

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

# Envolvimento Vascular na Doença de Behçet

Leonor Baganha Ferreira de Lemos

**M**

2018



# Envolvimento Vascular na Doença de Behçet

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar  
Universidade do Porto

Mestrado Integrado em Medicina

## **AUTOR**

Leonor Baganha Ferreira de Lemos

Endereço de correio eletrónico: leonor\_lemos18@hotmail.com

## **ORIENTADOR**

Prof. Doutora Ivone Fernandes Santos da Silva

Professora Associada do ICBAS

Assistente Graduada do Serviço de Angiologia e Cirurgia Vascular do Centro Hospitalar do Porto

Porto, maio de 2018

# Envolvimento Vascular na Doença de Behçet

Maio de 2018

Assinatura do estudante:

Leonor Baganha Ferreira de Almeida

Assinatura do orientador:

~~Juana Fernandes Santos Silva~~

# Agradecimentos

---

À Prof. Doutora Ivone Silva, orientadora deste trabalho, por ter despertado o meu interesse pela cirurgia vascular, por prontamente ter aceitado orientar este projeto, pelo seu incentivo, disponibilidade e pela confiança que depositou em mim.

# Resumo

---

**Introdução:** A doença de Behçet é uma vasculite multissistémica, rara e de etiologia desconhecida. Pode afetar praticamente qualquer órgão e caracteristicamente manifesta-se por ulcerações aftosas orais e genitais, lesões oculares, cutâneas, neurológicas e vasculares. O envolvimento vascular é um dos principais preditores de morbidade e mortalidade, capaz de alterar negativamente o curso clínico da doença.

**Objetivos:** Pretende-se a realização de uma revisão bibliográfica sobre a doença de Behçet, dando enfoque ao espectro de manifestações vasculares que, não raramente acompanha esta doença. É também descrito um caso clínico relativo a um doente do sexo masculino, de 66 anos com doença de Behçet, que durante o curso da doença desenvolveu trombozes venosas e múltiplos aneurismas em artérias periféricas, ilustrando assim, algumas das principais características e peculiaridades deste atingimento.

**Desenvolvimento:** Quando as complicações vasculares dominam o quadro clínico da doença de Behçet é frequente utilizar-se o termo “vasculo-Behçet”. Nesta doença, artérias e veias de todos os tamanhos podem ser atingidas. A trombose venosa dos membros inferiores é a manifestação vascular mais frequente. As veias cavas superior e inferior, o seio venoso cerebral e o lado direito do coração são outros territórios venosos que podem ser atingidos pela doença de Behçet. A nível arterial podem desenvolver-se aneurismas, pseudoaneurismas, estenoses e oclusões. Os aneurismas das artérias aorta, pulmonar e periféricas são os fenómenos arteriais mais frequentemente descritos. O seu elevado risco de rotura exige um reconhecimento precoce e tratamento agressivo.

**Conclusões:** As lesões vasculares na doença de Behçet são não só severas como fatais. Reconhecer precocemente estas lesões, no contexto de doença de Behçet é fundamental, uma vez que estes doentes beneficiam de um tratamento mais agressivo. Os glicocorticóides e os agentes imunossupressores são a base da terapia, tendo como objetivo o controlo da vasculite. A cirurgia é muito importante no tratamento de aneurismas periféricos. No entanto, o resultado após a intervenção cirúrgica é adversamente influenciado por complicações decorrentes da natureza inflamatória desta doença.

**Palavras-Chave:** doença de Behçet, aneurisma, vasculite, trombose, diagnóstico, tratamento.

# Abstract

---

**Introduction:** Behçet's disease is a rare multisystemic vasculitis of unknown etiology. It can affect virtually any organ. Oral and genital aphthous ulcerations, ocular, cutaneous, neurological and vascular lesions are characteristic of this disease. Vascular involvement is one of the main predictors of morbidity and mortality, capable of negatively alter the course of the disease.

**Objectives:** The aim of this work is to carry out a bibliographic review on Behçet's disease, focusing on the spectrum of vascular manifestations that, not infrequently can be seen in this disease. A clinical case of a 66-year-old male patient with Behçet's disease, who developed venous thrombosis and multiple aneurysms in peripheral arteries during the course of the disease is also described, illustrating some of the main characteristics and peculiarities of this involvement.

**Development:** The term "vasculo-Behçet" is often used when vascular complications dominate the clinical presentation of Behçet's disease. In this disease, arteries and veins of all sizes can be affected. Venous thrombosis of the lower limbs is the most frequent vascular manifestation. Other venous territories can also be affected by Behçet's disease, such as the superior and inferior vena cava, the cerebral venous sinus and the right side of the heart. The arterial disease can be seen in the form of aneurysms, pseudoaneurysms, stenosis and occlusions. Aneurysms of the aorta, pulmonary and peripheral arteries are the most frequently encountered arterial phenomena. The high risk of rupture requires early recognition and aggressive treatment.

**Conclusion:** Vascular lesions in Behçet's disease are not only severe but also fatal. Early recognition of these lesions in patients with Behçet's disease is important as patients benefit from more aggressive treatment. Glucocorticoids and immunosuppressive agents are the basis of therapy, with the aim of controlling vasculitis. Surgery is very important in the treatment of peripheral aneurysms. However, the outcome after surgical intervention is adversely influenced by complications arising from the inflammatory nature of this disease.

**Keywords:** Behçet disease, aneurysm, vasculitis, thrombosis, diagnosis, treatment.

# Abreviaturas

---

**CHP**- Centro Hospitalar do Porto

**DB**- doença de Behçet

**EULAR** - Liga Europeia Contra o Reumatismo

**HLA** – antigénio leucocitário humano

**ICBD** - *International Criteria for Behçet's Disease*

**ISG** - *International Study Group*

**MMP** - metaloproteinases de matriz

**SBC** - síndrome de Budd-Chiari

**TNF** - fator de necrose tumoral

**TVP** – trombose venosa profunda

**VCI** – veia cava inferior

**VCS** – veia cava superior

# Índice

---

<b>Introdução</b> .....	1
Doença de Behçet .....	1
<b>Metodologia</b> .....	4
<b>Envolvimento Vascular</b> .....	5
Características Gerais .....	5
Etiopatogénese .....	6
- Fenómenos Trombóticos .....	6
- Fenómenos Aneurismáticos .....	7
Manifestações Clínicas do Vasculo-Behçet .....	7
- Trombose Venosa dos Membros Inferiores .....	7
- Trombose da Veia Cava Inferior .....	8
- Síndrome de Budd-Chiari .....	9
- Trombose da Veia Cava Superior .....	9
- Trombose dos Seios Venosos Cerebrais .....	10
- Envolvimento da Artéria Pulmonar .....	10
- Envolvimento Arterial Extrapulmonar .....	11
- Envolvimento Cardíaco .....	13
Tratamento .....	14
Prognóstico .....	16
<b>Caso Clínico</b> .....	17
<b>Discussão</b> .....	18
<b>Conclusão</b> .....	20
<b>Anexos</b> .....	21
Anexo 1 - Tabela I - <i>International Study Group (ISG) criteria for Behçet's Disease</i> .....	22
Anexo 2 - Tabela II - <i>Score de pontuação International Criteria for Behçet's Disease</i> .....	23
Anexo 3 - <i>Poster exibido na Porto Vascular Conference 2018</i> .....	24
Anexo 4 – <i>Certificado de participação na Porto Vascular Conference 2018</i> .....	25
<b>Bibliografia</b> .....	26



## Lista de Figuras

---

<b>Figura 1</b> - Último controlo com Angio-TC em 2018: pontagem cruzada ilíaca externa direita – femoral superficial esquerda com prótese de Dacron e pontagem entre a prótese ilio-femoral cruzada e a artéria femoral superficial distal direita. ....	<b>19</b>
---	-----------

# Introdução

---

## Doença de Behçet

A doença de Behçet (DB) é uma vasculite multissistémica rara<sup>1</sup>, caracterizada por episódios recorrentes de úlceras aftosas orais e genitais, lesões oculares e lesões cutâneas, podendo afetar praticamente qualquer órgão, a qualquer momento durante o seu curso, tendo particular importância o atingimento vascular, neurológico, articular e gastrointestinal<sup>1-3</sup>.

