

TRATAMENTO DA DOENÇA DE BEHÇET COM CICLOFOSFAMIDA *

JOÃO ORLANDO RIBEIRO GONÇALVES **

INTRODUÇÃO

Descrita por BEHÇET (1937), a doença que leva o seu nome tem desafiado até o presente as medidas terapêuticas que buscam resolver o problema.

Caracteriza-se, a Doença de Behçet, por uma tríade constituída por:

1. Uveíte recidivante com hipópio
2. Aftas orofaringeanas e genitais
3. Lesões ulcerativas genitais.

ADAMANTIADES (1946) acrescentou o quarto sinal, muito frequente, qual seja a periflebite retiniana.

CAPINCI, FAURE, BLOCH-MICHEL e HAUT (1970), assim esquematizam a sintomatologia da doença:

- 1º. Manifestações oculares
 - Uveítes recidicantes com hipópio
 - Manifestações vasculares
 - Periflebite retiniana
 - Periarterite retiniana
 - Hmorragias retinianas, do vítreo e câmara anterior
 - Glaucoma hemorrágico superagudo
 - Ceratite
 - Abscesso anular da córnea
 - Ceratite punctata superficial
 - Esclerite e episclerite
 - Edema papilar puro
 - Neuropapilite
- 2º. Manifestações cutâneo-cucosas
 - Mucosas
 - Aftas orofaringeanas
 - Ulcerações genitais (grandes lábios, pequenos lábios, vagina e colo do útero — na mulher). Lesões papulo-pustulosas ou ulcerações da glande, do sulco balano-prepucial e lesões mistas mucocutâneas (no homem).

* Trabalho realizado na Clínica Oftalmológica do Hospital Getúlio Vargas — Tese-sina — Centro de Ciências da Saúde — FUFPi.

** Prof. Titular de Clínica Oftalmológica.

Cutâneas

Lesões pápulo-pustulosas

Lesões cutâneas diversas: eritema polimorfo, nodosidades dermo-epidérmicas.

3º. Manifestações viscerais

Neurológicas

Polinecefalites — núcleos do III, IV, VI, VII e vestibular.

Manifestações meningéias e medulares: meningites, mono, hemi e tetraplegias.

Distúrbios psíquicos: da memória, síndromes confusionais, estados depressivos ou de agitação.

Distúrbios neuropsíquicos: disartria, encéfalo-radiculo-nevrite, distúrbios extra-piramidais.

Vasculares

Trombose nos membros inferiores, síndrome da cava superior, artrite aguda isquemante aneurisma arterial, coronarite, arterioflebite, pseudo-donça de Buerger.

Articulares

Artralgias que atingem preferencialmente os joelhos

Outras localizações viscerais

Pulmonares: broncopneumonias gravíssimas, pleurisias

Digestivas: dores abdominais, hemorragias digestivas

Genitais: uretrites, orquites, epididimites.

Renais: proteinuria

Cardíaca: endocardite

Hepáticas

Parotidianas

Musculares

A febre geralmente está presente.

Podemos dizer que a doença se apresenta sob duas formas do ponto de vista clínico:

1º. Síndrome úveo-cutâneo-mucosa

2º. Síndrome úveo-meningo-encefálica

A uveíte posterior condiciona o prognóstico "quod visam", enquanto que as manifestações neurológicas o prognóstico "quod vitam".

De etiologia ainda pouco conhecida, têm-se aventado as teorias vírica, alérgica e vascular. Outros pensam ser a doença pertencente ao grupo das colagenoses.

LITERATURA

BEHÇET (1937), descreveu uma doença trisintomática, manifestando-se, durante anos, por episódios de lesões aftosas da boca, de ulcerações dos órgãos

genitais e se acompanhando de uma irite recidivante, frequentemente com hipópio.

ADAMANTIADES (1946), observou a presença, quase constante, da periflebite retiniana na doença de Behçet.

