



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

ANITA VIRGÍNIA MOREIRA DA CUNHA

***DOENÇA DE BEHÇET - PROGNÓSTICO VISUAL A
LONGO PRAZO***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE OFTALMOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR RUI DANIEL MATEUS BARREIROS PROENÇA**

MARÇO/2010

Agradecimentos

As primeiras palavras são de profundo reconhecimento e agradecimento ao Senhor Professor Rui Proença, meu Mestre e Amigo, dotado de distintas qualidades científicas e humanas, partilhou comigo o seu conhecimento, material bibliográfico e, fundamentalmente, dispensou pacientemente muito do seu tempo para que se tornasse possível a elaboração deste trabalho.

À minha família, e em particular, aos meus Pais expesso aqui a minha maior gratidão. São eles, o maior suporte de compreensão e de incentivo, que me tem permitido ultrapassar as enormes dificuldades inerentes a cada nova etapa e, é a eles que dedico cada sucesso obtido na minha Vida.

Agradeço sentidamente aos meus amigos, muitos deles colegas que, como eu, sentem repetidamente a dificuldade e a incerteza. Se é em conjunto que partilhamos boa parte dos momentos de alegria, é também com eles que muitas vezes supero as contrariedades com que me deparo.

Resumo

Introdução: A Doença de Behçet (DB) é uma doença inflamatória sistémica caracterizada por quatro manifestações clínicas principais: úlceras aftosas orais, úlceras genitais, lesões cutâneas e lesões oculares e que, ocasionalmente, envolve diversos órgãos e sistemas. As manifestações oculares da doença, relativamente frequentes, têm uma implicação no prognóstico, pois causam com frequência perda de visão. A perda irreversível de visão é uma das complicações mais temidas e frequentes. Antes da introdução das terapêuticas imunomoduladoras, uma cegueira irreversível na DB era considerada ocorrer irremediavelmente e, em média, 3,36 anos após o início da doença. Mesmo com tratamento e controlo intensivo da inflamação intraocular, 74% dos doentes perdiam a visão útil em 6 a 10 anos após o início das manifestações oculares. O efeito das novas terapêuticas sobre o prognóstico visual a longo prazo não está bem esclarecido. O objectivo deste estudo consistiu no estudo do prognóstico visual a longo prazo, superior a 15 anos, e de possíveis correlações com parâmetros demográficos, genéticos, manifestações clínicas sistémicas e oculares, e tipo de terapêutica utilizada em doentes com diagnóstico de DB.

Material e Métodos: Estudo retrospectivo das características demográficas, clínicas, genéticas e terapêutica realizada através da consulta dos registos clínicos de 100 doentes com o diagnóstico de DB e observados na Consulta de Imunopatologia dos HUC, com um seguimento igual ou superior a 15 anos. A população foi subdividida em dois grupos, de acordo com a melhor acuidade visual corrigida determinada na última observação (prognóstico favorável $AV \geq 5/10$; prognóstico desfavorável: $AV < 5/10$). Foi estudada a correlação entre os factores avaliados e o prognóstico visual a longo prazo. O tratamento estatístico foi efectuado com software estatístico SPSS, realizando-se uma análise

multifactorial para factores possivelmente relacionados com a perda de visão, calculando os *Odd Ratio* e através de uma regressão logística “*Back Stepwise Logistic Regression*” com limite de entrada e de remoção de 0,05.

Resultados: Dos 200 olhos observados, 175 (87,5%) apresentavam um prognóstico visual favorável e 25 (12,5%) apresentavam um prognóstico visual desfavorável. Entre os dois grupos observaram-se diferenças estatisticamente significativas: sexo masculino ($p=0,001$), desenvolvimento de panuveíte ($p<0,001$) e teste de patergia positivo ($p=0,006$), mais frequentes no grupo com prognóstico desfavorável. A uveíte como primeira manifestação de doença ocular ($p=0,001$) é um factor associado a um prognóstico favorável. A regressão logística mostrou que o desenvolvimento de sinéquias ($p=0,018$), uso de corticosteróides ($p=0,011$) ou clorambucil ($p<0,001$) estão associados a um pior prognóstico visual.

Conclusões: Este estudo mostrou que o sexo masculino, o desenvolvimento de panuveíte e um teste de patergia positivo estão associados a perda de visão a longo prazo na DB. A uveíte como primeira manifestação ocular é um factor protector de um prognóstico visual desfavorável. O desenvolvimento de sinéquias e a terapêutica isolada com corticosteróides ou com clorambucil, são factores que potenciam uma perda de acuidade visual a longo prazo nos doentes com envolvimento do segmento posterior.

