

DOENÇA DE BEHÇET: AVALIAÇÃO REUMATOLÓGICA E COMPLICAÇÕES OFTALMOLÓGICAS

Mariany Minelvina de Andrade¹
Elisa Marques Franco²
Arthur Fernandes de Oliveira³
Maria Gabriella Souza Trindade⁴
Guilherme Dumont Campos Paiva⁵

RESUMO: A Doença de Behçet é uma condição rara, de origem autoimune, caracterizada por inflamações recorrentes que podem afetar diversas partes do corpo, incluindo mucosas, pele, articulações e, especialmente, os olhos. A avaliação reumatológica é fundamental para o diagnóstico e acompanhamento da Doença de Behçet, pois permite a identificação precoce dos sintomas e o início do tratamento adequado para minimizar as complicações. O comprometimento ocular, em particular, merece atenção especial devido ao seu potencial impacto na qualidade de vida dos pacientes. Objetivo: sintetizar as evidências disponíveis sobre a avaliação reumatológica e as complicações oftalmológicas associadas à Doença de Behçet. Metodologia: Para conduzir esta revisão, seguimos as diretrizes do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Realizamos buscas nas bases de dados PubMed, Scielo e Web of Science, utilizando os seguintes descritores: "Doença de Behçet", "avaliação reumatológica", "complicações oftalmológicas", "diagnóstico" e "tratamento". Foram incluídos artigos publicados nos últimos 10 anos, ou seja, de 2013 a 2023). Critérios de Inclusão: estudos que investigaram a avaliação clínica e reumatológica de pacientes com Doença de Behçet, pesquisas que abordaram as complicações oftalmológicas associadas à Doença de Behçet, artigos que relataram estratégias de tratamento para prevenir ou tratar as complicações oftalmológicas da doença. Critérios de Exclusão: estudos que não estavam disponíveis em texto completo, artigos cujo foco principal não era a Doença de Behçet, estudos com amostras muito pequenas ou relatos de caso isolados. Resultados: esta revisão sistemática destaca que a avaliação reumatológica é crucial para o diagnóstico precoce e o acompanhamento eficaz da Doença de Behçet. Além disso, as complicações oftalmológicas, como uveíte e vasculite retiniana, são comuns nesses pacientes e requerem intervenção imediata para evitar a perda de visão. Diversas estratégias de tratamento, incluindo imunossuppressores e anti-inflamatórios, têm sido estudadas para controlar os sintomas e prevenir complicações oftalmológicas. Conclusão: A Doença de Behçet é uma condição autoimune complexa que envolve avaliação reumatológica e cuidados oftalmológicos rigorosos. Esta revisão sistemática enfatiza a importância da detecção precoce e do manejo adequado, destacando a necessidade de uma abordagem multidisciplinar para oferecer aos pacientes o melhor cuidado possível. A compreensão dos critérios diagnósticos e das estratégias terapêuticas disponíveis é essencial para melhorar a qualidade de vida e preservar a visão dos indivíduos afetados pela Doença de Behçet.

802

Palavras-chave: Doença de Behçet. Avaliação Reumatológica. Complicações Oftalmológicas. Diagnóstico. Tratamento.

¹ Acadêmica de Medicina- União Educacional do Vale do Aço S.A – UNIVAÇO.

² Acadêmica de medicina- Centro Universitário de Caratinga – UNEC.

³ Médico pela União Educacional do Vale do Aço S.A – UNIVAÇO.

⁴ acadêmica de Medicina- Faculdade de Minas - Belo Horizonte (FAMINAS-BH).

⁵ Médico- Faculdade de Minas - Belo Horizonte (FAMINAS-BH).

INTRODUÇÃO

A Doença de Behçet é uma enfermidade de origem autoimune cuja etiologia permanece enigmática. Sua apresentação clínica varia amplamente de um paciente para outro, manifestando-se através de sintomas como úlceras orais e genitais, lesões de pele, artrite, entre outros. A diversidade de sintomas e sua recorrência ao longo do tempo frequentemente dificultam o diagnóstico e a identificação precoce da doença, o que ressalta a importância de uma avaliação reumatológica meticulosa.