OSHIMA, SHIMIZU, YOKOHARI, MATSUMOTO, KANO, KAGAMI e NAGAYA (1963), utilizando o teste de Boyden, detectaram anticorpos anti-mucosa oral em pacientes portadores da doença de Behçet.

SHIMIZU, KATSUKA e SCHIMA (1965), por meio da imunofluorescência demonstraram anticorpos anti-mucosa oral em pacientes acometidos da doença de Behçet.

DRAEGER, ANDRESEN e TAMM (1967), utilizaram em 215 pacientes (269 olhos) portadores de neurite óptica e uveite um esquema terapêutico misto do seguinte modo: na primeira semana o paciente tomava 50 mg de prednisona diariamente — via oral —; a partir do oitavo dia passava a tomar 75 mg de glicinato ou hemisucinato de prednisona/prednisolona intravenosamente durante 10 dias. Em seguida voltava ao esquema oral iniciando com 50 mg/dia, oralmente, diminuindo 5 mg diariamente até o final do tratamento. Os autores concluem pela superioridade da terapêutica intravenosa dos corticóides.

LEHNER (1967), em 21 pacientes portadores da doença de Behçet, detectou títulos de hemaglutinação maiores que 1:40, demonstrou anticorpos de reação de fixação de complemento e isolou precipitininas na percentagem de 100%, 87,5% e 62,5% respectivamente.

ROSSELET, SAUDAN e ZENKLUSEN (1968), usaram a azathioprina (IMURAN) no tratamento da doença de Behçet, em 3 pacientes, na dose de 150 mg/dia associados a uma dose de 10 a 50 mg de corticóide diariamente. Em todos os casos houve regressão das manifestações oculares e extra-oculares. Os autores observaram uma boa tolerância digestiva e hematológica da droga. Afirmaram que a dose de azathioprina foi mais imuno-depressora que imuno-supressora.

BUCKLEY, GILLS e DURHAM (1969), utilizaram a ciclofosfamida (ENDUXAN) no tratamento de um paciente portador da doença de Behçet, na dose de 100 mg/dia associada a 40 mg prednisona. A ciclofosfamida foi mantida por 3 meses e depois reduzida para 50 mg diáários. Houve pronta regressão da sintomatologia e dos sinais próprios da doença. O controle hematológico foi realizado com intervalos semanais sem mostrar alterações secundárias ao uso da droga.

PIVETTIPEZI, BISANTIS, MOSCHINI, SCULLICA (1969), trataram 4 pacientes portadores da doença de Behçet com terapêutica imuno-supressora — Clorambucil (LEUKERAN) — e esteróide associado durante um período variável entre 8 e 13 meses. Em todos os casos, no curso do tratamento, as recidivas de hipópio e as aftas orais foram consideravelmente diminuídas. A acuidade visual melhorou em um dos casos, enquanto permaneceu invariável.

vel nos demais. Entretanto, considerando a toxicidade bem conhecida dos medicamentos imuno-supressores, os autores, assinalam que o seu emprego deve ser limitado às formas graves que não respondem a outras terapêuticas e nas quais exista o perigo de perda da função visual.

WONG (1969), utilizou o methotrexate e a ciclofosfamida em 30 pacientes portadores de inflamações do trato uveal. Dentre esses pacientes, 2 eram portadores da doença de Behçet e um outro provavelmente podia ser rotulado como portador da mesma doença. Nos 2 primeiros pacientes usou a ciclofosfamida na dose de 1 g/m² de superfície corporal, semanalmente, durante 6 semanas, intravenosamente. No terceiro paciente utilizou o methotrexate na dose de 25 mg/m² de superfície corporal, de 4/4 dias, durante 6 semanas. O autor observou que esses 3 pacientes não apresentaram melhora com a terapêutica.

CAPINCHI, FAURE, BLOCH-MICHEL e HAUT (1970), apresentaram de forma didática e bastante compreensível os sintomas e sinais da doença de Behçet.