Palavras-Chave: Doença de Behçet; Uveíte; Factores de risco; Prognóstico visual; Prognóstico a longo prazo.

Abstract

Introduction: Behçet's disease (BD) is an inflammatory multisystem disorder characterized by oral, genital, ocular and skin lesions and occasionally involving other systems and organs. Eye involvement, which can lead to blindness, is a serious complication of BD. The irreversible loss of vision is one of the most feared and frequent complications. Before the introduction of new immunomodulatory therapies, an irreversible blindness in Behçet's disease was considered to occur inevitably and, on average, 3.36 years after onset. Even with intensive treatment and control of intraocular inflammation, 74% of patients lost useful vision in 6 to 10 years after the onset of ocular manifestations. The effect of new and different treatments on the visual prognosis in the long term is not clarified. The purpose of this study was to determine long-term visual prognosis and its correlation with factors as demographic and genetic features, systemic and ocular manifestations, and type of therapy.

Population and Methods: Retrospective analysis of demographic and genetic features, systemic and ocular manifestations, and type of therapy, consulting medical records of 100 patients diagnosed with BD observed in consultation Immunopathology of HUC, with a minimum follow-up of 15 years. The population was divided into two groups according to best corrected visual acuity determined at last observation (favorable prognosis $VA \geq 5/10$; unfavorable prognosis: $VA < 5/10$). Statistical analysis was performed with statistical software SPSS, performing a multivariate analysis for factors possibly related to vision loss, calculating the Odds ratio and using a logistic regression "Back Logistic Stepwise Regression" with a limit entry and removal of 0.05.

Results: Of the 200 eyes observed, 175 (87.5%) had a favorable visual prognosis and 25 (12.5%) had a unfavorable visual prognosis. Between the two groups statistically significant differences were observed for male gender ($p=0.001$), development of panuveitis ($p<0.001$)

and a positive pathergy test ($p=0.006$), more frequent in the group with unfavorable prognosis. Uveitis as the first signs of disease ($p=0.001$) predominates in the group with favorable prognosis. The regression analysis demonstrated that development of synachae ($p=0.018$), isolated use of steroids ($p=0.011$) or chlorambucil ($p < 0.001$) were more frequent in the group with worse visual prognosis.

Conclusions: This study shows that male gender, development of panuveitis and a positive pathergy test are associated with a worse long-term visual prognosis vision in BD. Uveitis as first ocular manifestation is a protective factor for an unfavorable visual prognosis. The development of synachae and isolated therapy with steroids or chlorambucil are factors associated with a worse long-term visual prognosis in patients with posterior segment involvement.

Key-words:

Behçet's Disease; Uveitis; Risk factors; Visual Prognosis; Long-term prognosis.

Doença de Behçet:

Prognóstico visual a longo prazo

Introdução

A Doença de Behçet (DB) é uma doença multissistémica caracterizada por episódios inflamatórios agudos e recorrentes, sobretudo de pequenos vasos, isto é uma vasculite, que atinge diversos órgãos e sistemas, sendo o atingimento ocular particularmente frequente^[1,2].

Apesar de muito provavelmente já ter sido identificada por Hipócrates, e hajam relatos sugestivos do início do século XIX, a DB apenas foi reconhecida como entidade clínica em 1937, por Hulûsi Behçet (1889-1948), dermatologista turco^[3]. A “tríade clássica” incluía estomatite aftosa, úlceras genitais e perturbações visuais^[4]. Mais tarde, em 1940, Behçet acrescentou mais um sinal, as alterações cutâneas^[5]. Na realidade, a DB pode atingir diversos órgãos, mas o envolvimento do tracto gastrointestinal, do sistema nervoso central e dos grandes vasos, embora menos frequente, pode acarretar maior risco de vida^[6].

A incidência de manifestações oculares varia entre 23% e 96%, consoante a origem dos estudos e o envolvimento ocular constitui a primeira manifestação da doença em cerca de 10% dos casos^[7]. A DB é causa frequente de afecções oculares graves, nomeadamente a uveíte. Em 1979, Mishima et al constatou que 12% das cegueiras adquiridas em adultos jovens no Japão se deviam à DB^[8]. Um estudo prospectivo realizado entre 1975 e 1985 determinou que a perda da acuidade visual útil ocorria em 76% dos doentes nos primeiros 6 a 10 anos, após início das manifestações oculares^[9]. Investigações mais recentes sugerem uma diminuição significativa da rapidez de deterioração da acuidade visual, nas últimas duas décadas^[10].