As complicações oftalmológicas associadas à Doença de Behçet são particularmente preocupantes. A uveíte, uma inflamação da úvea ocular, é uma das manifestações mais graves e frequentes, podendo levar à perda irreversível da visão se não for tratada adequadamente e em tempo hábil. Além disso, a vasculite retiniana e outras condições oculares podem se desenvolver, aumentando ainda mais o risco de comprometimento visual. Portanto, a detecção precoce e a gestão eficaz dessas complicações são cruciais.

Ademais, a Doença de Behçet é conhecida por seu impacto devastador nas estruturas oculares, sendo uma das principais causas de cegueira irreversível em pacientes jovens. As complicações oftalmológicas, como a uveíte, vasculite retiniana e a formação de coágulos sanguíneos nos vasos da retina, podem resultar em danos visuais graves se não forem prontamente identificadas e tratadas. Isso ressalta a importância de uma abordagem oftalmológica precoce e abrangente.

O tratamento eficaz da Doença de Behçet exige uma abordagem multidisciplinar. A colaboração entre reumatologistas, oftalmologistas e outros especialistas é essencial para estabelecer estratégias terapêuticas que não apenas controlem a inflamação sistêmica, mas também abordem especificamente as complicações oculares. A coordenação entre essas disciplinas é crucial para o sucesso do tratamento e para a preservação da visão dos pacientes.

Além das implicações físicas, a Doença de Behçet também pode ter um impacto significativo na qualidade de vida dos indivíduos afetados. Os sintomas recorrentes e as complicações crônicas podem resultar em limitações funcionais, restrições nas atividades diárias e um ônus psicossocial. Portanto, uma abordagem terapêutica abrangente não se limita apenas à resolução das manifestações clínicas, mas também à melhoria da qualidade de vida desses pacientes.

Diante da complexidade da Doença de Behçet e da ameaça iminente que suas complicações oftalmológicas representam para a qualidade de vida dos pacientes, uma

abordagem médica integrada se faz imperativa. Esta revisão tem como objetivo analisar a literatura existente sobre a avaliação reumatológica e as complicações oftalmológicas da Doença de Behçet, visando aprofundar o entendimento desses aspectos críticos e contribuir para uma melhor prática clínica na gestão desta condição multifacetada.

OBJETIVO

O objetivo desta revisão sistemática de literatura é analisar e sintetizar as evidências científicas disponíveis sobre a avaliação reumatológica e as complicações oftalmológicas associadas à Doença de Behçet, com enfoque nas publicações dos últimos 10 anos. Esta revisão visa aprofundar a compreensão das estratégias de diagnóstico, tratamento e manejo multidisciplinar desses aspectos críticos da Doença de Behçet, proporcionando informações atualizadas para profissionais de saúde e pesquisadores na área.

METODOLOGIA

A metodologia utilizada nesta revisão sistemática de literatura foi baseada no protocolo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) e envolveu a busca e seleção de estudos relevantes nas bases de dados PubMed, Scielo e Web of Science. Foram empregados cinco descritores específicos para garantir uma busca abrangente e precisa da literatura pertinente relacionada à Doença de Behçet, avaliação reumatológica e complicações oftalmológicas. Descritores Utilizados: "Doença de Behçet", "Avaliação Reumatológica", "Complicações Oftalmológicas", "Diagnóstico" e "Tratamento".

Para a seleção dos estudos, foram aplicados critérios de inclusão e exclusão, conforme detalhado a seguir, seguindo o checklist PRISMA. Os critérios de inclusão foram: estudos que investigaram a relação entre Doença de Behçet e suas complicações oftalmológicas, pesquisas que abordaram estratégias de avaliação reumatológica no diagnóstico e manejo da Doença de Behçet, artigos que apresentaram informações sobre critérios diagnósticos utilizados para identificar a Doença de Behçet, estudos que discutiram opções terapêuticas e estratégias de tratamento para as complicações oftalmológicas associadas à Doença de Behçet, publicações publicadas nos últimos 10 anos (de 2013 a 2023) para garantir que as informações estejam atualizadas.

Os critérios de exclusão foram: estudos não disponíveis em texto completo, artigos cujo foco principal não estava relacionado à Doença de Behçet, avaliação reumatológica ou

complicações oftalmológicas, pesquisas que não abordaram critérios diagnósticos específicos ou tratamentos relevantes, estudos com amostras muito pequenas ou relatos de caso isolados, publicações em idiomas que não fossem o inglês, português ou espanhol, devido à limitação de recursos de tradução.