MAMO e AZZAM (1970), trataram 11 pacientes com a doença de Behçet, utilizando o clorambucil (LEUKERAN), oralmente na dose inicial de 0.1 a 0.2 mg/kg peso. Semanalmente realizou-se um leucograma e ocasionalmente um hemograma completo e contagem de plaquetas. A dose foi reduzida para a metade da inicial quando o leucograma caía para 3.000/3.500 leucócitos por mm³. Em todos os 11 pacientes houve parada do processo patológico.

OBSERVAÇÃO PESSOAL

— J.V.M.R., comerciante, leuço, cas, 27a, Valença, Pi, em 15-07-71.

— Há 5 meses o paciente queixa-se de que o olho esquerdo (OE) vem apresentando crises de vermelhidão. No momento apresenta-se bastante avermelhado e com a visão reduzida. Está com os cantos da boca e língua feridas.

OD: sem alterações. OE: precipitados ceráticos redondos e médios. Tyndall intenso do aquoso e humor vítreo. Presença de aftas nas comissuras labiais e língua em vários estágios de evolução. OD: 20/20; OE: percepção luminosa má; Po: 14 mm Hg aplanação no olho direito e Po: 16 mm Hg aplanação no olho esquerdo.

— Oftalmoscopia:

OD: sem alterações. OE: não se observa o fundus devido à imensa turvação dos meios transparentes, principalmente o humor-vítreo.

— Exames complementares: Testes luéticos: negativo; Otorrino: negativo. Reação de Mantoux: positivo (reator na faixa de 5-9 mm).

— Tratamento: Atrolok colírio 3 vezes ao dia, Hicorsol colírio 5 vezes ao dia e esquema terapêutico, com corticóides, de DRAEGER e colaboradores. Fazemos ligeira modificação no esquema de DRAEGER e colaboradores: preferimos iniciar utilizando a medicação por via Endovenosa e após 1 semana passamos à via oral.

— Em 02-08-71 o quadro inflamatório estava melhorado podendo-se observar uma membrana situada no vítreo anterior, vascularizada e recobrindo a área papilo-macular. A acuidade visual em OE era igual a: vultos a 20 cm. O paciente foi colocado em dose de manutenção: sintisone — 2 comp. ao dia, associados aos colírios, durante 10 dias. Em 11-08-71 o quadro mostrava-se inalterado e o paciente continuou com a mesma medicação. Em 20-09-71 o quadro inflamatório ocular piorou bastante. O exame constatou uma uveíte com hipópio acentuado em OE. Havia presença de aftas orais e vesículas na região frontal esquerda. Acuidade visual em OE igual a ZERO; em OD igual a 20/20. O.Po igual a 14 mm Hg; e OEPo igual a 16 mm Hg às 16 horas. Instituído esquema de DRAEGER. Em 01-10-71 o quadro estava bastante melhorado e o paciente continuou a parte final do esquema terapêutico, associado aos colírios de atropina e corticóide. Em 25-10-71 a biomicroscopia do fundus da OE, revelou retina descolada por tração de membrana vítreo vascularizada situada no vítreo anterior e médio, correspondendo à área papilo-macular. Alguns vasos da membrana mostraram sinais de periarterite e periflebite retinianas e havia presença de hemorragias na superfície da membrana. O paciente foi medicado com sintisone 2 comp. ao dia e liberado. Em 25-11-71, o paciente teve outra crise ocular em OE, acompanhada de aftas gengivais e linguais, úlcera nos testículos e febre moderada. A biomicroscopia mostrou hiperemia discreta do segmento anterior de OE. A membrana situada no vítreo apresentava o mesmo aspecto. Medicado com sintisone — 2 comp. ao dia — associado aos colírios de atropina e corticóide. Em 17-12-71 o paciente nos procurou dizendo que estava sentindo problemas no olho direito, que até então nada apresentara. O exame mostrou quadro inalterado em OE: olho calmo, visão igual a ZERO. Em OD evidenciou-se reação uveal nítida: precipitados ceráticos médios, ascenção do Cloquet, tyn-dall fino no vítreo com sinais de papilite discreta. A acuidade visual era igual a mais ou menos 20/20. Uma teleradiografia dos campos pulmonares nada evidenciou; a reação de Mantoux foi fortemente positiva: 17 mm. Instituída a medicação clássica: PAS: 10 g/dia e HIDRAZIDA: 300 mg/dia durante 6 meses. Iniciou-se o esquema de DRAEGER e colaboradores. Em 28-12-71 a papilite havia desaparecido e os sinais inflamatórios uveais cessaram. A visão de OD voltou ao normal. O paciente seguiu a medicação final do esquema, associada aos colírios de atropina e corticóide. Em 23-02-72, apesar dos colírios e da dose de manutenção de sintisone, o paciente voltou acusando piora do olho direito. O exame mostrou uma acuidade visual igual a 20/60. A biomicroscopia evidenciou-se precipitados caráticos médios, ascenção do Cloquet, tyn-dall fino no vítreo com discreta papilite e periflebite re-