Ainda que seja já conhecida desde a antiguidade hipocrática (século V a.C.), a doença deve o seu nome ao dermatologista turco Hulusi Behçet, que a descreveu em 1937, tendo sido o primeiro a reconhecer o complexo trissintomático (aftose oral, genital e uveíte recorrentes) como uma entidade clínica única<sup>2,4</sup>.

A DB foi classificada como Vasculite de Vasos Variáveis, segundo a revisão da nomenclatura de Chapel Hill em 2012, uma vez que o seu atingimento pode envolver vasos sanguíneos de qualquer tipo (arteriais e venosos) e calibre (pequeno, médio ou grande)<sup>5,6</sup>.

Surge tipicamente entre a terceira e quarta décadas de vida, sendo raro o seu aparecimento na infância e em idades acima dos 55 anos<sup>7</sup>. Ainda que estejam descritos casos em todo o mundo, a DB é especialmente prevalente numa faixa de países que se estende desde o Mediterrâneo até ao Extremo Oriente, que historicamente pertenciam à “Rota da Seda”<sup>5,8</sup>.

Ambos os sexos podem ser afetados, sendo que o *ratio* homem/mulher varia consoante a região geográfica em estudo<sup>4,9</sup>. Na zona do Mediterrâneo os homens são mais afetados, e no Extremo Oriente verifica-se uma predominância feminina<sup>5</sup>.

O curso clínico da doença é caracterizado por períodos de atividade e de remissão sucessivos<sup>5,10</sup>. Os períodos de atividade podem variar, quer em termos de duração, quer

em termos de atingimento de órgãos alvo<sup>4,10</sup>. A aftose oral recorrente é a manifestação mais frequente, sendo que quase todos os doentes a vão apresentar em algum momento do curso da sua doença<sup>11</sup>. As úlceras genitais também são comuns e ocorrem no escroto e no pênis nos homens e na vulva nas mulheres<sup>11</sup>. As complicações oftálmicas são uma importante causa de cegueira nos países com elevada prevalência da doença, sendo a uveíte recorrente e a vasculite da retina as manifestações características<sup>1,2</sup>. A pele também pode ser afetada, principalmente sob a forma de pseudofoliculite e eritema nodoso<sup>12</sup>. Ainda que menos frequentemente, os sistemas vascular, gastrointestinal, neurológico e articular também podem ser atingidos, sendo, no entanto, importantes causas de morbidade e mortalidade.

A etiopatogenia da doença ainda não é completamente conhecida, mas a combinação de fatores genéticos e ambientais parece desempenhar um importante papel. A hipótese mais aceita é que uma reação inflamatória excessiva, desencadeada por um agente infeccioso ou ambiental, num hospedeiro predisposto geneticamente, resulte na inflamação de órgãos, mediada pelo sistema imune. Vários genes parecem estar associados a esta doença, principalmente os da classe HLA-B. Dentro desta classe, o gene HLA-B51 é o marcador genético mais fortemente associado com a DB, nas regiões que compõem a clássica Rota da Seda, havendo uma forte associação nos doentes turcos e japoneses, quando comparados com os caucasianos<sup>7,13</sup>.

O diagnóstico da DB é essencialmente clínico, não existindo testes laboratoriais específicos<sup>10</sup>. No entanto, critérios de classificação/diagnóstico podem ser úteis. Existem dezassete conjuntos de critérios diagnósticos para a doença de Behçet<sup>14</sup>. Dentro destes, os *International Study Group (ISG) criteria for Behçet's disease* e os *International Criteria for Behçet's Disease (ICBD)* são os mais comumente utilizados, tendo sido desenvolvidos com a colaboração de especialistas de vários países. Os critérios ISG (Tabela I) foram criados em 1990 e incluem quatro achados clínicos e um teste de patergia positivo<sup>1</sup>. Dentro dos achados clínicos como lesões orais, genitais, cutâneas e oculares, as ulcerações aftosas orais são mandatórias para o diagnóstico<sup>1</sup>. Em 2006 foram propostos os critérios

ICBD (Tabela II), que adicionaram lesões vasculares e neurológicas aos cinco itens dos critérios ISG<sup>1</sup>.

Tendo em conta que a doença se pode apresentar com manifestações muito variadas e com atingimento de múltiplos sistemas, o tratamento da DB deve ser adaptado à localização e à gravidade dessas manifestações. Deve ser individualizado para cada doente, sendo grande parte das vezes sintomático e empírico, exigindo uma cooperação multidisciplinar entre diferentes especialistas. Os principais objetivos são o controlo dos sintomas, a supressão rápida da inflamação e a prevenção do dano de órgãos e da recorrência da doença<sup>15</sup>. Os principais agentes utilizados são os anti-inflamatórios e os imunossuppressores e muitas vezes são utilizados esquemas combinados, de forma a maximizar a eficácia terapêutica, minimizando os efeitos secundários<sup>12</sup>.

Dada a heterogeneidade desta doença, o prognóstico é difícil de avaliar e depende, em grande parte dos sistemas de órgãos que são afetados. Sabe-se, no entanto, que o envolvimento vascular é um dos principais preditores de morbilidade e mortalidade, capaz de alterar negativamente o curso da doença.

Neste trabalho estão descritas as principais características deste envolvimento, bem como o seu tratamento. Foi também incluído um caso clínico que ilustra algumas das características e peculiaridades deste atingimento.

## Metodologia

---

A revisão bibliográfica de literatura científica foi feita com recurso à base de dados *PubMed*, utilizando como palavras-chave: doença de Behçet (*Behçet disease*), aneurisma (*aneurysm*), vasculite (*vasculitis*), trombose (*thrombosis*), diagnóstico (*diagnosis*) e tratamento (*treatment*). Foram incluídos artigos em inglês, publicados entre 2000 e 2017.

Foram ainda utilizados como fonte de informação, o livro “*Rutherford's Vascular Surgery*” e a atualização das recomendações da Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR) para o tratamento da Doença de Behçet publicada em Abril de 2018.

O caso clínico apresentado foi obtido através da base de dados do Serviço de Angiologia e Cirurgia Vascular do Centro Hospitalar do Porto (CHP).

Foi solicitada autorização para a inclusão dos dados referentes a este caso clínico ao Conselho de Administração do CHP e sua Comissão de Ética, tendo sido obtido um parecer favorável.

# Envolvimento Vascular

---

## Características Gerais

O termo “vasculo-Behçet” é frequentemente utilizado para os casos em que as complicações vasculares estão presentes ou dominam o quadro clínico da doença de Behçet<sup>9,16</sup>.

O envolvimento vascular atinge entre 5-40% dos doentes, variando consoante a nacionalidade da população em estudo<sup>4,10</sup>. É mais frequente e mais grave nos homens e nos doentes que desenvolvem a patologia numa idade jovem<sup>4,10,16</sup>.

Pode atingir o sistema arterial ou, mais frequentemente, o venoso, podendo os dois sistemas estar atingidos simultaneamente. A maior parte dos doentes tem o primeiro episódio sintomático nos primeiros 5-10 anos após o início da doença<sup>1,4,10</sup>. Em cerca de 20% dos doentes, o envolvimento vascular coincide com o aparecimento da doença<sup>10</sup>, podendo inclusivamente, ser a primeira manifestação, precedendo os sintomas clássicos<sup>17</sup>. O atingimento vascular está frequentemente associado a febre, sintomas constitucionais, e elevação dos reagentes de fase aguda<sup>1,18</sup>.

A trombose venosa dos membros inferiores é a complicação vascular mais frequente e, tendencialmente, a que ocorre mais precocemente, sendo considerada um fator preditivo para eventos vasculares futuros noutros locais. As veias cavas superior e inferior, o seio venoso cerebral e o lado direito do coração são outros territórios venosos que podem ser acometidos pela DB. O envolvimento da artéria pulmonar e a trombose da veia cava também costumam ocorrer nos primeiros anos da doença. Por outro lado, a doença arterial não-pulmonar ocorre significativamente mais tarde<sup>1,9,10</sup>.

