



## DOENÇA DE BEHÇET VERSUS DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL: SIMILARIDADES CLÍNICAS, MECANISMOS PATOGÊNICOS E IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Eduarda Azevedo Pimentel, Franklim Barboza da Silva, Jhennifer Oliveira Vimercati, Paolla Rocha de Oliveira, Paola Cestari Ronchetti, Mariana Ruiz Rosa, Eduarda Bonicenha Destefani, Karina Campanha, Ruan Carlos Nogueira Santos, Edmar Augusto Campanha Neto, Rafaela Nogueira Santos



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n1p902-911>

Artigo recebido em 18 de Novembro e publicado em 26 de Janeiro de 2025

### REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### RESUMO

**Introdução:** A Doença de Behçet (DB) é uma vasculite sistêmica crônica que pode afetar diversos órgãos, incluindo o trato gastrointestinal, onde causa lesões ulcerativas semelhantes às da Doença Inflamatória Intestinal (DII), como a Doença de Crohn (DC) e a Colite Ulcerativa (CU). A semelhança clínica entre essas condições, incluindo sintomas como dor abdominal, diarreia crônica e elevação de marcadores inflamatórios, dificulta o diagnóstico diferencial. Apesar disso, existem diferenças patogênicas e terapêuticas significativas entre DB e DII que precisam ser exploradas para um manejo eficaz. **Objetivo:** Este estudo tem como objetivo revisar as características clínicas, diagnósticas e terapêuticas da Doença de Behçet com envolvimento gastrointestinal, comparando-a com a Doença de Crohn e a Colite Ulcerativa. **Metodologia:** A revisão foi realizada com base em literatura científica que analisou a patogênese, clínica, diagnóstico e tratamento da DB intestinal e da DII. **Discussão:** Apesar das semelhanças clínicas entre a DB intestinal e a DII, suas patogêneses são distintas. A DB está associada ao alelo HLA-B51 e à ativação de neutrófilos hiper-reativos, enquanto a DII envolve inflamação mediada por células T-helper. O diagnóstico diferencial inclui observações endoscópicas e histológicas, e tratamentos biológicos emergentes têm mostrado eficácia em casos refratários de ambas as doenças. **Conclusão:** Embora DB e DII compartilhem sintomas e alguns tratamentos, suas diferenças patogênicas exigem abordagens diagnósticas e terapêuticas distintas. O uso de biomarcadores, como MGAM, pode auxiliar no diagnóstico, e novas terapias biológicas oferecem esperança para o manejo eficaz dessas condições.

**Palavras-chave:** Síndrome de Behçet. Doença de Crohn. Doenças Autoimunes. Trato gastrointestinal. Sistema Imunitário

# BEHÇET'S DISEASE VERSUS INFLAMMATORY BOWEL DISEASE: CLINICAL SIMILARITIES, PATHOGENIC MECHANISMS AND THERAPEUTIC IMPLICATIONS

## ABSTRACT

**Introduction:** Behçet's Disease (BD) is a chronic systemic vasculitis that can affect several organs, including the gastrointestinal tract, where it causes ulcerative lesions similar to those of Inflammatory Bowel Disease (IBD), such as Crohn's Disease (CD) and Colitis Ulcerative (CU). The clinical similarity between these conditions, including symptoms such as abdominal pain, chronic diarrhea and elevated inflammatory markers, makes differential diagnosis difficult. Despite this, there are significant pathogenic and therapeutic differences between BD and IBD that need to be explored for effective management. **Objective:** This study aims to review the clinical, diagnostic and therapeutic characteristics of Behçet's Disease with gastrointestinal involvement, comparing it with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. **Methodology:** The review was carried out based on scientific literature that analyzed the pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment of intestinal BD and IBD. **Discussion:** Despite the clinical similarities between intestinal BD and IBD, their pathogenesis is distinct. BD is associated with the HLA-B51 allele and the activation of hyperreactive neutrophils, while IBD involves T-helper cell-mediated inflammation. Differential diagnosis includes endoscopic and histological observations, and emerging biological treatments have shown efficacy in refractory cases of both diseases. **Conclusion:** Although BD and IBD share symptoms and some treatments, their pathogenic differences require distinct diagnostic and therapeutic approaches. The use of biomarkers such as MGAM can aid in diagnosis, and new biological therapies offer hope for effective management of these conditions.