tiniana. Instituído o esquema de DRAEGER e colaboradores o paciente após a primeira parte do esquema — 10 dias de medicação intravenosa — continuou o tratamento em sua residência, pois “já tinha prática do mesmo”. Assim é que nos voltou apenas em 25-05-72 com queixas de perturbações visuais em OD. Estava tomando neste período a dose de manutenção: 2 comp. ao dia de sintisone. Acuidade visual em OD: 20/200 e em OE: ZERO. A biomicroscopia do segmento anterior mostrou em OD: precipitados ceráicos finos, tyn-dall fino no humor aquoso e no vítreo com ascenção do Cloquet. Em OE a membrana fibrosavascularizada (fig. 1), situa-se agora atrás do cristalino a



Fig. 1 — OE: membrana fibro-vascular situada no vítreo anterior (Ribeiro Gonçalves).

uma distância de mais ou menos um diâmetro cristaliniano. A biomicroscopia de 3 espelhos mostrou em OD: pontos hemorrágicos retinianos ao nível do equador de permeio com focos de exsudação. Periflebite e periarterite nos vasos pre-equatoriais com trombose em alguns. Retina baça. Tyn-dall difuso na porção mediana e posterior do vítreo. Discreto edema papilar e do polo posterior (fig. 2). Presença de aftas gengivais (fig. 3) e manchas hipercrônicas nos testículos. O paciente foi colocado novamente no esquema de DRAEGER e colaboradores. Pensamos, temendo que o quadro tivesse o mesmo desfecho do problema de OE, em fazer tratamento utilizando o cor-

ticóide associado a uma droga imuno-supressora. No dia 16-06-72 o paciente apresentava visão de OD: 20/20, mas ainda podiam ser observados na retina: focos hemorrágicos, focos exudativos e discreta periarterite e periflebite retinianas. Um hemograma realizado no dia 07-06-72 mostrou-se dentro dos limites da normalidade com 7.900 leucócitos. Em 17-06-72 foi iniciado o tratamento com a CICLOFOSFAMIDA (ENDUXAN): 200 mg — I.V. durante 10 dias, associado ao sintisone (2 comp. ao dia). Em 23-06-72 novo leuco-

