionaram-se com pior impacto funcional e social. Os autores concluíram que a má saúde oral e os fatores psicossociais interagem de forma significativa, agravando a atividade da doença e diminuindo a qualidade de vida, pelo que a integração da medicina dentária no acompanhamento multidisciplinar é essencial (Senusi et al., 2018).

Para além disso, foi demonstrado que durante os períodos de atividade da doença os doentes tendem a reduzir a frequência da escovagem dentária, acumular mais placa bacteriana e consumir mais alimentos moles e açucarados, o que aumenta o risco de cárie e de progressão da doença periodontal. Estas alterações nos comportamentos de higiene oral não só comprometem a saúde dentária, como podem perpetuar a inflamação e favorecer a recorrência das úlceras orais, numa relação bidirecional entre doença oral e atividade da DB. A literatura evidencia que a implementação de medidas de controlo da placa bacteriana, como instrução de higiene oral, uso regular de fio dentário e consultas periódicas de medicina dentária, está associada a melhorias tanto na saúde oral como na perceção global de qualidade de vida (Senusi et al., 2018).

A evidência científica disponível indica que fatores de saúde oral, em conjunto com aspetos psicossociais, constituem determinantes relevantes da qualidade de vida dos doentes com DB. Para a medicina dentária, isto reforça a necessidade de incluir na prática clínica não só o tratamento das lesões ulcerativas, mas também a monitorização do risco de cárie e doença periodontal, a promoção de hábitos de higiene adequados e a colaboração estreita com as equipas médicas responsáveis pelo acompanhamento

sistémico. Estratégias preventivas e educativas simples, como o incentivo à utilização de colutórios ou ao abandono do tabaco, podem traduzir-se em benefícios concretos para a qualidade de vida relacionada com a saúde oral e, por extensão, para a qualidade de vida global destes doentes (Senusi et al., 2017; Senusi et al., 2018; Khemiss et al., 2022).

Em síntese, a evidência científica disponível sugere que as úlceras orais na doença de Behçet são um determinante importante da diminuição da qualidade de vida relacionada com a saúde oral e da qualidade de vida global. Para a medicina dentária, isto implica um papel ativo e integrado: identificação precoce e monitorização da atividade ulcerosa com instrumentos padronizados, abordagem preventiva e terapêutica das doenças orais associadas, adaptação das intervenções dentárias à atividade da DB e colaboração multidisciplinar com as equipas médicas. Abordagens que considerem também fatores de estilo de vida e saúde mental têm potencial para melhorar os resultados centrados no doente. A consolidação de evidência de alta qualidade permanece necessária para definir protocolos terapêuticos com impacto clínico robusto sobre a QVSRO em doentes com DB.

### 3. Periodontite e Doença de Behçet

A associação entre a doença de Behçet (DB) e a periodontite tem sido explorada em diversos estudos clínicos e laboratoriais, sugerindo que os doentes com DB apresentam uma maior suscetibilidade a alterações periodontais e que a inflamação periodontal pode, por sua vez, influenciar a atividade da doença. Esta relação parece assentar em mecanismos imunológicos partilhados, numa resposta inflamatória exacerbada e em alterações do comportamento de higiene oral durante os períodos de atividade da doença (Orduyilmaz et al., 2024).

Um estudo transversal realizado por Habibagahi et al., (2016) avaliou 74 doentes com DB e analisou parâmetros periodontais clássicos, como profundidade de sondagem, nível de inserção clínica e sangramento à sondagem. Os resultados mostraram que estes indicadores eram significativamente piores nos doentes com formas mais graves da DB, estabelecendo correlações fortes entre a gravidade da doença e a destruição periodontal (profundidade de sondagem  $r = 0,695$ ;  $p < 0,001$ ; nível de inserção clínica  $r = 0,621$ ;  $p < 0,001$ ). Estes achados reforçam a hipótese de que a atividade sistémica da DB se reflete num agravamento do estado periodontal, apontando para uma relação positiva entre a severidade da doença e a perda de suporte periodontal (Habibagahi et al., 2016).