**Keywords:** Behçet's syndrome. Crohn's disease. Autoimmune Diseases. Gastrointestinal tract. Immune System

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





## **INTRODUÇÃO**

A síndrome de Behçet (SB) é uma doença inflamatória complexa com acometimento vascular de etiologia ainda desconhecida (NEVES et al.,2006). Logo, é multissistêmica, envolvendo o sistema articular, sistema nervoso central, sistema pulmonar e cardiológico, trato gastrointestinal e lesões cutâneas (BARADELLI et al.,2020). Essa doença é caracterizada pela tríade: estomatite aftosa recorrente, ulceração genital e uveíte recidivante (BELCZAK et al.,2019).

A doença de Behçet é mais prevalente em homens entre 20 e 40 anos (BELCZAK et al.,2019). Sua estimativa é inferior a 1 a 2 por milhão no mundo ocidental, embora seja mais comumente encontrado no Oriente Médio e do leste Asiático (Síndrome de Behcet que se assemelha à complexa doença de Crohn perianal). Estudos epidemiológicos classificam como uma doença autoimune e afirmam a interação de uma agregação de fatores intrínsecos, predisposição genética, e extrínsecos, ambientais (BARADELLI et al.,2020).

Com isso, o acometimento gastrointestinal na DB (gastro Behçet) é semelhante ao das doenças inflamatórias gastrointestinais, com manifestações como dor abdominal, diarreia e hemorragia digestiva (DE VARGAS et al.,2021). Nesse sentido, a doença inflamatória intestinal (DII) é um conjunto de doenças - doença de Crohn (DC), colite ulcerativa (UC) e colite indeterminada, que são autoimunes, crônicas e de etiologia desconhecida (MENDONÇA et al.,2022). Segundo (penúltimo artigo) existem fatores genéticos, ambientais que contribuem para o desenvolvimento da inflamação intestinal, cerca de 201 mutações genéticas estão relacionadas com o desenvolvimento da DII e sendo possivelmente um processo poligênico. Assim, a incidência da DII é mais comum nos países ocidentais, sendo mais acometidos na segunda ou quarta década de vida e sem gênero específico predileção. Nesse sentido, o presente trabalho tem como objetivo comparar as similaridades clínicas, Mecanismos Patogênicos e Implicações Terapêuticas da doença de Behçet em comparação com a doença Inflamatória Intestinal.

## **METODOLOGIA**



O presente estudo trata-se de uma Revisão Bibliográfica realizada no período de Outubro de 2024. As fontes de pesquisa incluíram Medline, Pubmed, Cochrane Library, Embase, Web Of Science, Scopus, Science Direct, ERIC e LILACS. A análise dos dados foi conduzida por meio de uma Matriz de Síntese no Microsoft Excel® e análise de conteúdo temática por meio dos seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): (Fatores de riscos) AND (doença de behçet) AND (doença de Crohn). Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas Português, Inglês, Espanhol e Francês; publicados no período de 2008 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo (revisão, meta-análise), disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Após a associação dos descritores utilizados nas bases pesquisadas foram encontrados um total de 12 artigos.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

O acometimento do trato gastrointestinal na Doença de Behçet (DB) ocorre com formação de lesões ulcerativas ao longo do tubo digestório (Neves, Moraes e Gonçalves, 2006), sendo frequentemente mais observadas na região do íleo, podendo se estender para o ceco e outras regiões do cólon, manifestando-se como anorexia, hiperêmese (náusea e vômitos intensos), dispepsia, diarreia, enteralgia (Baradelli e Silva, 2020), hemorragia digestiva e perfuração (Neves, Moraes e Gonçalves, 2006).

A Doença Inflamatória Intestinal (DII), que abrange a Doença de Crohn (DC) e a Colite Ulcerosa (CU), é um grupo de doenças autoimunes, crônicas e de etiologia ainda desconhecida. Sintomas como diarreia crônica, enteralgia (dor abdominal) e hiporexia estão presentes nessas doenças e afetam a qualidade de vida dos pacientes (Mendonça et al., 2022). O comprometimento gastrointestinal na DB é semelhante ao das DII, tendo as principais manifestações clínicas semelhantes (De Vargas et al., 2021). Além de sintomas gastrointestinais similares, acometimentos sistêmicos, marcadores inflamatórios elevados e achados endoscópicos, como úlceras profundas assimétricas



na válvula ileocecal, são frequentemente compartilhados entre as duas doenças na prática clínica (Park et al., 2021).