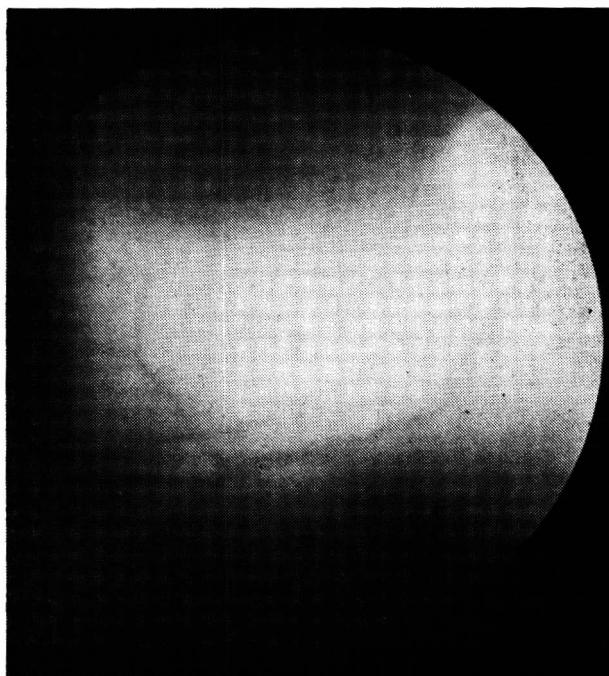


Fig. 2 — OE: Discreto edema papilar e do polo posterior.
(Ribeiro Gonçalves).

grama mostrou-se normal. Após 10 dias da medicação intravenosa o paciente passou a ser medicado com: ENDUXAN: 2 comp. ao dia e Sintisone: 2 comp. ao dia. Em 20-11-72 o olho direito mostrava-se calmo com a visão igual a 20/20. Hemograma realizado em 21-11-72 mostrou os leucócitos em 8.850 com discreta linfocitose. O paciente foi então medicado com ENDUXAN — 1 comp. ao dia — e Sintisone — 1 comp. ao dia — como dose de manutenção. Em 28-03-73 voltou para revisão. Acuidade visual em OD: 20/20; em OE: ZERO. A biomicroscopia revelou discreto tyndall pigmentar no vítreo anterior de OD e em OE: cristalino intensamente entumescido, com grandes fendas aquosas, leitoso e apresentando sinéquias posteriores às IV e

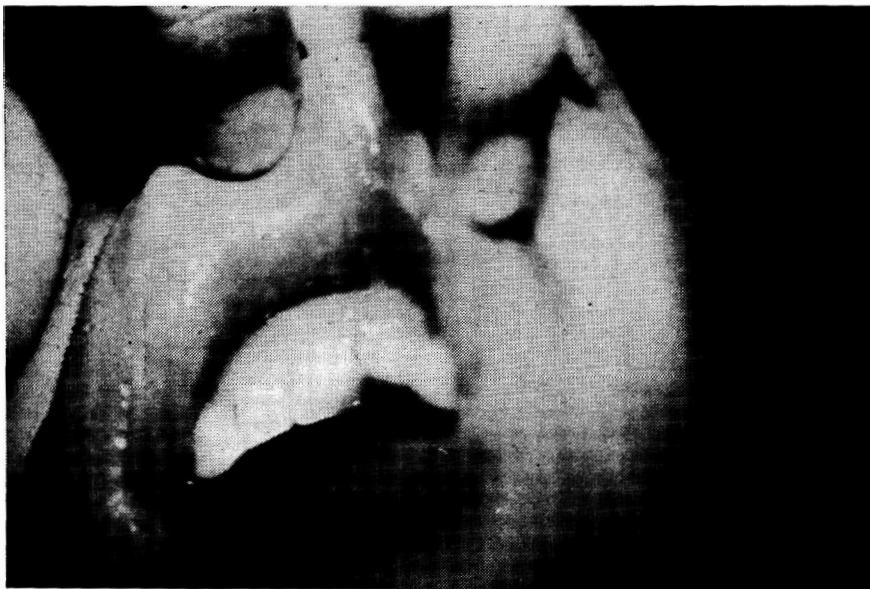


Fig. 3 — Afta gengival na doença de Behçet. (Ribeiro Gonçalves).