A busca inicial resultou em um grande número de artigos, que foram submetidos a uma triagem inicial com base em seus títulos e resumos. Posteriormente, os artigos que atenderam aos critérios de inclusão foram lidos na íntegra e avaliados quanto à qualidade metodológica. Apenas os estudos que preencheram todos os critérios de inclusão e não violaram os critérios de exclusão foram incluídos nesta revisão sistemática de literatura.

RESULTADOS

Foram encontrados 15 artigos. A Doença de Behçet é uma enfermidade autoimune de etiologia ainda não totalmente compreendida, que se destaca pela complexidade das suas manifestações clínicas. Trata-se de um distúrbio que afeta múltiplos sistemas do organismo, caracterizado por inflamações recorrentes que podem ocorrer nas mucosas oral e genital, na pele, nas articulações e, de maneira particularmente significativa, nos olhos. Os pacientes afetados por esta condição enfrentam um desafio médico considerável devido à ampla variabilidade de sintomas e à natureza crônica e recorrente da doença. As manifestações clínicas podem incluir úlceras dolorosas na boca e nos órgãos genitais, lesões cutâneas, artrite, entre outros sintomas, tornando o diagnóstico da Doença de Behçet um processo complexo que exige uma abordagem meticulosa.

No contexto clínico, a Doença de Behçet é caracterizada pela presença de uma resposta autoimune hiperativa, que resulta em inflamação sistêmica. Embora os mecanismos exatos que desencadeiam essa reação autoimune ainda não sejam completamente compreendidos, a influência de fatores genéticos, ambientais e imunológicos tem sido amplamente estudada. É crucial para o paciente e o médico estar cientes da vasta gama de sintomas que podem se manifestar, uma vez que a doença pode afetar diferentes sistemas em diferentes momentos. Assim, a abordagem clínica da Doença de Behçet requer uma avaliação completa e um diagnóstico diferencial para determinar a natureza e a extensão da doença em cada paciente, o que, por sua vez, permite a implementação de um plano de tratamento personalizado e eficaz.

A avaliação reumatológica desempenha um papel essencial no processo de diagnóstico e acompanhamento da Doença de Behçet. Esta fase do atendimento médico exige uma análise

cuidadosa dos sinais e sintomas apresentados pelo paciente, bem como a realização de exames físicos detalhados e a interpretação de marcadores inflamatórios no sangue. A natureza multifacetada da Doença de Behçet exige uma abordagem holística, na qual o reumatologista desempenha um papel central na integração de informações clínicas e laboratoriais para chegar a um diagnóstico preciso.

Para estabelecer o diagnóstico, são considerados os critérios diagnósticos específicos da Doença de Behçet, que incluem a presença de úlceras orais recorrentes, além de outros sintomas característicos da doença. A avaliação reumatológica não se limita apenas à confirmação do diagnóstico; ela também desempenha um papel fundamental na determinação da gravidade e da extensão da doença, auxiliando na seleção das melhores opções terapêuticas para cada paciente. Além disso, a monitorização contínua é necessária para avaliar a resposta ao tratamento, o controle dos sintomas e a prevenção de recaídas. Portanto, a avaliação reumatológica é uma etapa crucial para a gestão eficaz da Doença de Behçet, proporcionando orientações fundamentais para o cuidado e a qualidade de vida dos pacientes afetados por essa condição complexa.

A Doença de Behçet é notável por suas complicações oftalmológicas graves, que representam um dos aspectos mais preocupantes e debilitantes da doença. A uveíte, em particular, é uma complicação ocular comumente associada à Doença de Behçet e pode levar a danos irreversíveis na visão se não for adequadamente diagnosticada e tratada. A uveíte é uma inflamação da úvea ocular, a camada intermediária do olho que inclui a íris, o corpo ciliar e a coróide, e é caracterizada por sintomas como dor ocular, fotofobia, olhos vermelhos e turvos, além de comprometimento na visão.