A DB é considerada uma doença rara, embora se desconheçam a sua prevalência e a incidência exactas. A multiplicidade de quadros clínicos e a ausência de indicadores patognomónicos são uma das razões do elevado grau de dificuldade em esclarecer estas questões. Esta patologia, embora tenha uma distribuição mundial, estende-se mais

frequentemente entre a Ásia Oriental e a Bacia do Mediterrâneo, historicamente associada à “antiga rota da seda”^[11,12]. A maior incidência ocorre na Turquia com uma prevalência de 80-370/100 000 habitantes, seguida do Japão com número total de doentes estimado em 16 750 e uma prevalência de 13,5-20/100000^[13,14]. Em Portugal, estima-se que a prevalência seja superior a 2,5/100 000^[12].

A etiopatogenia da DB não está totalmente esclarecida, no entanto, os dados epidemiológicos e a maioria dos estudos apontam para uma causa autoimune, assente na interação de um conjunto de factores intrínsecos (predisposição genética)^[15] e extrínsecos (factores ambientais)^[16]. Reconhece-se uma susceptibilidade aumentada para o desenvolvimento da DB nos indivíduos que apresentam o alelo HLA-B51^[15]. Determinados agentes infecciosos também parecem estar envolvidos na patogénese desta patologia. A presença de DNA do vírus Herpes simplex e anticorpos agonistas do vírus foram encontrados em maiores proporções nos doentes com DB quando comparado com grupos de controlo^[17].

Como a inflamação intraocular e a subsequente perda de visão são a causa de morbidade mais significativa da DB, o objectivo primordial da terapêutica é suprimir a resposta imunoinflamatória de modo a preservar as estruturas intraoculares. Numerosos tratamentos têm sido usados, mas nenhum mostrou alterar o prognóstico visual a longo prazo^[18].

A aplicação tópica de corticosteroides e midriáticos pode ser usada nas uveítes anteriores. A colchicina parece poder evitar crises agudas, tanto anteriores como posteriores, e devido ao seu elevado grau de eficácia e relativa baixa toxicidade é frequentemente prescrito. No entanto, não é eficaz no controlo da inflamação ocular^[18]. O recurso a injecções perioculares também pode ser uma mais-valia nas afecções anteriores mas não como tratamento prolongado^[20].

No caso das uveítes posteriores, um dos tratamentos possíveis e mais usados é a administração sistémica de corticóides, utilizados desde a década de 50. No entanto, a eficácia deste tratamento na alteração do curso natural da doença não é consensual, aliás a própria medicação pode causar efeitos secundários, quer oculares quer sistémicos, insustentáveis numa terapêutica prolongada. Os agentes citotóxicos, tal como azotioprima, o clorambucil e a ciclofosfamida, têm sido utilizados em tratamentos prolongados e podem prevenir crises agudas oculares em 50 a 70% dos doentes, mas não parecem evitar a perda irreversível de visão na DB^[20,21]. Infusões intravenosas de imunoglobulinas, plasmaféreses e granulocitoféreses têm sido experimentados num número reduzido de doentes, mas até à data os resultados são pouco animadores^[20]. Alguns estudos referem resultados bastante animadores com terapêutica com interferão- α , chegando mesmo a atingir uma eficácia de 95% em doentes com envolvimento ocular posterior^[22].

A ciclosporina foi introduzida na década de 80 e mostrou ser eficaz em 70 a 80% dos casos com afecção ocular refractária às terapêuticas convencionais, controlando a doença ao evitar as suas recorrências^[12]. Nos últimos anos tem sido atribuída grande eficácia aos tratamentos realizados com terapêuticas “biológicas”, isto é anticorpos monoclonais. Estudos recentes demonstram uma rápida e efectiva supressão da inflamação ocular aguda e das manifestações extraoculares nos doentes com DB após administração de Infliximab. A remissão das lesões oculares é evidente nas primeiras 24 horas e completa em 7 dias em todos os doentes^[12,23]. Mas o efeito destas novas terapêuticas sobre o prognóstico visual a longo prazo não está bem esclarecido, assim como se desconhece a evolução natural da DB ocular, em termos de deterioração visual.

Deste modo, parece relevante estudar a acuidade visual a longo prazo (≥ 15 anos), numa população portuguesa com esta doença, correlacionando-a com eventuais factores de prognóstico. Este estudo pretende avaliar parâmetros demográficos, genéticos, manifestações

clínicas sistêmicas e oculares e tipo de terapêutica em doentes com diagnóstico de DB, correlacionando-os com prognóstico visual a longo prazo.

Material e Métodos

Neste estudo foram incluídos todos os doentes com diagnóstico de DB que recorreram à consulta de Imunopatologia Oftálmica do Serviço de oftalmologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), e que apresentavam um tempo de seguimento igual ou superior a 15 anos.