Apesar de ser menos comum e de se desenvolver mais tarde do que a doença venosa, a doença arterial é uma causa importante de morbilidade e mortalidade, principalmente quando envolve as artérias pulmonares<sup>3</sup>. O espectro de manifestações arteriais inclui aneurismas, pseudoaneurismas, estenoses e oclusões<sup>8</sup>.

Regra geral, o envolvimento vascular tem um carácter recorrente, característica que é transversal à restante sintomatologia da DB. As recidivas podem dar-se em qualquer localização, no entanto ocorrem mais frequentemente nos segmentos previamente afetados ou em segmentos contíguos<sup>10</sup>.

## **Etiopatogénese**

### Fenómenos Trombóticos

A trombose na DB difere de outras formas de trombose na medida em que os trombos aderem firmemente à parede do vaso, não tendem a embolizar e são de carácter inflamatório<sup>19</sup>. Ainda que a tendência trombótica seja uma das características *major* do vasculo-Behçet, o mecanismo patológico exato responsável pelo estado pro-trombótico não é completamente conhecido<sup>20</sup>.

A maioria das anomalias trombóticas foi atribuída ao dano endotelial secundário à vasculite. Efetivamente, as células do endotélio vascular desempenham um papel importante na defesa contra a trombose, desempenhando funções anticoagulantes e fibrinolíticas. No entanto, pelo facto de, noutras doenças vasculíticas não haver risco aumentado de trombose, o dano endotelial não parece ser o único responsável por este estado pro-trombótico<sup>20</sup>. Outros fatores pro-trombóticos e polimorfismos têm sido estudados<sup>21</sup>: fator V de Leiden, homocisteína, trombomodulina, fator de von Willebrand, lipoproteína A, entre outros<sup>18,20,22</sup>. No entanto, os resultados têm sido inconsistentes e nenhuma anomalia da coagulação, dos anticoagulantes ou do sistema fibrinolítico foi ainda confirmada<sup>18,20</sup>.

A parede venosa encontra-se espessada pela inflamação e frequentemente obstruída total ou parcialmente pelo trombo<sup>10</sup>. O trombo adere firmemente à parede do vaso, motivo que parece explicar o facto de o tromboembolismo ser muito raro, apesar da alta frequência de doença venosa na DB<sup>20,23</sup>.

## Fenómenos Aneurismáticos

As lesões arteriais na DB apresentam características que as diferenciam da aterosclerose e de outros distúrbios. Pensa-se que a patogénese dos aneurismas seja causada pela obliteração dos *vasa vasorum* pelo processo inflamatório, resultando na disrupção do fluxo de nutrientes para as paredes arteriais<sup>16</sup>. Isto resulta em necrose transmural com conseqüente formação de pseudoaneurismas ou rotura da parede arterial. Níveis aumentados de metaloproteinases de matriz (MMP), MMP-9 e MMP-2, foram reportados em casos de vasculo-Behçet, particularmente em doentes com envolvimento aneurismático. Assim, as MMP, que são importantes no remodelamento dos tecidos e na destruição dos componentes da matriz extracelular parecem desempenhar um papel importante na formação de aneurismas<sup>21</sup>. A disfunção endotelial e a hipercoagulabilidade característicos da DB também parecem contribuir para a patogénese da doença aneurismática<sup>16</sup>.

## **Manifestações Clínicas do Vasculo-Behçet**

### Trombose Venosa dos Membros Inferiores

A trombose venosa dos membros inferiores é a forma de envolvimento vascular mais frequente na DB<sup>10,24,25</sup>. É, habitualmente, um achado precoce, aparecendo nos primeiros anos de doença.

A trombose venosa profunda (TVP) e a trombose venosa superficial dos membros inferiores são consideradas as manifestações mais típicas do vasculo-Behçet<sup>26</sup>, correspondendo a 60-80% de todas as lesões vasculares<sup>10,18,26</sup>.

A TVP dos membros inferiores envolve mais frequentemente as veias femoral e poplítea de ambos os membros. Numa fase aguda apresenta-se com edema, dor e claudicação venosa<sup>10</sup> e os sintomas crónicos incluem dor, edema, prurido, rarefação pilosa



dos membros, formação de veias varicosas, hiperpigmentação e ulceração<sup>10</sup>. O Eco-Doppler é útil para distinguir a TVP aguda da crónica<sup>10</sup>.

A tromboflebite superficial envolve veias de grande e pequeno calibre dos membros inferiores, sendo a veia grande safena a mais afetada<sup>23</sup>. O exame histológico revela um trombo organizado no lúmen da veia afetada. Tende a estar associada a TVP das extremidades inferiores e da veia cava inferior. Manifesta-se como uma lesão nodular avermelhada que pode mimetizar o eritema nodoso<sup>10</sup>. Apesar da distinção entre as duas lesões ser difícil, o eritema nodoso é mais frequente em mulheres e geralmente está associado a outras manifestações mucocutâneas como as úlceras aftosas orais e genitais. Por outro lado, a tromboflebite superficial é mais comum em homens e geralmente está associada a envolvimento de grandes vasos, noutra local<sup>18</sup>. A trombose de veias superficiais pode ocorrer na sequência de uma venipuntura<sup>9</sup> e deve ser considerada um fator de risco para eventos vasculares futuros<sup>9</sup>.

Quando secundária a DB, a trombose venosa apresenta características que a permitem distinguir da trombose venosa secundária a outras causas ou idiopática<sup>27</sup>. Sexo masculino, idade jovem aquando do aparecimento e envolvimento bilateral de veias superficiais e profundas sugerem DB<sup>27</sup>. O curso da trombose venosa em pacientes com DB também é distinto, com mais recidivas e formação de vasos colaterais e menor recanalização do trombo<sup>1,27</sup>. Estas características parecem contribuir para uma complicação clínica crónica, relativamente comum em doentes que sofrem de trombose venosa profunda, o síndrome pós-trombótico<sup>10</sup>, que origina sintomas como dor crónica, edema e ulcerações de estase<sup>27,28</sup>.

### Trombose da Veia Cava Inferior

O segundo local mais comum de trombose venosa na DB é a veia cava, acometendo 15% dos doentes<sup>10</sup>.

Todas as porções da veia cava inferior (VCI) – infrahepática, hepática e suprahepática – podem estar envolvidas<sup>1</sup>. Os doentes com trombose da VCI apresentam-se com dor

abdominal e edema dos membros inferiores que pode ser bilateral. A oclusão crônica pode tornar evidente no exame físico a existência de circulação venosa colateral<sup>1,18</sup>.

### Síndrome Budd-Chiari

O síndrome de Budd-Chiari (SBC) é uma complicação séria, ainda que rara da DB, acometendo menos de 5% dos doentes com envolvimento vascular<sup>10</sup>. Apesar do principal fator de risco na população geral para este síndrome ser o estado de hipercoagulabilidade, a DB é uma importante causa, principalmente em regiões onde esta doença é endêmica<sup>1</sup>. É causado pela obstrução no fluxo de saída venoso hepático em algum nível, desde as pequenas veias hepáticas até a junção da veia cava inferior com a aurícula direita<sup>10</sup>. Na DB o envolvimento da VCI (partes hepática ou supra-hepática) é essencial, podendo ser isolado ou acompanhado pelo envolvimento de uma ou mais veias hepáticas<sup>10</sup>. Frequentemente a trombose venosa dos membros inferiores, a trombose da veia íliaca e a trombose da VCI infra-hepática estão concomitantemente presentes<sup>10</sup>.

Este síndrome manifesta-se com dor abdominal, ascite, e edema do escroto e dos membros inferiores, podendo a insuficiência hepática estar presente nos casos mais graves<sup>29</sup>. Algumas características demográficas e clínicas ajudam a diferenciar o SBC secundário à doença de Behçet, daquele secundário a outras causas. Quando associado à DB há uma predominância masculina, ocorre em idade mais jovem, e há oclusão da VCI em detrimento da oclusão das veias hepáticas<sup>10</sup>. É essencial o diagnóstico de DB nos doentes com SBC uma vez que a mortalidade é extremamente elevada se os doentes forem apenas tratados com anticoagulantes, sem tratamento imunossupressor<sup>1</sup>.