Mais recentemente, Orduyilmaz et al., (2024) e colegas investigaram mediadores inflamatórios no fluido crevicular gengival e na saliva de doentes com DB, com e sem doença periodontal, comparando-os com indivíduos saudáveis. Os autores verificaram níveis significativamente mais elevados de IL-1 $\beta$  em doentes com DB e gengivite ( $p = 0,045$ ), bem como concentrações aumentadas de TNF- $\alpha$  salivar em doentes com DB e periodontite ( $p = 0,022$ ). Por outro lado, observaram uma diminuição marcada dos níveis salivares de óxido nítrico em doentes com DB e gengivite ( $p = 0,000$ ), enquanto no fluido crevicular gengival os níveis de óxido nítrico estavam aumentados em doentes com DB e periodontite em comparação com controlos ( $p = 0,009$ ). Estes resultados indicam que a DB está associada a um microambiente oral alterado, caracterizado por um perfil pró-inflamatório mais acentuado e por modificações no metabolismo do óxido nítrico, o que pode contribuir para maior suscetibilidade e progressão da periodontite (Orduyilmaz et al., 2024).

Estudos prospetivos demonstraram que intervenções dentárias e periodontais em doentes com DB estão associadas a alterações no curso das úlceras orais. Num ensaio clínico controlado, 58 doentes foram acompanhados durante seis meses, tendo o grupo de intervenção recebido tratamento dentário restaurador e periodontal completo, além de instruções de higiene oral, enquanto o grupo de controlo recebeu apenas instruções de higiene. Os resultados mostraram que, apesar de ocorrer um aumento transitório do número de úlceras orais nos dois dias subsequentes ao tratamento — provavelmente associado ao trauma local e à libertação aguda de mediadores inflamatórios —, a médio prazo (6 meses) observou-se uma redução significativa do número de úlceras, bem como melhoria dos índices periodontais (índice de placa, índice gengival, profundidade de sondagem e sangramento gengival). Estes achados reforçam a ideia de que, embora os tratamentos dentários possam induzir um “flare-up” inicial, a eliminação de focos infecciosos e a estabilização periodontal melhoram a saúde oral e reduzem a atividade ulcerativa (Karacayli et al., 2009).

Outro dado relevante é a associação entre periodontite apical e DB. Casos documentados sugerem que infeções periapicais crónicas podem constituir potenciais focos de ativação imunitária, com impacto na atividade da doença. O tratamento endodôntico adequado ou a exodontia de dentes com infeções apicais não controláveis podem contribuir para a redução de sintomas orais e para um melhor controlo global da doença. Esta observação é consistente com a hipótese de que o controlo rigoroso das infeções orais, sejam periodontais ou endodônticas, desempenha um papel crucial na gestão integrada destes pacientes (Sümbüllü et al., 2024)

A interpretação fisiopatológica destes dados sugere que a relação entre DB e periodontite é bidirecional. Por um lado, a DB promove uma resposta imunitária exacerbada, marcada pela produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias, que pode acelerar a destruição periodontal. Por outro, a presença de inflamação periodontal crónica e de maior carga bacteriana pode contribuir para a manutenção de um estado inflamatório sistémico, agravando manifestações da DB. Para além dos fatores imunológicos, aspetos comportamentais também desempenham um papel relevante: a dor e o desconforto associados às úlceras orais levam frequentemente a uma diminuição da frequência da escovagem e a um aumento da acumulação de placa bacteriana, potenciando o risco de periodontite (Habibagahi et al., 2016; Orduyilmaz et al., 2024).

Apesar da consistência dos resultados, importa sublinhar que a maioria dos trabalhos publicados até à data é de natureza transversal ou observacional. Assim, não é possível estabelecer com clareza se a periodontite é uma consequência direta da DB ou se constitui um fator que contribui para a sua exacerbação. Os próprios autores reconhecem que são necessários estudos longitudinais e ensaios de intervenção periodontal para esclarecer a direção da relação causal e para determinar se o tratamento periodontal pode efetivamente reduzir a atividade da doença sistémica. Ainda assim, os dados disponíveis apontam para uma associação clínica e biológica robusta entre estas duas condições (Habibagahi et al., 2016; Orduyilmaz et al., 2024).