Alguns autores consideram a DB intestinal, em partes, classificada como um membro das DII, pois compartilha várias características sintomatológicas com as formas clássicas de DII, incluindo a DC e a CU. No entanto, embora semelhantes em sintomas e manifestações clínicas, a patogênese subjacente da DB intestinal não é a mesma. Acredita-se que a desregulação do sistema imune desempenhe um papel fundamental no mecanismo patológico da DB intestinal, embora a etiologia exata ainda não seja esclarecida (He, Yan e Wu, 2023). Para a realização de diagnóstico diferencial entre a DB e a DII, ocorre dificuldade, pois as doenças se assemelham em vários processos. Diversos estudos têm investigado os fatores que diferenciam a DC da DB, e desenvolvido algoritmos para distingui-las. Na Doença de Behçet, as lesões ulcerativas gastrointestinais analisadas na endoscopia costumam ser redondas e focais, em oposição às úlceras longitudinais e segmentares típicas da Doença de Crohn. Além disso, histologicamente, a DC é caracterizada pela presença de granulomas não caseosos, enquanto a DB apresenta venulite. Um diagnóstico exato de DB e DC é crucial para a elaboração de planos terapêuticos eficazes e para a previsão do prognóstico. Porém, as abordagens clínicas, laboratoriais e endoscópicas apresentam dificuldades e limitações na diferenciação entre essas duas condições (Park et al., 2021). Desse modo, apesar das similaridades na clínica, a DC e a DB são consideradas doenças separadas, cada uma com seu próprio curso natural e opções de tratamento (Mourad, De Robles e DR Winn, 2021).

A etiologia da DB é multifatorial e não está totalmente esclarecida, mas pode ser classificada em três principais e importantes causas: genética, inflamatória e infecciosa. A resposta inflamatória e o processo imune podem levar a alteração da cascata de coagulação e lesão do endotélio, favorecendo processos trombolíticos, podendo formar êmbolos e aneurismas. Estudos mostram que um dos processos fundamentais na patogênese da DB é a ativação de neutrófilos com aumento da quimiotaxia e da geração de radicais superóxido. Além disso, uma pesquisa evidenciou que os neutrófilos nos pacientes com a DB têm alta ativação intrínseca que pode estar ligada à presença do gene HLA-B51 e estão envolvidos na infiltração perivascular das



lesões da DB vascular (De Vargas et al., 2021). Estudos identificam uma susceptibilidade maior para a manifestação da DB em indivíduos que possuem o alelo HLA-B51 (Baradelli e Silva, 2020), além de que sua presença se correlaciona com a expressão mais completa das manifestações da doença e com um curso clínico mais grave (Neves, Moraes e Gonçalves, 2006). Todos esses fatores, em conjunto, criam um processo imunopatológico anormal, com a ativação de células imunes inatas e adaptativas, como as células natural killer (NK), neutrófilos e células T, que geram respostas e citocinas específicas capazes de gerar mediadores inflamatórios que lesionam e inflama os vasos, resultando em oclusão de veias e artérias, além da possível formação de aneurismas (De Vargas et al., 2021). A principal causa de morte na DB é secundária a complicações vasculares, sendo a mais comum delas o aneurisma roto (Belczak et al., 2019).

Sugere-se que o mecanismo fisiopatológico inicia-se com a exposição a antígenos infecciosos. Estes, após as células apresentadoras de um indivíduo com uma predisposição geneticamente determinada (associada ao HLA-B51, ou diretamente expressa através do grupo MICA) processá-los, desencadeiam uma resposta imune inadequada, direcionada para a forma “celular” (envolvendo um número excessivo de células  $T\gamma\delta+$  e linfócitos T helper 1 “citotóxicos”). Esta atividade favorece a ativação de neutrófilos hiper-reativos que são responsáveis pela lesão endotelial, afetando células do paciente que expressam moléculas semelhantes às do agente infeccioso inicial. Conseqüentemente, há disfunção de células endoteliais, essas que atuam como principal deflagradora de eventos trombóticos na circulação sanguínea. (Neves, Moraes e Gonçalves, 2006)

A origem da Doença Inflamatória Intestinal (DII), assim como a da Doença de Crohn (DC), também é desconhecida, com influências genéticas, ambientais e relacionadas ao hospedeiro contribuindo para o surgimento da inflamação no intestino. Mais de 201 mutações genéticas foram apontadas como responsáveis pelo surgimento da DII e, de acordo com estudos, é provável que a DII seja um processo com múltiplos genes envolvidos. Foram identificados 41 polimorfismos genéticos específicos para a DC e 30 para a Retocolite Ulcerativa (CU), mas 137 loci estão associados à DC e CU. A resposta imune adaptativa do hospedeiro também