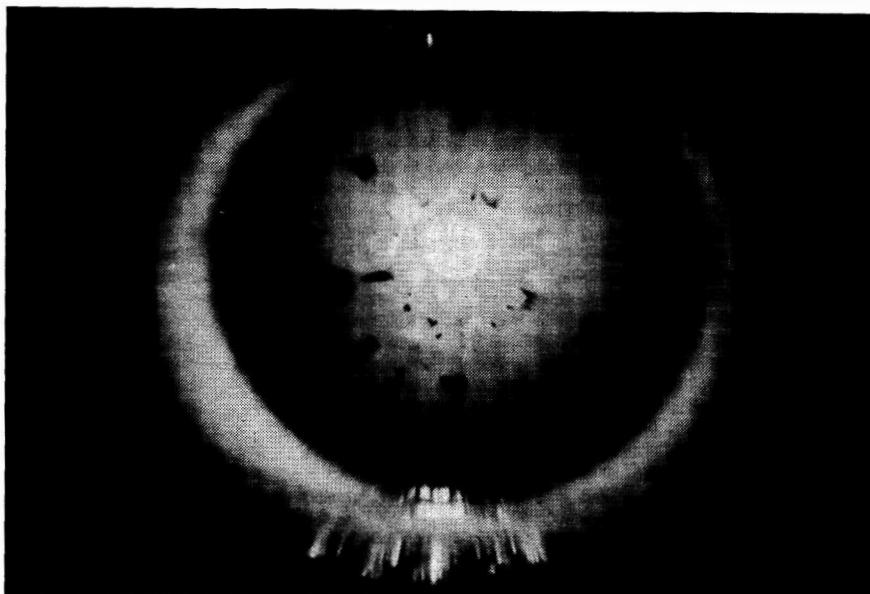


Fig. 4 — OE: catarata complicada com sinéquias na doença de Behçet. (Ribeiro Gonçalves).

IX horas. Câmara anterior rasa (fig. 4). O fundo de olho mostrava um aspecto "sujo" do feixe papilo-macular e vasos retinianos sem alterações (fig. 55). Uma angiofluoresceinografia foi realizada no dia seguinte e nada demonstrou. O hemograma realizado em 29-03-73 estava dentro dos limites da

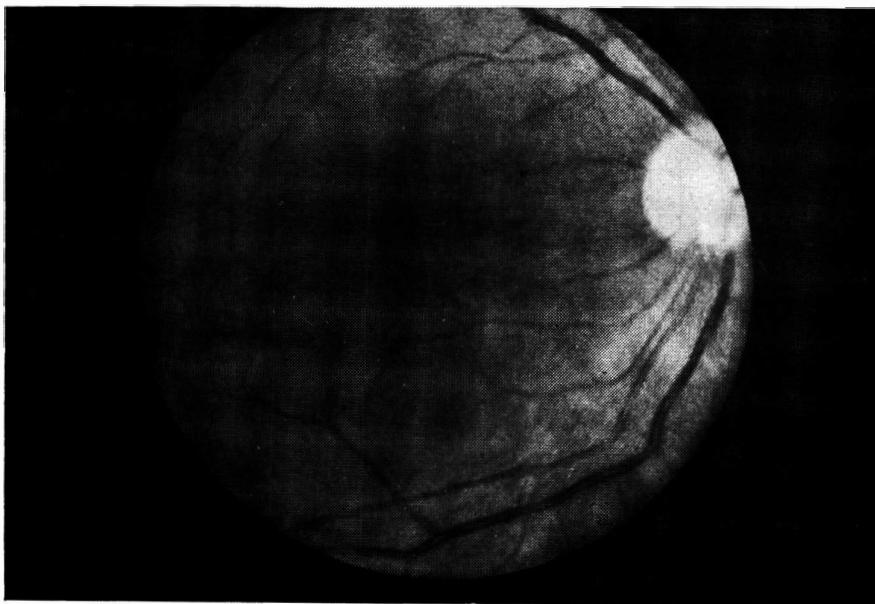


Fig. 5 — OD: Aspecto «sujo» do feixe papilo-macular. (Ribeiro Gonçalves).

normalidade. O paciente foi medicado com ENDUXAN — 1 comp. ao dia — associado a 1 comp. de Sintisone diariamente, como dose de manutenção.

O quadro n.º 1 resume os nossos achados referente ao caso descrito.

Quadro n.o 1. Sinais e sintomas encontrados no caso relatado de Doenças de Behçet.