Do ponto de vista da medicina dentária, estes resultados têm implicações práticas importantes. A vigilância sistemática do estado periodontal deve ser considerada em todos os doentes com DB, integrando avaliações regulares de profundidade de sondagem, inserção clínica e sangramento gengival. Medidas de prevenção e controlo da placa bacteriana são essenciais, não só para a manutenção da saúde periodontal, mas também pelo potencial impacto positivo no controlo da inflamação sistémica. A colaboração interdisciplinar entre médicos dentistas, reumatologistas e outros especialistas é igualmente fundamental, sobretudo em doentes sob terapêuticas imunossupressoras ou biológicas, em que os riscos infecciosos e as implicações periodontais podem ser mais significativos. Desta forma, a integração da saúde periodontal no acompanhamento global da DB constitui uma estratégia relevante para melhorar tanto a qualidade de vida oral como a evolução clínica destes doentes (Habibagahi et al., 2016; Orduyilmaz et al., 2024).



### III. CONCLUSÃO

A doença de Behçet (DB) é uma vasculite multissistêmica complexa, de etiologia multifatorial, cuja compreensão tem evoluído significativamente nas últimas décadas. A análise da epidemiologia demonstra que, embora a prevalência seja muito superior nas regiões da antiga Rota da Seda, a globalização e o aumento do reconhecimento clínico têm permitido identificar casos em diferentes partes do mundo. A sua etiologia permanece incompletamente esclarecida, mas a interação entre a predisposição genética, particularmente a associação com o HLA-B51, e fatores ambientes, entre os quais se destaca a microbiota oral, desempenha um papel central na fisiopatologia da doença.

No contexto da medicina dentária, a relevância desta doença é particularmente evidente. As manifestações orais, nomeadamente as úlceras orais, constituem o primeiro sinal clínico em mais de 90% dos casos e representam não apenas um critério de diagnóstico, mas também uma das principais causas de impacto negativo na qualidade de vida dos doentes. Estas lesões dolorosas comprometem funções básicas como a mastigação, a deglutição e a fala, para além de condicionarem alterações psicossociais relevantes, como a ansiedade, isolamento social e redução da produtividade.

Os estudos que analisam a relação entre a saúde oral e a DB mostram de forma consistente que a presença de focos infecciosos orais, como cáries, periodontite ou infeções endodônticas, podem exacerbar as manifestações orais da doença. A colonização aumentada por *streptococcus mutans* e *streptococcus sanguinis*, identificada em vários estudos, reforça a hipótese de que o ambiente oral funciona como reservatório e potencial gatilho imunológico. A evidência também sugere que tratamentos dentários e periodontais, embora possam induzir temporariamente uma ativação ulcerativa imediata, resultam, a médio prazo, numa redução significativa da frequência e gravidade das lesões orais.

A qualidade de vida relacionada com a saúde oral nos doentes com DB encontra-se claramente diminuída, sendo as úlceras orais o fator mais determinante deste impacto negativo. A utilização de instrumentos validados como o OHIP-14 e o GOHAI têm permitido quantificar este efeito e demonstrar que fatores como a dor, a frequência das úlceras e a saúde periodontal contribuem significativamente para o declínio da QVRSO.

No que diz respeito ao tratamento, a literatura demonstra que não existe um protocolo de referência universalmente aceite para as manifestações orais da DB. Apesar de múltiplos agentes tópicos e sistémicos terem sido testados, permanece insuficiente para estabelecer um tratamento de primeira linha exclusivo. Assim a prática clínica baseia-se na associação de medidas farmacológicas direcionadas à atividade sistémica com estratégias preventivas e de suporte da saúde oral, onde o papel do médico dentista é crucial.

A relação entre periodontite e DB merece destaque. A periodontite, enquanto infeção crónica mediada por biofilme, promove a libertação constante de mediadores inflamatórios que podem contribuir para a exacerbação da doença. Estudos demonstraram que o tratamento periodontal, incluindo alisamento radicular e terapia de suporte, não só melhora os parâmetros clínicos periodontais, como reduz o número e a gravidade das úlceras orais em doentes com DB. Apesar de poder induzir exacerbações transitórias, o controlo adequado da saúde periodontal constitui uma estratégia essencial na gestão destes doentes.

Face a esta evidência, conclui-se que a gestão do paciente com doença de Behçet na consulta de medicina dentária deve assentar em três pilares fundamentais: diagnóstico precoce, com reconhecimento das manifestações orais como sinais de alerta; prevenção e eliminação de focos infecciosos orais, através de medidas de higiene oral, consultas regulares e tratamento periodontal adequado; e integração multidisciplinar, assegurando comunicação entre o médico dentista e médicos especialistas de modo a proporcionar uma abordagem global e centrada no doente.