desempenha um papel no desenvolvimento da DII, com respostas mediadas por células T sendo amplificadas tanto na DC quanto na CU. Na DC, a inflamação é caracterizada por uma resposta aumentada de células T-helper (Th) 1 e Th17; isso resulta na produção de citocinas pró-inflamatórias interleucina (IL)-17, interferon gama (IFN-g) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), o que acaba gerando um ciclo de inflamação autossustentável. A barreira intestinal é composta por células epiteliais intestinais (enterócitos, células caliciformes, células neuroendócrinas, células de Paneth e células M) e células do sistema imunológico. Estudos mostraram que a comprometimento dessa barreira está relacionado ao surgimento da DII em modelos animais, como em camundongos com deficiência em Muc2, que não conseguem secretar mucina pelas células caliciformes e acabam desenvolvendo a DII espontaneamente (Flynn e Eisenstein, 2019).

A análise proteômica é uma inovação tecnológica que viabiliza a identificação de biomarcadores para auxiliar no diagnóstico e na seleção de tratamentos personalizados. Em um estudo realizado, amostras de tecido da mucosa colônica foram analisadas em pacientes com Doença de Crohn ou Colite Ulcerativa utilizando biópsia guiada por colonoscopia. Peptídeos de sete pacientes com Doença de Crohn e sete com Colite Ulcerativa foram coletados e marcados com reagentes de massas em tandem (TMT). Os peptídeos marcados foram identificados e quantificados por cromatografia líquida-espectrometria de massas em tandem (LC-MS/MS). As proteínas foram validadas através de análise imunohistoquímica utilizando amostras de tecido, e por teste ELISA utilizando amostras de soro de 20 pacientes com Doença de Crohn e 20 com Colite Ulcerativa. Através da quantificação proteômica com base em TMT/LC-MS/MS, foram encontradas 39 proteínas com expressão diferencial entre Doença de Crohn e Colite Ulcerativa. A glicoproteína beta-2 1 (APOH) e a maltase-glucoamilase (MGAM) mostraram uma maior intensidade na coloração de IHC nos tecidos com Doença de Crohn em comparação com os tecidos de Colite Ulcerativa. A concentração sérica de MGAM foi maior nos pacientes com Doença de Crohn. A análise proteômica revelou que algumas proteínas apresentavam diferenças de expressão em pacientes com Doença de Crohn em comparação com aqueles com Colite Ulcerativa. A expressão diferencial de MGAM na Doença de Crohn sugere seu potencial como um novo



biomarcador diagnóstico. Essas técnicas proteômicas possibilitam a descoberta de biomarcadores diagnósticos. Até o momento, estes métodos foram utilizados em Doença Inflamatória Intestinal ou Tuberculose Intestinal, mas não na Doença de Crohn. Um estudo recente identificou 39 potenciais novos biomarcadores diagnósticos através de análise proteômica quantitativa, e validou a MGAM como um biomarcador capaz de diferenciar a Doença de Crohn da Colite Ulcerativa (Park et al., 2021).

Os principais medicamentos tradicionais para tratamento da DB intestinal incluem ácidos 5-aminossalicílicos (5-ASAs), corticosteroides e imunomoduladores, porém, muitos pacientes ainda são refratários ao tratamento convencional (He, Yan e Wu, 2023). Ainda que as terapias tradicionais sejam com uso de glicocorticóides e imunossuppressores, existem poucas evidências quanto à eficácia desses manejos na DB (De Vargas et al., 2021). As manifestações gastrointestinais da DB ainda não possuem terapia padronizada, sendo utilizadas diferentes classes medicamentosas para cada sintoma apresentado, além de também ser baseada na gravidade e complicações da doença em cada paciente (Facanali et al., 2021). Dessa forma, o tratamento de escolha para a Doença de Behçet ainda não conta com passividade científica no tocante a método único preferencial à terapêutica, não obstante a intervenção endovascular apresente-se como alternativa viável (Belczak et al., 2019).

Os fármacos antagonistas do TNF- $\alpha$  e do IFN têm sido testados e observados como eficientes, e são considerados agentes de primeira linha para melhorar o prognóstico de pacientes com DB. O tratamento com fármacos antagonistas do TNF- $\alpha$  (Infliximabe, Etanercepte, Adalimumabe) fundamenta-se no controle e na regulação da resposta inflamatória, mostrando-se eficiente em manifestações graves e refratárias da DB. A terapia com IFN, especialmente o IFN- $\alpha$ , tem, de acordo com estudos, demonstrado benefícios significativos no tratamento da doença, apresentando atividades antivirais, antitumorais e imunomoduladoras eficazes no manejo da DB (De Vargas et al., 2021). A cicatrização da mucosa gastrointestinal está associada a uma redução no risco de ressurgimento e necessidade de cirurgia, e deve ser apontada como um resultado do acompanhamento da atividade da doença e dos alvos terapêuticos (He, Yan e Wu, 2023).