### Trombose da Veia Cava Superior

A trombose da veia cava superior (VCS) é consideravelmente menos comum que a trombose da VCI<sup>10</sup>. As manifestações da trombose da VCS durante a fase aguda incluem dispneia e edema da face, pescoço e membros superiores. Apesar da apresentação alarmante, o curso geralmente é benigno, graças à circulação colateral eficiente e à baixa

taxa de recidiva<sup>1</sup>. No entanto, raramente podem surgir complicações como efusão pleural, quilotórax e síndrome da apneia do sono<sup>1,18</sup>.

### Trombose dos Seios Venosos Cerebrais

A trombose dos seios venosos cerebrais é uma manifestação perigosa da DB. O seu aparecimento é mais comum em doentes jovens, do sexo masculino, nos cinco primeiros anos após o aparecimento da doença, em contraste com o envolvimento do parênquima cerebral que ocorre mais tardiamente<sup>10,30</sup>. O seio sagital superior e o seio transversal são os locais mais comumente afetados<sup>10,29</sup>. A trombose dos seios venosos cerebrais está fortemente associada a envolvimento vascular noutros locais do corpo, precedendo-os frequentemente<sup>1,10</sup>. Assim, à semelhança da trombose venosa dos membros inferiores, a trombose dos seios venosos cerebrais pode ser um fator preditor de futuros envoltimentos vasculares. Por outro lado, o envolvimento simultâneo do parênquima cerebral não é comum<sup>1,3</sup>.

As queixas mais frequentes nestes doentes estão relacionadas com o aumento da pressão intracraniana- cefaleia persistente, papiledema, náuseas, vômitos e diplopia<sup>10,23</sup>.

### Envolvimento da Artéria Pulmonar

Ainda que seja uma manifestação relativamente rara, atingindo menos de 5% dos doentes<sup>10,18</sup>, o envolvimento da artéria pulmonar é a forma de atingimento vascular mais temida. Manifesta-se principalmente como doença aneurismática e mais raramente como trombose *in situ*<sup>1,18</sup>. Desenvolve-se precocemente durante o curso da doença de Behçet e está fortemente associado a outras manifestações vasculares<sup>25</sup>, como trombose venosa profunda dos membros inferiores, trombose dos seios venosos cerebrais e trombose intracardíaca<sup>10,31</sup>. Estas características diferem daquelas apresentadas pela doença arterial extrapulmonar, que se manifesta mais tardiamente e tem menor associação com a doença venosa<sup>31</sup>. Estas diferenças podem em parte ser explicadas pelo facto de as artérias pulmonares se assemelharem anatomopatologicamente a estruturas venosas, com paredes mais finas, menor elasticidade e pressões mais baixas<sup>31,32</sup>.

As hemoptises são o sintoma mais comum e mais alarmante do envolvimento da artéria pulmonar<sup>33</sup>. Podem ser maciças em até um terço dos doentes e levar a morte imediata em 15% dos casos, apesar do tratamento e seguimento adequados<sup>31</sup>. As hemoptises maciças são mais frequentes nos doentes com aneurisma da artéria pulmonar do que naqueles com trombose isolada<sup>31</sup>. Tosse, febre, dor torácica e dispneia são outros sintomas menos específicos que também podem estar presentes.

Os aneurismas, a forma mais comum de envolvimento da artéria pulmonar, podem ser únicos ou múltiplos, uni ou bilaterais, verdadeiros ou falsos<sup>33</sup>. Caracteristicamente são acompanhados de outros eventos vasculares extrapulmonares incluindo trombozes venosas profundas e subcutâneas e/ou aneurismas ou oclusões arteriais<sup>32,33</sup>

A trombose das artérias pulmonares na DB é, geralmente, trombose *in situ*. O trombo intraluminal nas artérias pulmonares parece ser secundário à inflamação da parede da artéria. Apesar de a trombose venosa profunda ser comum na DB, a embolia pulmonar é rara porque os trombos estão firmemente aderentes às paredes das veias dos membros inferiores.

Distúrbios parenquimatosos pulmonares como nódulos, cavitações e consolidações estão presentes em até 90% dos doentes com DB e atingimento da artéria pulmonar<sup>1,10</sup>. Pensa-se que estes achados sejam secundários a doença vascular microscópica<sup>1,10</sup>. Deve ter-se em conta que mais do que um distúrbio pulmonar pode estar presente no mesmo doente, num determinado momento ou durante a progressão da doença.

Os aneurismas e as trombozes podem regredir em até 70% dos doentes que recebem tratamento imunossupressor adequado<sup>10,31</sup>, sendo que até 20% tem recorrências<sup>10,31</sup>. Apesar do controlo da atividade da doença, do seguimento adequado e do tratamento agressivo, a morbidade e a mortalidade secundárias a distúrbios relacionados com a artéria pulmonar são consideravelmente elevadas<sup>1,31</sup>. O aumento do diâmetro dos aneurismas e a pressão arterial pulmonar elevada à apresentação são fatores de mau prognóstico<sup>31</sup>.

## Envolvimento Arterial Extrapulmonar

As lesões arteriais extrapulmonares ocorrem mais tardiamente no curso da doença, sendo mais frequente o desenvolvimento de aneurismas do que de oclusões trombóticas<sup>10</sup>. São frequentemente lesões isoladas<sup>9</sup>, mas podem ser múltiplas<sup>16</sup> e coexistir com trombozes venosas<sup>9</sup>.

A aorta abdominal e as artérias dos membros inferiores são as mais afetadas, sendo que as artérias dos membros superiores, as carótidas, as artérias cerebrais e as artérias viscerais também podem estar envolvidas<sup>1,8</sup>. Os sintomas variam consoante a artéria afetada.

Regra geral, os aneurismas periféricos manifestam-se como massas pulsáteis e dolorosas nas extremidades ou no pescoço<sup>18</sup>. Os doentes com aneurismas das extremidades inferiores podem apresentar claudicação, dor e raramente, ulceração digital<sup>10</sup>. Os aneurismas da aorta abdominal originam dor abdominal ou lombar e podem progredir rapidamente para rotura, resultando em hematomas retroperitoneais ou hemoperitoneus<sup>22</sup>.

Pseudoaneurismas saculares são as formações mais comumente encontradas<sup>7,10</sup>. A formação de aneurismas na DB pode ser secundária a punção arterial<sup>9</sup>.

Os aneurismas arteriais são uma causa *major* de mortalidade, devido ao seu elevado risco de rotura<sup>18</sup>. A cirurgia vascular para tratamento dos aneurismas periféricos e aórticos é, na maior parte das vezes, mandatória. No entanto, a trombose dos enxertos, principalmente autólogos e a crescente tendência a desenvolver falsos aneurismas recorrentes nos locais anastomóticos causam sérios desafios no tratamento cirúrgico<sup>7</sup>.

Outra manifestação característica da doença arterial na DB é a oclusão arterial, que pode acometer a aorta, arco aórtico, artérias subclávias, braquiais, ilíacas, femorais e poplíteas<sup>8</sup>. As oclusões ou estenoses arteriais podem ser assintomáticas ou associadas a sintomas isquémicos, dependendo da existência de circulação colateral<sup>9</sup>.

## Envolvimento Cardíaco

O envolvimento cardíaco na DB é raro e está associado a mau prognóstico<sup>34,35</sup>. Pode manifestar-se sob a forma de miocardite, pericardite, trombose intracardíaca, endocardite, fibrose endomiocárdica, insuficiência valvular e doença arterial coronária<sup>3,10,34,36</sup>.