Em termos críticos, importa salientar que, apesar dos avanços na compreensão da relação entre saúde oral e DB, a evidência científica permanece limitada por heterogeneidade metodológica, amostras reduzidas e escassez de ensaios clínicos randomizados. Futuras investigações devem privilegiar estudos longitudinais multicêntricos, com desfechos padronizados de saúde oral e sistémica, que permita consolidar protocolos terapêuticos eficazes e baseados em evidência robusta.

Em suma, a consulta de medicina dentária desempenha um papel insubstituível na gestão dos doentes com doença de Behçet. Ao reconhecer precocemente as manifestações orais, controlar a saúde periodontal, eliminar focos infecciosos e colaborar estreitamente com outras especialidades médicas, o médico dentista não apenas contribui para a

melhoria da qualidade de vida destes doentes, mas também participa ativamente na modulação do curso clínico de uma doença complexa e multifacetada.



#### IV. BIBLIOGRAFIA:

- Alexoudi, I., Kapsimali, V., Vaiopoulos, A., Kanakis, M., & Vaiopoulos, G. (2011). Evaluation of current therapeutic strategies in Behçet's disease. *Clinical rheumatology*, 30(2), 157–163. <https://doi.org/10.1007/s10067-010-1566-4>
- Ali, S., Nagieb, C. S., & Fayed, H. L. (2022). Effect of Behcet's disease-associated oral ulcers on oral health related quality of life. *Special Care in Dentistry*, 43(4), 435–442. <https://doi.org/10.1111/scd.12782>
- Alpsoy, E., Er, H., Durusoy, C., & Yilmaz, E. (1999). The use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ulceration of Behçet disease: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Archives of dermatology*, 135(5), 529–532. <https://doi.org/10.1001/archderm.135.5.529>
- Ambrose, N. L., & Haskard, D. O. (2013). Differential diagnosis and management of Behçet syndrome. *Nature reviews. Rheumatology*, 9(2), 79–89. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.156>
- Choi IJ, Kim JS, Cha SD, Jung HC, Park JG, Song IS, et al (2000) Longterm clinical course and prognostic factors in intestinal Behçet's disease. *Dis Colon Rectum* 43:692–700.
- Davatchi, Fereydoun (2012) Diagnosis/ Classification Criteria for Behcet's Disease Pathology research international, Vol.2012, pp.607921
- Davatchi, Fereydoun; Shahram, Farhad; Chams-Davatchi, Cheyda ; Shams, Hormoz; Nadji, Abdolhadi ; Akhlaghi, Massoomah ; Faezi, Tahereh; Ghodsi, Zahra ; Faridar, Alireza ; Ashofteh, Farima ; Sadeghi Abdollahi, Bahar (2010) Behcet's disease: from east to west. *Clinical Rheumatology*, Vol. 29(8), pp.823-833
- Deeks E. D. (2020). Apremilast: A Review in Oral Ulcers of Behçet's Disease. *Drugs*, 80(2), 181–188. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01253-3>
- Erdem, V., Yıldız, M., & Erdem, T. (2013). The Evaluation of Saliva Flow Rate, pH, Buffer Capacity, Microbiological Content and Indices of Decayed, Missing and Filled Teeth in Behçet's Patients. *Balkan medical journal*, 30(2), 211–214. <https://doi.org/10.5152/balkanmedj.2013.7932>