Além da uveíte, a Doença de Behçet também pode causar vasculite retiniana, que é uma inflamação dos vasos sanguíneos da retina. Essa condição pode resultar em distúrbios da visão, incluindo visão embaçada, perda de visão periférica e até mesmo cegueira se não for tratada a tempo. Portanto, a avaliação oftalmológica e o monitoramento regulares são cruciais para a detecção precoce dessas complicações e a implementação de medidas terapêuticas apropriadas. A gravidade das complicações oftalmológicas na Doença de Behçet exige uma abordagem multidisciplinar, envolvendo oftalmologistas, reumatologistas e outros especialistas, para garantir a preservação da visão e a qualidade de vida dos pacientes.

O tratamento da Doença de Behçet, especialmente quando se trata das complicações oftalmológicas, requer uma abordagem multidisciplinar abrangente. Dada a complexidade da

doença e a variedade de sistemas do corpo afetados, a colaboração entre diferentes especialidades médicas é fundamental para garantir o cuidado mais eficaz e personalizado aos pacientes.

Reumatologistas desempenham um papel fundamental na gestão da Doença de Behçet, pois são responsáveis por diagnosticar a doença, avaliar sua gravidade e prescrever tratamentos imunossupressores e anti-inflamatórios apropriados para controlar a inflamação sistêmica. No entanto, quando se trata de complicações oftalmológicas, a intervenção direta de oftalmologistas é necessária. Esses especialistas são treinados para tratar as inflamações oculares associadas à doença, como a uveíte e a vasculite retiniana, e para minimizar os danos à visão.

Além disso, a coordenação com outros profissionais de saúde, como dermatologistas e cirurgiões, pode ser necessária em casos mais complexos. A abordagem multidisciplinar permite a discussão de casos clínicos, a troca de informações relevantes e a implementação de estratégias de tratamento que consideram todas as dimensões da Doença de Behçet. Portanto, a colaboração entre especialidades é essencial para oferecer aos pacientes o cuidado mais abrangente e eficaz, visando à redução dos sintomas, à prevenção de complicações graves e à melhoria da qualidade de vida.

A Doença de Behçet é uma condição clínica complexa e heterogênea, o que torna fundamental a utilização de critérios diagnósticos específicos para sua identificação. Esses critérios foram desenvolvidos para auxiliar os médicos na distinção da Doença de Behçet de outras condições com sintomas semelhantes e, assim, garantir um diagnóstico mais preciso. Um dos critérios diagnósticos mais amplamente reconhecidos é o "Critério Internacional de Estudo para a Doença de Behçet" (International Study Group for Behçet's Disease), que se baseia na presença de úlceras orais recorrentes, além de duas das seguintes manifestações: úlceras genitais, lesões na pele, lesões oculares ou resultados positivos no teste de patergia (uma reação inflamatória da pele após a inserção de uma agulha).

A utilização desses critérios diagnósticos específicos é essencial para garantir que os pacientes com Doença de Behçet sejam identificados de maneira precisa e que o tratamento seja iniciado de forma adequada. No entanto, vale ressaltar que, devido à natureza variável e recorrente da doença, pode haver casos em que os critérios diagnósticos iniciais não são imediatamente atendidos. Nesses casos, o acompanhamento médico contínuo e a reavaliação dos critérios são necessários para confirmar o diagnóstico e iniciar o tratamento oportuno. Portanto, a utilização de critérios diagnósticos específicos desempenha um papel vital na prática clínica,

permitindo aos profissionais de saúde identificar e abordar a Doença de Behçet de maneira precisa e eficaz.

No tratamento da Doença de Behçet, uma abordagem terapêutica diversificada é frequentemente necessária devido à natureza multifacetada e imprevisível da doença. Os pacientes podem apresentar uma ampla gama de sintomas e complicações, desde úlceras orais e genitais até inflamações oculares graves e artrite. Portanto, a escolha do tratamento depende da gravidade dos sintomas e das áreas do corpo afetadas. Uma das principais classes de medicamentos utilizados inclui os imunossupressores, que ajudam a controlar a resposta autoimune hiperativa subjacente à doença. Corticosteroides podem ser prescritos para reduzir a inflamação e aliviar os sintomas agudos.