A trombose intracardíaca é extremamente rara, ocorrendo apenas em situações nas quais o sistema imune está altamente ativado<sup>37</sup>. Isto porque, o endocárdio é menos susceptível ao dano por complexos imunes circulantes e aos vários mediadores inflamatórios, devido à rápida velocidade do fluxo sanguíneo dentro das câmaras cardíacas<sup>37</sup>. Tem fortes associações com outros tipos de envolvimento vascular, principalmente com o aneurisma da artéria pulmonar, sendo que, quando há trombose cardíaca é mandatório avaliar as artérias pulmonares<sup>1,9,18</sup>. Tipicamente ocorre no lado direito do coração, mais comumente no ventrículo direito<sup>1,18</sup>. O trombo adere firmemente ao endocárdio subjacente ou miocárdio<sup>18</sup>. As recidivas da trombose intracardíaca são pouco comuns<sup>10</sup>.

O atingimento das artérias coronárias pode dar-se sob a forma de aneurisma, estenose ou arterite coronária<sup>35</sup>. Os aneurismas coronários podem ser isolados ou múltiplos e frequentemente coexistem com estenose coronária<sup>1</sup>. Tipicamente os doentes são jovens e as lesões proximais<sup>10</sup>. As manifestações clínicas são variáveis. Alguns doentes apresentam-se com isquemia miocárdica silenciosa e outros com angina de peito, insuficiência cardíaca ou enfarte agudo do miocárdio<sup>1,35</sup>. Por sua vez, os síndromes coronários agudos podem complicar-se com a formação de trombos ou aneurismas coronários<sup>1</sup>.

## Tratamento

Ainda que a etiopatogênese da DB não seja totalmente conhecida, a evidência apoia a sua natureza inflamatória<sup>21</sup> e deste modo, a imunossupressão é considerada o pilar do tratamento da DB com atingimento vascular<sup>19</sup>. O tratamento imunossupressor reduz as taxas de recorrência e prolonga a sobrevida<sup>10</sup>. Para além do alívio da sintomatologia provocada pelo atingimento vascular, um dos principais objetivos do tratamento é evitar os eventos fatais, como a rotura aneurismática e a trombose de vasos pulmonares<sup>21</sup>.

A Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR) recomenda o uso de glicocorticóides e imunossupressores (azatioprina, ciclofosfamida e ciclosporina-A) para o tratamento agudo da trombose venosa profunda<sup>15</sup>. Qualquer um dos três agentes pode ser utilizado, não havendo dados que demonstrem a superioridade de algum dos fármacos<sup>15</sup>. Estes agentes anti-inflamatórios promovem uma supressão rápida e persistente das lesões vasculares e previnem a expansão da trombose e a sua recorrência<sup>26,29</sup>. Por vezes, a trombose é refratária à terapia imunossupressora tradicional, sendo necessárias alternativas terapêuticas. Assim, outras abordagens têm sido consideradas, baseadas nas características patofisiológicas conhecidas da doença. Nos últimos anos, três agentes inibidores do fator de necrose tumoral (TNF) têm sido usados na DB: infliximab, adalimumab e etarnecept<sup>26</sup>. Assim, nos doentes com trombose recorrente ou refratária, ou que sejam intolerantes a azatioprina, ciclofosfamida e ciclosporina A, os anti-TNF podem ser uma importante alternativa terapêutica<sup>15,19</sup>. A utilização de agentes anticoagulantes também pode ser considerada no caso de trombose refratária<sup>15</sup>. No entanto, deve ter-se especial cuidado nesta utilização, uma vez que a presença de aneurismas arteriais está fortemente associada a trombose venosa profunda<sup>15</sup>. A procura de aneurismas nestes doentes deve ser exaustiva e os clínicos devem estar alerta para este risco<sup>15</sup>. Tendo em contas as diferenças na patofisiologia do envolvimento vascular na DB, nomeadamente o baixo risco de embolização e o risco aumentado de hemorragia quando estão presentes aneurismas concomitantes<sup>21</sup>, o uso de anticoagulantes é controverso, não estando recomendado na DB, para além desta situação<sup>26,29</sup>.

Na trombose da veia cava superior, diuréticos e corticóides devem ser adicionados à azatioprina, para melhoria dos sintomas. A implementação de filtros na veia cava deve ser evitada, uma vez que a embolização é rara e a punção pode ativar uma resposta inflamatória.

A trombose intracardíaca deve ser tratada com corticosteróides e ciclofosfamida<sup>9</sup>.

A doença aneurismática na DB tem mau prognóstico, devido ao elevado risco de rotura. As indicações habituais de tratamento dos aneurismas de acordo com o tamanho, a taxa de progressão e os sintomas não são tão aplicáveis aos aneurismas na doença de Behçet, tendo em conta que a maioria dos aneurismas é sacular e a tendência a romper não tem correlação com o seu tamanho.

O tratamento primário dos aneurismas da artéria pulmonar deve ser feito com glicocorticóides em alta dose e ciclofosfamida<sup>15</sup>. Os fármacos devem ser administrados em pulsos intravenosos e posteriormente devem ser mantidos os corticóides orais<sup>15</sup>. Casos refratários podem beneficiar de terapia com infliximab<sup>15</sup>. O tratamento cirúrgico dos aneurismas da artéria pulmonar está associado a elevadas taxas de mortalidade, pelo que a cirurgia só deve ser realizada em situações ameaçadoras de vida<sup>15</sup>. A embolização endovascular pode ser necessária em doentes com hemorragia ativa ou que apresentam alto risco de sangrar<sup>10,15,21</sup>.

Os aneurismas de artérias periféricas e da aorta requerem cirurgia emergente, a não ser que sejam pequenos, assintomáticos e com baixo risco de rotura<sup>15</sup>. Nestas situações, o tratamento médico com alta dose de corticosteróides e ciclofosfamida pode ser suficiente<sup>15</sup>. O *timing* ideal para a cirurgia de aneurismas relacionados com a DB é controverso<sup>21</sup>. A cirurgia deve ser realizada na remissão e não na fase ativa da doença pelo que, devem ser administrados concomitantemente, imunossuppressores com o objetivo de prevenir recidivas e melhorar o *outcome* cirúrgico<sup>15,25</sup>.

Nos aneurismas de artérias periféricas, a escolha da intervenção cirúrgica entre interposição de enxerto e a laqueação deve ser feita de acordo com o tamanho e



localização do aneurisma e segundo a experiência do cirurgião<sup>15</sup>. Tendo em conta que a doença de Behçet afeta tanto as artérias como as veias, a maioria dos cirurgiões prefere usar um enxerto sintético, em vez de utilizar veias autólogas<sup>15,38</sup>, dado o elevado risco de recorrência de complicações da doença arterial. As anastomoses devem ser realizadas apenas no segmento arterial considerado saudável<sup>38</sup>.

Os resultados dos procedimentos cirúrgicos são influenciados negativamente pela natureza inflamatória da doença, podendo surgir problemas graves, como repetidas oclusões dos enxertos ou formações de pseudoaneurismas em locais anastomóticos<sup>38</sup>.

## Prognóstico

A DB tem um curso muito variável, caracterizado por períodos de atividade e de remissão. O prognóstico depende, principalmente, do envolvimento clínico<sup>39</sup>. O envolvimento vascular na DB altera drasticamente o seu curso, estando associado a um pior prognóstico.<sup>38</sup> A mortalidade destes doentes atinge os 20%<sup>8,26,35</sup>, sendo que o aneurisma da artéria pulmonar é a manifestação mais mortal da DB, com uma taxa de mortalidade entre 25- 30%<sup>25</sup>. Apesar destes valores, prognóstico da DB com envolvimento vascular melhorou na última década graças à utilização de terapia imunossupressora mais moderna e de uma estratégia de tratamento mais agressiva<sup>39</sup>. A doença e as suas manifestações clínicas tendem a melhorar com o passar do tempo.

## Caso Clínico

---

Homem de 66 anos, caucasiano, casado.

Reformado de arteção.

Desde jovem refere história de úlceras aftosas orais e genitais recorrentes e episódios de uveíte durante a adolescência.

Em fevereiro de 1995, com 43 anos, teve um episódio de trombose venosa profunda ilio-femoral bilateral, sem atingimento da veia cava. Inicia hipocoagulação, com acenocumarol, que mantém.

Em setembro do mesmo ano, foi descoberto um pseudoaneurisma da artéria ilíaca externa esquerda. O doente foi submetido a cirurgia e foi feita pontagem ilio-femoral em termino-terminal com a veia grande safena.