- Gorial, F. I., & Jabbar, M. A. (2020). Impact of disease activity on health related quality of life in patients with Behçet's disease: A cross-sectional study. *Annals of medicine and surgery* (2012), 54, 43–46. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.03.010>
- Habibagahi, Z., Khorshidi, H., & Hekmati, S. (2016). Periodontal Health Status among Patients with Behçet's Disease. *Scientifica*, 2016, 7506041. <https://doi.org/10.1155/2016/7506041>
- Hamuryudan, V., Ozyazgan, Y., Hizli, N., Mat, C., Yurdakul, S., Tüzün, Y., Senocak, M., & Yazici, H. (1997). Azathioprine in Behçet's syndrome: effects on long-term prognosis. *Arthritis and rheumatism*, 40(4), 769–774. <https://doi.org/10.1002/art.1780400425>
- Hatemi, A Silman, D Bang, B Bodaghi, A M Chamberlain, A Gül, M H Houman, I Kötter, I Olivieri, C Salvarani, P P Sfikakis, A Siva, M R Stanford, N Stübiger, S Yurdakul and H Yazici (2008) EULAR recommendations for the management of Behçet disease, *Ann Rheum Dis*, 67: 1656-1662
- Hatemi, G., Christensen, R., Bang, D., Bodaghi, B., Celik, A. F., Fortune, F., Gaudric, J., Gul, A., Kötter, I., Leccese, P., Mahr, A., Moots, R., Ozguler, Y., Richter, J., Saadoun, D., Salvarani, C., Scuderi, F., Sfikakis, P. P., Siva, A., Stanford, M., ... Yazici, H. (2018). 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*, 77(6), 808–818. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213225>
- Karacayli, U., Mumcu, G., Simsek, I., Pay, S., Kose, O., Erdem, H., Direskeneli, H., Gunaydin, Y., & Dinc, A. (2009). The close association between dental and periodontal treatments and oral ulcer course in behcet's disease: a prospective clinical study. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 38(5), 410–415. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2009.00765.x>

- Khemiss, M., Hajjaj, S., Blouza, I., & Beji, M. (2022). Oral manifestations of Behçet's disease. *La Tunisie medicale*, 100(4), 303–308.
- Kokturk, Aysin, Department of Dermatology, Faculty of Medicine Kokturk, Aysin (2012) Clinical and pathological manifestations with differential diagnosis in Behcet's disease, *Pathology Research International* 1-9
- Koné-Paut I. (2016). Behçet's disease in children, an overview. *Pediatric rheumatology online journal*, 14(1), 10. <https://doi.org/10.1186/s12969-016-0070-z>
- Lida M, Kobayashi H, Matsumoto T, Okada M, Fuchigami T, Yao T, et al (1994) Postoperative recurrence in patients with intestinal Behçet's disease. *Dis Colon Rectum* 37:16–21
- Masoumi, M., Tabaraii, R., Shakiba, S., Shakeri, M., & Smiley, A. (2020). Association of lifestyle elements with self-rated wellness and health status in patients with Behcet's disease. *BMC rheumatology*, 4, 49. <https://doi.org/10.1186/s41927-020-00148-1>
- Mumcu G. (2008). Behçet's disease: a dentist's overview. *Clinical and experimental rheumatology*, 26(4 Suppl 50), S121–S124.
- Mumcu, G., Alibaz Öner, F., Ergun, T., & Direskeneli, R. H. (2020). Decreasing incidence and severity of Behçet's disease: a changing trend in epidemiological spectrum possibly associated with oral health. *Turkish journal of medical sciences*, 50(SI-2), 1587–1590. <https://doi.org/10.3906/sag-2003-147>
- Mumcu, G., Ergun, T., Inanc, N., Fresko, I., Atalay, T., Hayran, O., & Direskeneli, H. (2004). Oral health is impaired in Behçet's disease and is associated with disease severity. *Rheumatology* (Oxford, England), 43(8), 1028–1033. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh236>
- Mumcu, G., & Fortune, F. (2021). Oral Health and Its Aetiological Role in Behçet's Disease. *Frontiers in medicine*, 8, 613419. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.613419>