Além disso, agentes biológicos, como o infliximabe, têm se mostrado eficazes no controle das manifestações da Doença de Behçet, especialmente em casos refratários a outras terapias. O tratamento é frequentemente adaptado às necessidades individuais de cada paciente e pode evoluir ao longo do tempo, à medida que a doença apresenta surtos e remissões. A avaliação regular e a comunicação aberta entre o paciente e a equipe médica são cruciais para ajustar a terapia conforme necessário, proporcionando um equilíbrio entre o controle dos sintomas e a minimização dos efeitos colaterais dos medicamentos.

A Doença de Behçet, devido à sua natureza crônica e às complicações potencialmente graves, pode ter um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes afetados. A recorrência de sintomas dolorosos e debilitantes, como úlceras orais e genitais, inflamações oculares e fadiga crônica, pode resultar em limitações funcionais e restrições nas atividades diárias. Além disso, a incerteza em relação aos surtos da doença e a necessidade de tratamentos em curso podem causar estresse e ansiedade, afetando o bem-estar psicossocial dos pacientes.

A qualidade de vida dos pacientes com Doença de Behçet pode ser especialmente prejudicada quando ocorrem complicações graves, como perda de visão devido a complicações oftalmológicas. Portanto, o cuidado integral desses pacientes não se limita apenas ao tratamento dos sintomas físicos, mas também à consideração de seus aspectos emocionais e psicossociais. Uma abordagem de cuidado multidisciplinar, que inclui acompanhamento psicológico e suporte emocional, é frequentemente necessária para ajudar os pacientes a lidar com os desafios da doença e a melhorar sua qualidade de vida. Além disso, o envolvimento ativo dos pacientes no manejo de sua condição e na tomada de decisões relacionadas ao tratamento pode empoderá-los e contribuir para uma melhoria significativa em sua qualidade de vida.

A Doença de Behçet não afeta apenas sistemas específicos do corpo, mas também pode estar associada a uma série de comorbidades médicas, adicionando complexidade ao quadro clínico dos pacientes. Entre as comorbidades frequentemente observadas estão as doenças autoimunes, como artrite reumatoide e síndrome de Sjögren, que podem ocorrer concomitantemente com a Doença de Behçet, ampliando o espectro das manifestações clínicas. Além disso, a trombose venosa profunda (TVP) é uma complicação vascular que pode ocorrer, aumentando o risco de formação de coágulos sanguíneos nas veias, o que pode ser potencialmente perigoso.

A identificação e o tratamento eficaz de comorbidades associadas são aspectos críticos da gestão global da Doença de Behçet. Os profissionais de saúde devem estar atentos a essas condições adicionais durante a avaliação e o acompanhamento dos pacientes, pois o manejo integrado dessas comorbidades pode influenciar significativamente o curso da doença e a qualidade de vida dos indivíduos afetados.

Um aspecto notável da Doença de Behçet é que ela frequentemente afeta adultos jovens, muitas vezes surgindo em uma fase da vida em que a saúde e a vitalidade são esperadas. Isso cria desafios adicionais, uma vez que os sintomas iniciais podem ser confundidos com problemas de saúde menos graves ou de origem diferente. Por exemplo, as úlceras orais e genitais, que são características da doença, podem ser atribuídas a causas menos graves em jovens, como infecções virais. Isso pode levar a atrasos no diagnóstico e tratamento adequado, o que pode aumentar o risco de complicações a longo prazo.

Portanto, a conscientização sobre a Doença de Behçet e sua variedade de sintomas é crucial, especialmente em pacientes jovens, para garantir um diagnóstico precoce e intervenções terapêuticas oportunas. Os profissionais de saúde devem considerar a possibilidade da Doença de Behçet ao avaliar pacientes jovens com sintomas inexplicados e recorrentes, permitindo assim um início precoce do tratamento e uma melhor gestão da doença. O diagnóstico precoce é fundamental para reduzir o impacto da doença nas vidas dos pacientes e minimizar o risco de complicações graves.

A pesquisa contínua desempenha um papel crucial no avanço do conhecimento sobre a Doença de Behçet, sua avaliação reumatológica e complicações oftalmológicas. À medida que os cientistas e médicos aprofundam sua compreensão da fisiopatologia e dos mecanismos subjacentes da doença, novas abordagens diagnósticas e terapêuticas podem ser desenvolvidas. Nesse sentido, estudos clínicos e experimentais são realizados com o objetivo de aprimorar as

estratégias de tratamento, bem como de identificar biomarcadores que possam auxiliar no diagnóstico precoce e no monitoramento da doença. A pesquisa também se concentra em elucidar as interações genéticas e imunológicas envolvidas na Doença de Behçet, fornecendo insights valiosos para a sua prevenção e tratamento.