Nesta altura, é feito o diagnóstico de doença de Behçet, com positividade para HLA-B51 e o doente inicia terapia com prednisolona e colchicina, que mantém atualmente.

Em 2000 foi detetado um falso aneurisma da anastomose femoral comum esquerda, tendo sido realizada aneurismectomia e pontagem ilio-femoral com prótese de Dacron.

Em 2002 teve novo pseudoaneurisma da artéria femoral esquerda e novamente foi realizada aneurismectomia e pontagem cruzada ilíaca externa direita – femoral superficial esquerda com prótese de Dacron (Fig.1).

Em 2004, o doente entrou em choque no serviço de urgência com rotura de pseudoaneurisma da artéria femoral superficial esquerda. Foi feita pontagem entre a prótese ilio-femoral cruzada e artéria femoral superficial distal direita. Desde então, o doente apresenta-se estável, sem novas intercorrências do ponto de vista vascular.

Em 1986 foi-lhe diagnosticada nefropatia por IgA, através de biópsia, com evolução muito lenta mas progressiva. Com insuficiência renal desde 2000, mas com contra-indicação para transplante renal pelo risco de trombose e pelas várias intervenções vasculares pélvicas e femorais às quais foi submetido, o doente realiza diálise peritoneal.

## Discussão

---

A presença de ulcerações aftosas orais e genitais recorrentes, episódios de uveíte e lesões vasculares deste caso, permitem confirmar o diagnóstico de doença de Behçet de acordo os critérios de diagnóstico ISG e ICBD.

Este doente apresenta características típicas de um doente com DB em relação ao sexo masculino, início precoce dos sintomas e múltiplas recorrências. Ainda que, tendencialmente as manifestações vasculares, quando presentes, se desenvolvam nos primeiros 5-10 anos da doença, o que não se verifica nesta situação, o caso apresentado pode ser considerado demonstrativo do envolvimento vascular na DB devido aos diferentes tipos de envolvimento vascular, arterial e venoso, e à recorrência dos eventos.

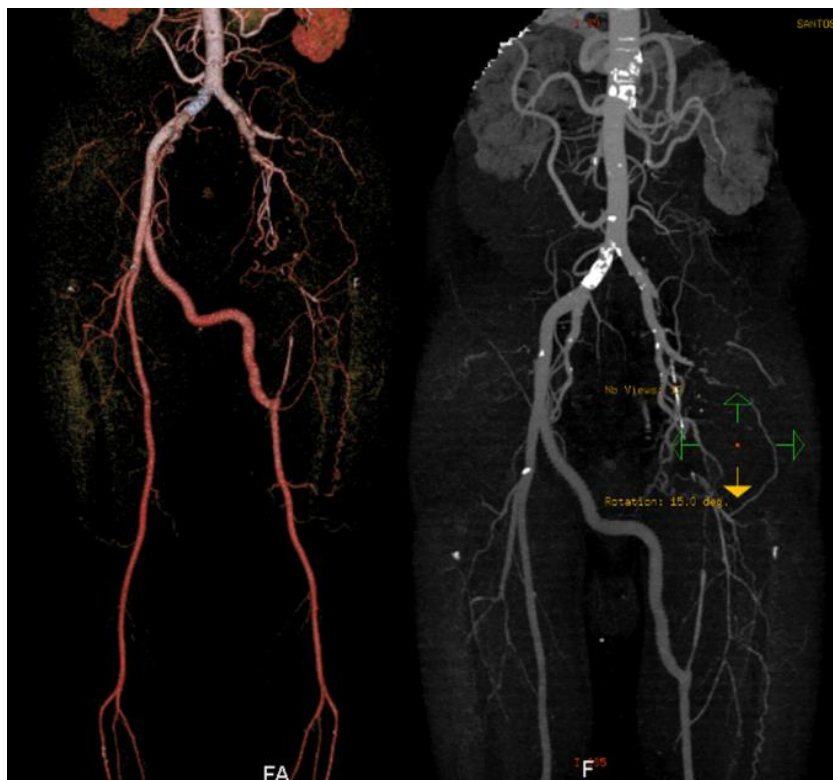
A trombose venosa profunda dos membros inferiores como primeiro evento vascular e a bilateralidade, que acontecem neste caso, também são características de vasculo-Behçet. A doença aneurismática frequentemente coexiste com a trombose venosa, geralmente sob a forma de pseudoaneurismas saculares. Os aneurismas arteriais são uma causa *major* de mortalidade, devido ao seu elevado risco de rotura.

A natureza inflamatória da doença acarreta algumas dificuldades terapêuticas, principalmente a nível cirúrgico. Uma das principais complicações e que está presente no caso apresentado é a tendência a desenvolver falsos aneurismas recorrentes nos locais anastomóticos. As recidivas podem dar-se em qualquer localização, no entanto ocorrem mais frequentemente nos segmentos previamente afetados ou em segmentos contíguos.

A anticoagulação no vasculo-Behçet só está recomendada para os casos de trombose venosa refratária<sup>15</sup> e quando utilizada, deve ter-se em atenção a possibilidade da presença concomitante de doença aneurismática, uma vez que o seu uso quando existem aneurismas pode ter consequências catastróficas. Assim, a utilização de terapia anticoagulante no caso descrito deveria estar contra-indicada, pelo risco implicado.

Este caso torna evidente o grau de morbidade presente nos doentes afetados com DB, particularmente quando está presente atingimento vascular. Neste caso específico, o risco

de trombose e as várias intervenções vasculares pélvicas e femorais limitaram as opções terapêuticas disponíveis para o tratamento da doença renal crônica- o transplante renal.



**Figura 1-** Último controlo com Angio-TC em 2018: pontagem cruzada ilíaca externa direita – femoral superficial esquerda com prótese de Dacron e pontagem entre a prótese ilio-femoral cruzada e a artéria femoral superficial distal direita.

## Conclusão:

---

A doença de Behçet é única entre as vasculites. Afeta mais frequentemente o sistema venoso do que o arterial, pode atingir ambos concomitantemente e é capaz de causar inflamação em vasos de pequeno, médio e grande calibre. O envolvimento vascular, quando domina os quadros clínicos é denominado vasculo-Behçet e representa um aspecto importante e desafiante da doença. A trombose venosa dos membros inferiores é a manifestação vascular mais comum. A doença arterial manifesta-se principalmente sob a forma de aneurismas e, ainda que menos frequente, tem um impacto importante na morbidade e mortalidade dos doentes com DB.

Os glicocorticóides e os agentes imunossupressores são a base da terapia do envolvimento vascular na DB, destinados ao controlo da vasculite. A cirurgia é muito importante no tratamento de aneurismas periféricos. No entanto, o resultado após a intervenção cirúrgica é adversamente influenciado por complicações decorrentes da natureza inflamatória desta doença. O uso de anticoagulantes é controverso dado o elevado risco implicado no seu uso e à eficácia questionável.

O caso clínico apresentado ilustra algumas das características do envolvimento vascular na doença de Behçet, sendo notória a morbidade que lhe está associada e as dificuldades e complicações que decorrem do seu tratamento.

Reconhecer precocemente o envolvimento vascular nestes doentes, é importante, dado apresentarem pior prognóstico e serem candidatos a um tratamento mais agressivo.

## Anexos

---

## Anexo 1

Tabela II - *International Study Group (ISG) criteria for Behçet's Disease*

<b>Critério</b>	<b>Definição</b>
<b>Ulceração Oral Recorrente</b>	Aftas <i>major</i> , aftas <i>minor</i> ou ulceração herpetiforme, observadas pelo médico ou pelo doente, com uma recorrência de pelo menos 3 vezes num período de 12 meses.
<b>Mais dois dos seguintes:</b>	
<b>Ulceração Genital Recorrente</b>	Ulceração aftosa ou cicatrizes observadas pelo médico ou pelo doente.
<b>Lesões Oculares</b>	Uveíte anterior, uveíte posterior ou células no corpo vítreo ao exame com lâmpada de fenda ou vasculite retiniana observada pelo oftalmologista.
<b>Lesões Cutâneas</b>	Eritema nodoso observado pelo médico ou pelo paciente, pseudofoliculite, lesões pápulo-pustulares; ou nódulos acneiformes observados pelo médico em doentes pós-adolescentes sem tratamento com corticosteróides.
<b>Teste de Patergia Positivo</b>	Observado pelo médico em 24-48 horas.