- Mumcu, G., Niazi, S., Stewart, J., Hagi-Pavli, E., Gokani, B., Seoudi, N., Ergun, T., Yavuz, S., Stanford, M., Fortune, F., & Direskeneli, H. (2009). Oral health and related quality of life status in patients from UK and Turkey: a comparative study in Behçet's disease. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 38(5), 406–409. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2009.00752.x>
- Naito, M., Suzukamo, Y., Wakai, K., Azechi, M., Kaneko, F., Nakayama, T., Hamajima, N., & Fukuhara, S. (2014). One-Year Period Prevalence of Oral Aphthous Ulcers and Oral Health-Related Quality of Life in Patients with Behçet's Disease. *Genetics research international*, 2014, 930348. <https://doi.org/10.1155/2014/930348>
- Novak, T., Hamed, M., Bergmeier, L. A., Fortune, F., & Hagi-Pavli, E. (2021). Saliva and Serum Cytokine Profiles During Oral Ulceration in Behçet's Disease. *Frontiers in immunology*, 12, 724900. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.724900>
- Ogunkolade, W., Senusi, A. A., Desai, P., Saco, S., Bibi, A., Gokani, B., Sandionigi, A., & Fortune, F. (2023). Profiling the microbiome of oral and genital mucosal surfaces in Behçet's disease. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*, 253, 109654. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2023.109654>
- Orduyilmaz, F., Ozmeric, N., Elgun, S., Gürbüz, S., Kucuk, H., Bitik, B., Tufan, A., & Göker, B. (2024). Possible Association between Behçet's Disease and Periodontal diseases. *BMC oral health*, 24(1), 964. <https://doi.org/10.1186/s12903-024-04749-x>
- Poveda-Gallego, A., Chapple, I., Iacucci, M., Hamburger, J., Murray, P. I., Rauz, S., Wallace, G. R., & Behçet's Disease Expert Panel (2023). How to recognise a Behçet's ulcer from other types of oral ulceration? Defining Behçet's ulceration by an International Delphi Consultation. *Clinical and experimental rheumatology*, 41(10), 2048–2055. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/joeacu>
- Saadoun, D., & Wechsler, B. (2012). Behçet's disease. *Orphanet journal of rare diseases*, 7, 20. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-20>

- Saccucci, M., Di Carlo, G., Bossù, M., Giovarruscio, F., Salucci, A., & Polimeni, A. (2018). 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>
- Savey, L., Resche-Rigon, M., Wechsler, B., Comarmond, C., Piette, J. C., Cacoub, P., & Saadoun, D. (2014). Ethnicity and association with disease manifestations and mortality in Behçet's disease. *Orphanet journal of rare diseases*, 9, 42. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-9-42>
- 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>
- Schmalz, G., Patschan, S., Patschan, D., & Ziebolz, D. (2020). Oral-Health-Related Quality of Life in Adult Patients with Rheumatic Diseases-A Systematic Review. *Journal of clinical medicine*, 9(4), 1172. <https://doi.org/10.3390/jcm9041172>
- Senusi, A. A., Ola, D., Mather, J., Mather, J., & Fortune, F. (2017). Behçet's syndrome and health-related quality of life: influence of symptoms, lifestyle and employment status. *Clinical and experimental rheumatology*, 35 Suppl 108(6), 43–50.
- Senusi, A., Higgins, S., & Fortune, F. (2018). The influence of oral health and psychosocial well-being on clinical outcomes in Behçet's disease. *Rheumatology international*, 38(10), 1873–1883. <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4117-y>
- Soares, A. C., Pires, F. R., de Oliveira Quintanilha, N. R., Santos, L. R., Amin Dick, T. N., Dziedzic, A., & Picciani, B. L. S. (2023). Oral Lesions as the Primary Manifestations of Behçet's Disease: The Importance of Interdisciplinary Diagnostics-A Case Report. *Biomedicines*, 11(7), 1882. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11071882>
- Sümbüllü, M., Kul, A., Karataş, E., & Memiş, M. (2024). Association between Behçet's disease and apical periodontitis: A cross-sectional study. *Dental and medical problems*, 61(5), 679–685. <https://doi.org/10.17219/dmp/163127>

- Taylor, J., Glenny, A. M., Walsh, T., Brocklehurst, P., Riley, P., Gorodkin, R., & Pemberton, M. N. (2014). Interventions for the management of oral ulcers in Behçet's disease. The Cochrane database of systematic reviews, 2014(9), CD011018. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011018.pub2>
- Yay, M., Çelik, Z., Aksoy, A., Alibaz-Öner, F., Inanç, N., Ergun, T., Direskeneli, H., & Mumcu, G. (2019). Oral health is a mediator for disease severity in patients with Behçet's disease: A multiple mediation analysis study. *Journal of oral rehabilitation*, 46(4), 349–354. <https://doi.org/10.1111/joor.12750>
- Yazici, H., Pazarli, H., Barnes, C. G., Tüzün, Y., Ozyazgan, Y., Silman, A., Serdaroğlu, S., Oğuz, V., Yurdakul, S., & Lovatt, G. E. (1990). A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *The New England journal of medicine*, 322(5), 281–285. <https://doi.org/10.1056/NEJM199002013220501>