DATA	15-07-71		20-09-71		25-10-71		17-12-71		23-02-72		25-05-72		28-03-73	
OLHO	OD	OE	OD	OE	OD	OE	OD	OE	OD	OE	OD	OE	OD	OE
Uveíte	—	+	—	hip. +	—	+	+	—	+	—	+	—	—	—
Periarterite retiniana	—	?	—	+	—	+	—	—	—	—	+	—	—	—
Periflebite retiniana	—	?												
Hemorragias + exsudatos retinianos	—	?	—	+	—	+	—	—	+	—	+	—	—	—
Papilite	—	?	—	?	—	?	+	?	+	?	+	?	—	?
Membrana vítrea	—	+	—	+	—	+	—	+	—	+	—	+	—	— catar. compl.
Acuidade visual	20/20 P.P.L.		20/20 vult.		20/20 Zer.		± 20/20 Zer.		20/60 Zero		20/200 Zero		20.20 Zero	
Aftas orofarín- geanas	+		+		+		—		—		+		—	
Úlceras genitais	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Vesículas epidérmicas	—	+	—		—		—		—		—		—	
Febre	—	—	—	—	+		—		—		—		—	

COMENTÁRIOS

O presente caso apresenta os sinais clássicos da doença de Behçet com todo o seu cotejo sintomatológico.

O olho esquerdo sofreu 3 surtos de uveíte, um dos quais com hipópio. Houve ao mesmo tempo periarterite e periflebite retinianas nos dois últimos surtos. As aftas orofaringeanas estavam presentes constantemente. No segundo surto uveal apareceu ambém vesículas na região frontal esquerda. O processo neste olho desenvolveu-se para a formação de densa membrana vítreia, vascularizada e catarata complicada que levou o olho esquerdo à cegueira. Em todos os três surtos houve boa resposta à corticoterapia. O interessante a notar é que quando dos acontecimentos posteriores do olho direito, o olho esquerdo permaneceu sempre calmo, se bem que esivesse em uso de colírio de corticóide.

O olho direito também foi acometido de três surtos de uveíte, todos sem hipópio. No primeiro ,além da uveíte, apareceu papilite discreta; no segundo a uveíte associou-se a uma periflebite e papilite; no terceiro surto uveal apareceu também uma periarterite retiniana e aftas orofaringeanas. A acuidade visual nos três surtos era respectivamente: \pm 20/20, 20/60, 20/200.

Sempre que se usou o corticóide no esquema já citado havia remissão da sintomatologia, porém ao se colocar o paciente na dose de manutenção o processo recidivava. Temendo consequências funestas para o olho direito é que pensamos em tentar a terapêutica com droga imuno-supressora.

O resultado foi excelente pois após o uso da ciclofosfamida, associada ao corticóide (sintisone) — em dose de ataque — colocamos o paciente em uso de dose de manutenção (50 mg de ciclofosfamida e 0,5 mg de betame-tasona — diariamente) permanecendo o olho calmo com ausência de qualquer sinal ou sintoma inflamatório. Fato idêntico ocorreu com os sinais extra-oculares. Atualmente, examinamos o paciente, já com 9 meses em uso da dose de manutenção, sem que tenha havido neste período qualquer recidiva do processo. Em OE, porém o quadro evoluiu para a formação de uma catarata complicada. No momento a visão de OD = 20/20. O hemograma tem se comportado, durante todo esse período dentro dos limites da normalidade. Não foram observados outros feitos colaterais ao uso da droga.

Os nossos achados estão em acordo com os encontrados por ROSSELET, SAUDAN e ZENKLUSEN (1968), BUCKLEY, GILLS e DURHAM (1969), MAMO, e AZZAM (1970) e PIVETTI-PEZI, BISANTIS, MOSCHINI, e SCULLICA (1969) que utilizando drogas imunosupressoras conseguiram bons resultados no controle da doença. Contrariamente, WONG (1969), não logrou obter efeitos positivos em três casos onde usou o methotrexate e a ciclofosfamida.