O tratamento da DII se assemelha ao utilizado nas lesões do trato gastrointestinal na DB, sendo com base no uso de corticosteróides sistêmicos e Sulfassalazina (Neves, Moraes e Gonçalves, 2006). Em pesquisas feitas por estudos recentes, notou-se que entre os pacientes com CU, foram utilizados principalmente aminossalicilatos, enquanto fármacos biológicos foram mais usados no tratamento de pacientes com doença de Crohn (Mendonça et al., 2022).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A síndrome de Behçet é uma doença inflamatória complexa que ocorre um acometimento vascular, mas a sua patogênese ainda não é bem esclarecida. Sabe-se que ela é caracterizada pela tríade: estomatite aftosa recorrente, ulceração genital e uveíte recidivante. Entretanto, a SB possui bastante similaridade clínica com a doença inflamatória intestinal mesmo sendo consideradas doenças separadas, com opções de tratamento distintas. Estudos têm evidenciado que alguns estímulos como infecções virais e bacterianas e predisposição e mutações genéticas podem iniciar e interferir no desenvolvimento tanto da SB quanto da DII. Contudo, estudos mais detalhados são necessários para ajudar na otimização do tratamento com o ácidos 5- aminossalicílicos (5-ASAs), corticosteroides e imunomoduladores visto que ainda existem muitos pacientes que são refratários a esse tipo de tratamento. Dessa forma, conhecer a epidemiologia destas doenças é essencial para o direcionamento das ações de promoção, prevenção e reabilitação.

## **REFERÊNCIAS**

QIN, Weiwei et al. Quantitative urinary proteome analysis reveals potential biomarkers for disease activity of Behcet's disease uveitis. *BMC ophthalmology*, v. 24, n. 1, p. 277, 2024.

MOURAD, Ali P.; DE ROBLES, Marie Shella; WINN, Robert DR. Behcet's Syndrome resembling complex perianal Crohn's Disease. *SAGE Open Medical Case Reports*, v. 9, p. 2050313X211009717, 2021.



BARADELLI, Elisabete de Moura Godoy; SILVA, Emerson Barbosa. Síndrome de Behçet—os desafios do diagnóstico: uma revisão sistemática. RBAC, v. 52, n. 4, p. 303-09, 2020.

VARGAS, Raquelle Machado de et al. Acometimento vascular na doença de Behçet: o processo imunopatológico. Jornal Vascular Brasileiro, v. 20, p. e20200170, 2021.

PARK, Jihye et al. Proteomic analysis-based discovery of a novel biomarker that differentiates intestinal Behçet's disease from Crohn's disease. Scientific reports, v. 11, n. 1, p. 11019, 2021.

FACANALI, Carolina Bortolozzo Gracioli et al. Small bowel is largely affected in Behçet's disease: a long-term follow-up of gastrointestinal symptoms. Arquivos de gastroenterologia, v. 59, n. 01, p. 117-122, 2022.

HE, Kun; YAN, Xiaxiao; WU, Dong. Intestinal Behçet's disease: a review of the immune mechanism and present and potential biological agents. International Journal of Molecular Sciences, v. 24, n. 9, p. 8176, 2023.

FLYNN, Sean; EISENSTEIN, Samuel. Inflammatory bowel disease presentation and diagnosis. Surgical Clinics, v. 99, n. 6, p. 1051-1062, 2019.

QUARESMA, Abel Botelho et al. Structural evaluation of inflammatory bowel disease comprehensive care units in Brazil. Arquivos de Gastroenterologia, v. 61, p. e23166, 2024.

LEITÃO, Antônio Miguel Furtado et al. A medical and neuropsychiatric management survey in a Brazilian cohort of patients with inflammatory bowel disease (IBD). Arquivos de Gastroenterologia, v. 61, p. e23134, 2024.

NEVES, Fabrício de Souza; MORAES, Júlio César Bertacini de; GONÇALVES, Célio Roberto. Síndrome de Behçet: à procura de evidências. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 46, p. 21-29, 2006.

BELCZAK, Sergio Quilici et al. Tratamento endovascular da doença de Behçet: relato de caso. Jornal Vascular Brasileiro, v. 18, p. e20180121, 2019.