A colaboração internacional entre pesquisadores e a partilha de dados e descobertas são essenciais para o progresso na área da Doença de Behçet. A troca de informações em conferências médicas e publicações científicas ajuda a disseminar o conhecimento e a manter os profissionais de saúde atualizados sobre as mais recentes descobertas. À medida que a pesquisa avança, espera-se que novos tratamentos mais eficazes e estratégias de manejo sejam desenvolvidos, o que, por sua vez, beneficiará os pacientes afetados por essa condição complexa. Portanto, a pesquisa contínua é um pilar fundamental no campo da Doença de Behçet, permitindo melhorias contínuas na qualidade de vida dos pacientes e no manejo da doença.

CONCLUSÕES

Em síntese, a Doença de Behçet, uma condição autoimune complexa, apresenta uma série de desafios clínicos que exigem uma abordagem multidisciplinar para sua avaliação reumatológica e o manejo das complicações oftalmológicas. Esta enfermidade, caracterizada por inflamações recorrentes que afetam diversas partes do corpo, incluindo mucosas oral e genital, pele, articulações e, particularmente, os olhos, coloca em destaque a importância de uma avaliação clínica minuciosa e da colaboração entre diferentes especialidades médicas.

As complicações oftalmológicas, como a uveíte e a vasculite retiniana, representam uma das principais preocupações da Doença de Behçet, exigindo intervenções oftalmológicas especializadas. Além disso, o tratamento variado, envolvendo medicamentos imunossuppressores, anti-inflamatórios e agentes biológicos, se mostra essencial na gestão dos sintomas e na prevenção de recorrências. A implementação de critérios diagnósticos específicos, a identificação de comorbidades associadas e o reconhecimento dos desafios de diagnóstico em pacientes jovens são aspectos cruciais no manejo da Doença de Behçet.

Por fim, a pesquisa contínua desempenha um papel fundamental na evolução do conhecimento sobre a doença, oferecendo perspectivas promissoras para diagnóstico precoce, tratamento mais eficaz e melhoria na qualidade de vida dos pacientes. Portanto, o entendimento abrangente da Doença de Behçet, sua avaliação reumatológica e complicações oftalmológicas é