(Adaptada de<sup>3</sup>)

## Anexo 2

**Tabela III** - Score de pontuação *International Criteria for Behçet's Disease*

Sinal/Sintoma	Pontuação
Lesões Oculares	2
Aftose Genital	2
Aftose Oral	2
Lesões Cutâneas	1
Manifestações Neurológicas	1
Manifestações Vasculares	1
Teste de Patergia Positivo	1

**Pontuação igual ou superior a 4 pontos é indicativa de doença de Behçet**

(Adaptada de<sup>40</sup>)



## Anexo 3

Poster exibido na *Porto Vascular Conference 2018*, realizada na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, de 17 a 19 de maio de 2018.

# ENVOLVIMENTO VASCULAR NA DOENÇA DE BEHÇET

Leonor Lemos<sup>1</sup>, Ivone Silva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto <sup>2</sup>Serviço de Cirurgia Vascular – Centro Hospitalar Universitário do Porto

## Introdução

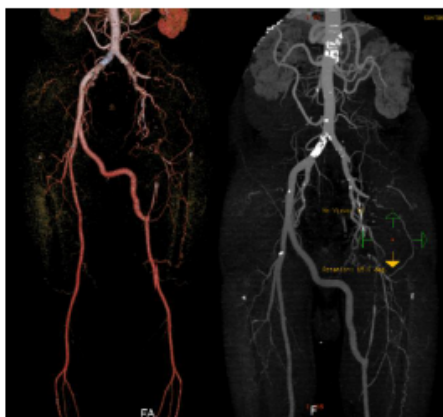
A **Doença de Behçet (DB)** é uma vasculite multissistémica rara, de etiologia desconhecida. Caracteriza-se por episódios recorrentes de úlceras aftosas orais e genitais, lesões oculares e lesões cutâneas, podendo no entanto afetar praticamente qualquer órgão, em qualquer momento. O envolvimento vascular - "Vasculo-Behçet" atinge entre 5-40% dos doentes e pode afetar o sistema venoso, o arterial ou ambos.

## Caso Clínico

Homem de 66 anos, caucasiano, casado.

- ▶ Úlceras aftosas orais e genitais recorrentes e episódios de uveíte durante a adolescência.
- ▶ 1986 - Nefropatia por IGA. IR desde 2000. Em diálise peritoneal.
- ▶ Few/1995- **trombose venosa profunda ilio-femoral bilateral** s/ atingimento da cava. Inicia hipocoagulação com acenocumarol (mantém).
- ▶ Set/1995- **falso aneurisma** da artéria ilíaca externa esquerda. Operado e feita pontagem iliofemoral em termino-terminal com a veia grande safena.
- ▶ 2000- **falso aneurisma da anastomose** femoral comum esquerda. Aneurismectomia e pontagem ilio-femoral com prótese de Dacron.
- ▶ 2002- **novo falso aneurisma** da artéria femoral esquerda. Nova aneurismectomia e pontagem cruzada ilíaca externa direita – femoral superficial esquerda com prótese de Dacron.
- ▶ 2004- entrou em choque no SU com **falso aneurisma roto** da artéria femoral superficial esquerda. Foi feita pontagem entre a prótese ilio-femoral cruzada e artéria femoral superficial distal direita.

**Diagnosticado c/ Doença de Behçet com positividade para HLA-B51. Medicado c/ lepicortinolo e colchicina.** ▶ Desde então estável, sem novas intercorrências do ponto de vista vascular.



**Fig. 1: Último controle com angioTc – 2018:** 2002-pontagem cruzada ilíaca externa direita – femoral superficial esquerda com prótese de Dacron + pontagem entre a prótese ilio-femoral cruzada e artéria femoral superficial distal direita.

## Discussão

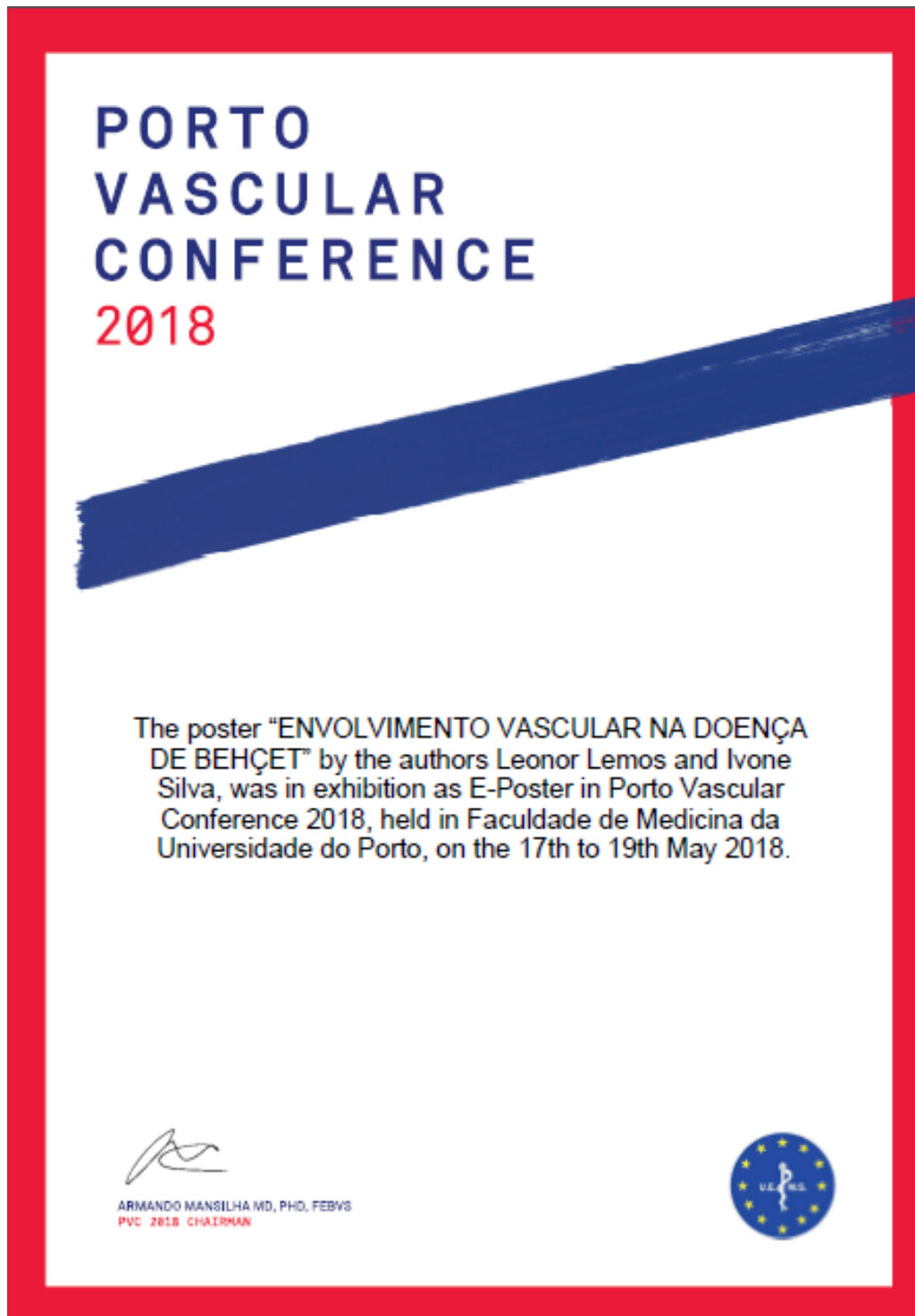
- ✓ O envolvimento vascular na DB é um dos principais preditores de **morbilidade e mortalidade**.
- ✓ Tendencialmente, a trombose venosa dos membros inferiores é o fenómeno vascular que ocorre mais precocemente e é um **fator preditivo** para eventos vasculares futuros.
- ✓ O envolvimento vascular tem um carácter **recorrente**.
- ✓ As recidivas são mais frequentes nos segmentos previamente afetados ou em segmentos contíguos.
- ✓ Uma das principais complicações da arteriopatía aneurismática é o desenvolvimento de **falsos aneurismas recorrentes nos locais anastomóticos**. Os aneurismas devem ser corrigidos **cirurgicamente**.
- ✓ Para o tratamento da doença de Behçet estão recomendados **imunossuppressores**.