Não observamos efeitos colaterais sobre o quadro hematológico o que também aconteceu nos casos de ROSSELET, SAUDAN e ZENKLUSEN (1968), BUCKLEY, GILLS e DURHAM (1969). MAMO e AZZAM (1970), observaram uma queda no número dos leucócitos nos seus pacientes.

Houve boa tolerância digestiva à droga.

Julgamos que em casos onde os corticóides isolados, em doses de manutenção não possam controlar as recidivas do processo patológico e progresso da doença, devemos utilizar as drogas imunosupressoras no tratamento da doença de Behçet.

Somente o tempo e maiores observações poderão realmente confirmar essa nossa afirmativa.

De resto os resultados obtidos com os imuno-supressores, levam-nos a raciocinar em bases de auto-agressão, o que já foi demonstrado por OSHIMA, YOKOARI, MATSUMOTO, KANO, KAGAMI e NAGAYA (1963), SHIMIZU, KATSUKA e SCHIMA (1965) e LEHNER (1967).

RESUMO

Após tecer comentários a respeito da sintomatologia e etiologia da doença de Behçet, o autor faz uma revisão sobre o tratamento por meio de drogas imunosupressoras. Relata um caso onde o tratamento, somente com corticóides, foi ineficaz no controle do quadro inflamatório, o que se conseguiu quando se associou a ciclofosfamida à terapêutica.

SUMMARY

After comments about symptoms and etiology of Behçet disease, the author made a review of imunosuppressive therapy literature. In one case where treatment with steroids alone was failed, association with cyclophosphamide resulted in complete control of signs and symptoms of inflammation.

REFERÉNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAMANTIADES, B. — in CAPINCHI, R.; FAURE, J. P.; BLOCH-MICHEL, E. et HAUT (1970).
BEHÇET, H. — in CAPINCHI, R.; FAURE, J. P.; BLOCH-MICHEL, E. et HAUT, J. (1970).
BUCKLEY, C. E.; GILLS, J. P. and DURHAM, N. C. — Cyclophosphamide therapy of Behçet disease. *J. Allergy.* 43: 273-283, 1969.
CAPINCHI, R.; FAURE, J. P.; BLOCH-MICHEL, E. et HAUT, J. — L'uvéite. Phénomènes immunologiques et allergiques. *Rapp. Soc. franç. d'Ophtal.* Paris, Masson & Cie, Éditeurs, 1970.
DRAGER, J.; ANDRESEN, P. und TAMM, J. — Intravenose Corticosteroitherapie bei Neuritis Nervi Optici und Uveitis. *Ophthalmologica.* 153: 15-28, 1967.
LEHNER, T. — in MAMO, J. G. and AZZAM, S. A. (1970).
MAMO, J. G. and AZZAM, S. A. — Treatment of Behçet's disease with chlorambucil. *Arch. Ophthalm.* 84: 446-450, 1970.
OSHIMA, O.; SHIMIZU, T.; YOKOHARI, R.; MATSUMOTO, T.; KANO, K.; KAGAMI, T. and NAGAYA H. — Clinical studies on Behçet's syndrome. *Ann. rheum. Dis.* 22: 36-45, 1963.
PIVETTI-PEZI, P.; BISANTIS, C.; MOSCHINO, G. B. et SCULLICA, L. — Notre expérience dans la thérapie immunsuppressive dans la maladie de Behçet. *Ann. d'Oculist.* 205: 967, 1972.
ROSSELET, E.; SAUDAN, Y. et ZENKLUSEN, G. — Les effets de l'Azathioprine («Imuran») dans la maladie de Behçet. Premiers résultats thérapeutiques. *Ophthalmologica.* 156: 218-226, 1968.
SHIMIZU, T.; KATSUKA, Y. and SCHIMA, Y. — Immunological studies on Behçet's syndrome. *Ann. rheum. Dis.* 24: 494-500, 1965.
WONG, V. G. — Immunosuppressive therapy of ocular inflammatory diseases. *Arch. Ophthalm.* 81: 628-637, 1969.