essencial para garantir um cuidado de saúde de qualidade e proporcionar o melhor resultado possível aos indivíduos afetados por essa complexa condição autoimune.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bolletta E, Iannetta D, Mastrofilippo V, De Simone L, Gozzi F, Croci S, Bonacini M, Belloni L, Zerbini A, Adani C, Fontana L, Salvarani C, Cimino L. Uveitis and Other Ocular Complications Following COVID-19 Vaccination. *J Clin Med.* 2021 Dec 19;10(24):5960. doi: 10.3390/jcm10245960.
2. Alghamdi A, Bodaghi B, Comarmond C, Desbois AC, Domont F, Wechsler B, Depaz R, Le Hoang P, Cacoub P, Touitou V, Saadoun D. Neuro-ophthalmological manifestations of Behçet's disease. *Br J Ophthalmol.* 2019 Jan;103(1):83-87. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-311334.
3. Conticini E, d'Alessandro M, Al Khayyat SG, D'Alessandro R, D'Ignazio E, Pata AP, Vallifuoco G, Falsetti P, Baldi C, Bardelli M, Gentileschi S, Fabiani C, Mazzei MA, Guarnieri A, Bargagli E, Cantarini L, Frediani B. Inflammatory muscle involvement in systemic vasculitis: A systematic review. *Autoimmun Rev.* 2022 Mar;21(3):103029. doi: 10.1016/j.autrev.2021.103029.
4. Zhong Z, Su G, Zhou Q, Meguro A, Takeuchi M, Mizuki N, Ohno S, Liao W, Feng X, Ding J, Gao Y, Chi W, Zhang M, Zuo X, Yang P. Tuberculosis Exposure With Risk of Behçet Disease Among Patients With Uveitis. *JAMA Ophthalmol.* 2021 Apr 1;139(4):415-422. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.6985.
5. Accorinti M, Pesci FR, Pirraglia MP, Abicca I, Pivetti-Pezzi P. Ocular Behçet's Disease: Changing Patterns Over Time, Complications and Long-Term Visual Prognosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017 Feb;25(1):29-36. doi: 10.3109/09273948.2015.1094095.
6. Karadağ A, Karadağ M, Bora A, Hayta E, Çetin AB, Doğan SC, Durmuş K, Altuntaş EE. Evaluation of hearing loss and tinnitus in Behçet's disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019 Oct;276(10):2691-2696. doi: 10.1007/s00405-019-05506-5.
7. Keino H. Evaluation of disease activity in uveoretinitis associated with Behçet's disease. *Immunol Med.* 2021 Jun;44(2):86-97. doi: 10.1080/25785826.2020.1800244.
8. Sota J, Vitale A, Orlando I, Lopalco G, Franceschini R, Fabiani C, Galeazzi M, Emmi G, Gentileschi S, Iannone F, Frediani B, Cantarini L. Auditory involvement in Behçet's disease: relationship with demographic, clinical, and therapeutic characteristics. *Clin Rheumatol.* 2017 Feb;36(2):445-449. doi: 10.1007/s10067-016-3367-x.
9. Murray PI, Sekaran A, Javidi H, Situnayake D. Interrelationships between health utility measurements, disease activity and psychological factors in Behçet's disease. *Gen Hosp Psychiatry.* 2021 May-Jun;70:103-108. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2021.03.001.
10. Aboul Naga SH, Hassan LM, El Zanaty RT, Refaat M, Amin RH, Ragab G, Soliman MM. Behçet uveitis: Current practice and future perspectives. *Front Med.* Nakamura K, Iwata Y, Asai J, Kawakami T, Tsunemi Y, Takeuchi M, Mizuki N, Kaneko F; Members of the Consensus Conference on Treatment of Skin and Mucosal Lesions (Committee of Guideline for the

Diagnosis and Treatment of Mucocutaneous Lesions of Behçet's disease). Guidelines for the treatment of skin and mucosal lesions in Behçet's disease: A secondary publication. *J Dermatol.* 2020 Mar;47(3):223-235. doi: 10.1111/1346-8138.15207.

11. Fabiani C, Vitale A, Orlando I, Sota J, Capozzoli M, Franceschini R, Galeazzi M, Tosi GM, Frediani B, Cantarini L. Quality of life impairment in Behçet's disease and relationship with disease activity: a prospective study. *Intern Emerg Med.* 2017 Oct;12(7):947-955. doi: 10.1007/s11739-017-1691-z.

12. Ishido T, Horita N, Takeuchi M, Kawagoe T, Shibuya E, Yamane T, Hayashi T, Meguro A, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Ishigatsubo Y, Takeno M, Kurosawa M, Kaneko T, Mizuki N. Clinical manifestations of Behçet's disease depending on sex and age: results from Japanese nationwide registration. *Rheumatology (Oxford).* 2017 Nov 1;56(11):1918-1927. doi: 10.1093/rheumatology/kex285.

13. Tanaka R, Murata H, Takamoto M, Ohtomo K, Okinaga K, Yoshida A, Kawashima H, Nakahara H, Fujino Y, Kaburaki T. Behçet's disease ocular attack score 24 and visual outcome in patients with Behçet's disease. *Br J Ophthalmol.* 2016 Jul;100(7):990-994. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307362.

14. Iizuka Y, Takase-Minegishi K, Hirahara L, Kirino Y, Soejima Y, Namkoong HO, Horita N, Yoshimi R, Takeuchi M, Takeno M, Mizuki N, Nakajima H. Beneficial effects of apremilast on genital ulcers, skin lesions, and arthritis in patients with Behçet's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mod Rheumatol.* 2022 Oct 15;32(6):1153-1162. doi: 10.1093/mr/roab098.

15. van der Houwen TB, Humer B, Missotten TO, Thiadens AAHJ, van Hagen PM, van Laar JAM. Long-term data on efficacy and safety of adalimumab in Behçet's disease. *Clin Immunol.* 2023 Feb;247:109242. doi: 10.1016/j.clim.2023.109242.