## Bibliografia

- Iskan ZH, Vural KM, Bayazit M. Compelling nature of arterial manifestations in Behçet disease. *Journal of Vascular Surgery*. 41(1):53-8
- Alpagut U, Ugurlucan M, Dayioglu E. Major arterial involvement and review of Behçet's disease. *Ann Vasc Surg*. 2007;21(2):232-9
- Calamia KT, Schirmer M, Melikoglu M. Major vessel involvement in Behçet's disease: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(1):24-31
- Seyahi E. Behçet's disease: How to diagnose and treat vascular involvement. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30(2):279-95.

## Anexo 4

**Certificado de participação na *Porto Vascular Conference 2018***, realizada na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, de 17 a 19 de maio de 2018.



# Bibliografia

---

1. Esatoglu, S.N., *et al.* Behcet's syndrome: providing integrated care. *J Multidiscip Healthc* **10**, 309-319 (2017).
2. Davatchi, F., *et al.* Behcet's disease: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. *Expert Rev Clin Immunol* **13**, 57-65 (2017).
3. Yazici, Y., Yurdakul, S. & Yazici, H. Behcet's syndrome. *Curr Rheumatol Rep* **12**, 429-435 (2010).
4. Kotsis, T., Moulakakis, K.G., Mylonas, S. & Andrikopoulos, V. Vascular manifestations of Behcet's disease: report of a case and review of the literature. *Phlebology* **26**, 249-253 (2011).
5. Leonardo, N.M. & McNeil, J. Behcet's Disease: Is There Geographical Variation? A Review Far from the Silk Road. *Int J Rheumatol* **2015**, 945262 (2015).
6. Jennette, J.C., *et al.* 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* **65**, 1-11 (2013).
7. Saadoun, D. & Wechsler, B. Behcet's disease. *Orphanet J Rare Dis* **7**, 20 (2012).
8. Alpagut, U., Ugurlucan, M. & Dayioglu, E. Major arterial involvement and review of Behcet's disease. *Ann Vasc Surg* **21**, 232-239 (2007).
9. Calamia, K.T., Schirmer, M. & Melikoglu, M. Major vessel involvement in Behcet's disease: an update. *Curr Opin Rheumatol* **23**, 24-31 (2011).
10. Seyahi, E. Behcet's disease: How to diagnose and treat vascular involvement. *Best Pract Res Clin Rheumatol* **30**, 279-295 (2016).
11. Cronenwett, J.L. & Johnston, K.W. Rutherford's vascular surgery. (2014).
12. Marshall, S.E. Behcet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* **18**, 291-311 (2004).
13. Gul, A. & Ohno, S. HLA-B\*51 and Behcet Disease. *Ocul Immunol Inflamm* **20**, 37-43 (2012).
14. Davatchi, F., *et al.* The saga of diagnostic/classification criteria in Behcet's disease. *Int J Rheum Dis* **18**, 594-605 (2015).
15. Hatemi, G., *et al.* 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases* (2018).
16. Jayachandran, N.V., Rajasekhar, L., Chandrasekhara, P.K., Kanchinadham, S. & Narsimulu, G. Multiple peripheral arterial and aortic aneurysms in Behcet's syndrome: a case report. *Clin Rheumatol* **27**, 265-267 (2008).
17. Sarica-Kucukoglu, R., *et al.* Vascular involvement in Behcet's disease: a retrospective analysis of 2319 cases. *Int J Dermatol* **45**, 919-921 (2006).
18. Seyahi, E. & Yurdakul, S. Behcet's Syndrome and Thrombosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis* **3**, e2011026 (2011).
19. Geng, L.N., Conway, D., Barnhart, S. & Nowatzky, J. Behcet's disease with major vascular involvement. *BMJ Case Rep* **2013**(2013).
20. Duzgun, N., Ates, A., Aydintug, O.T., Demir, O. & Olmez, U. Characteristics of vascular involvement in Behcet's disease. *Scand J Rheumatol* **35**, 65-68 (2006).
21. Merashli, M., Eid, R.E. & Uthman, I. A review of current management of vasculo-Behcet's. *Curr Opin Rheumatol* **30**, 50-56 (2018).
22. Owlia, M.B. & Mehrpoor, G. Behcet's Disease: New Concepts in Cardiovascular Involvements and Future Direction for Treatment. *ISRN Pharmacol* **2012**, 760484 (2012).
23. Mat, C., Yurdakul, S., Sevim, A., Ozyazgan, Y. & Tuzun, Y. Behcet's syndrome: facts and controversies. *Clin Dermatol* **31**, 352-361 (2013).

24. Ugurlu, S., *et al.* Venous claudication in Behcet's disease. *J Vasc Surg* **62**, 698-703 e691 (2015).
25. Hatemi, G., Yazici, Y. & Yazici, H. Behcet's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* **39**, 245-261 (2013).
26. Silvestri, E., Emmi, G. & Prisco, D. Vascular Behçet's disease: new insights in the management of thrombosis. *Expert Review of Cardiovascular Therapy* **11**, 1583-1585 (2013).
27. Seyahi, E., *et al.* Clinical and Ultrasonographic Evaluation of Lower-extremity Vein Thrombosis in Behcet Syndrome: An Observational Study. *Medicine (Baltimore)* **94**, e1899 (2015).
28. Alibaz-Oner, F. & Direskeneli, H. Management of vascular Behcet's disease. *Int J Rheum Dis* (2018).
29. Wu, X., *et al.* Behcet's disease complicated with thrombosis: a report of 93 Chinese cases. *Medicine (Baltimore)* **93**, e263 (2014).
30. Hatemi, G., Seyahi, E., Fresko, I. & Hamuryudan, V. Behcet's syndrome: a critical digest of the recent literature. *Clin Exp Rheumatol* **30**, S80-89 (2012).
31. Seyahi, E. & Yazici, H. Behcet's syndrome: pulmonary vascular disease. *Curr Opin Rheumatol* **27**, 18-23 (2015).
32. Tascilar, K., *et al.* Vascular involvement in Behcet's syndrome: a retrospective analysis of associations and the time course. *Rheumatology (Oxford)* **53**, 2018-2022 (2014).
33. Uzun, O., Akpolat, T. & Erkan, L. Pulmonary vasculitis in behcet disease: a cumulative analysis. *Chest* **127**, 2243-2253 (2005).
34. El Houari, T., *et al.* Management of Behcet disease with multiple complications. *Hellenic J Cardiol* **50**, 420-422 (2009).
35. Marzban, M., *et al.* Cardiac and great vessel involvement in "Behcet's disease". *J Card Surg* **23**, 765-768 (2008).
36. Gurkan, U., Kaya, A., Tatlisu, M.A. & Avsar, S. A case report of coronary artery aneurysm in a patient with Behcet's disease. *Turk Kardiyol Dern Ars* **42**, 651-654 (2014).
37. Chang, J.E., Lee, Y.H. & Lee, J. Multiple cardiovascular complications in a patient with Behcet's disease. *Korean J Intern Med* **23**, 100-102 (2008).
38. Iscan, Z.H., Vural, K.M. & Bayazit, M. Compelling nature of arterial manifestations in Behcet disease. *J Vasc Surg* **41**, 53-58 (2005).
39. Mendes, D., *et al.* Behcet's disease--a contemporary review. *J Autoimmun* **32**, 178-188 (2009).
40. International Team for the Revision of the International Criteria for Behcet's, D. The International Criteria for Behcet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **28**, 338-347 (2014).