A inclusão de cada doente implicou uma rigorosa caracterização clínica da doença, assente num processo de avaliação de sinais e sintomas e na verificação da sua coincidência com as características conhecidas da DB. O diagnóstico de DB foi efectuado com base nos critérios de ISGBD (“*International Study Group for Behçet Disease*”) (Quadro I).

Quadro I. Critérios de Diagnóstico da Doença de Behçet (ISGBD, 1990)

Úlceras Orais Recorrentes	<ul style="list-style-type: none"> • Lesões Minor • Lesões Major / Ulceração herpetiforme (Observadas pelo clínico ou doente pelo menos três vezes durante um ano)
<i>Mais duas das seguintes características:</i>	
Úlceras genitais recorrentes	Observação da úlcera ou cicatriz pelo médico ou doente
Lesões oculares	<ul style="list-style-type: none"> • Uveíte anterior • Uveíte posterior • Presença de células no vítreo no exame biomicroscópico • Vasculite retiniana, observada pelo oftalmologista
Lesões cutâneas	<ul style="list-style-type: none"> • Eritema nodoso • Pseudo-foliculite • Lesões pápulo-postulares • Nódulos acneiformes (em indivíduos após a adolescência, não medicados com corticóides)
Teste de Patergia Positivo	Aparecimento de pápula eritematosa, com mais de 2mm de diâmetro, entre 24 a 48 horas, após picada intradérmica com agulha estéril, no local do teste.
(Achados aplicáveis apenas na ausência de outras explicações clínicas)	

De acordo com estes critérios, as úlceras orais recorrentes devem estar presentes, assim como pelo menos duas das seguintes situações: úlceras genitais recorrentes, lesões oculares, alterações cutâneas e um teste de patergia positivo.

Foram ainda considerados os critérios de diagnóstico propostos pelo “Behçet’s Disease Research Committee of Japan” (BDRCJ) (Quadro II). De acordo com estes critérios considerou-se o diagnóstico do tipo completo quando o doente apresentava os quatro sintomas diagnósticos simultaneamente ou em diferentes ocasiões.

Quadro II. Critérios de Diagnóstico da Doença de Behçet (BDRCJ, 1987)

Critérios <i>Major</i>	Úlceras afetosas recorrentes da mucosa oral
	Lesões Cutâneas: <ul style="list-style-type: none"> • Eritema nodoso • Tromboflebite subcutânea • Foliculite ou lesões acneiformes • Hipersensibilidade cutânea
	Sintomas Oculares (qualquer um dos quatro): <ul style="list-style-type: none"> • Iridociclite • Coriorretinite • Retino-uveíte • História definitiva de Coriorretinite ou retino-uveíte
	Úlceras genitais
Critérios <i>Minor</i>	Artrite (sem deformidades ou anquilose)
	Lesões gastro-intestinais caracterizadas por úlceras ileocecais
	Lesões vasculares compatíveis com DB
	Sintomas do SNC compatíveis com DB
	Epididimite
<i>Diagnóstico</i>	
Completo	Quatro critérios <i>Major</i> (simultâneos ou em tempos diferentes)
Incompleto	Três critérios <i>Major</i> Dois <i>Major</i> + Um <i>Minor</i> Sintomas oculares típicos + Um <i>Major</i> Dois critérios <i>Minor</i> simultâneos

Em todos os doentes foi excluída a possibilidade de outro diagnóstico estar a simular a clínica da DB e, nos casos duvidosos, optou-se pela não inclusão do estudo. Deste modo, foram incluídos neste estudo 100 indivíduos, 47 homens e 53 mulheres, num total de 200 olhos estudados.

Foram seleccionados dos processos clínicos de todos os doentes as características demográficas, genéticas e manifestações da doença. Os parâmetros estudados incluíram: sexo, idade da primeira manifestação (antes ou depois 30 anos), idade de início das manifestações oculares, uveíte como primeira manifestação da DB, história familiar de aftose oral recorrente e fenotipagem HLA (B5, B51, B35 e A3), aftose genital, lesões cutâneas, teste de patergia positiva, manifestações articulares, manifestações vasculares, manifestações do SNC e manifestações gastrointestinais.

Dentro das manifestações oculares foram avaliadas a melhor acuidade visual corrigida (MAVC) inicial ($<1/10$ ou $\geq 1/10$), o desenvolvimento de uveíte anterior, uveíte posterior ou panuveíte, o envolvimento do segmento posterior e ocorrência de hipópion. Devido ao facto de a DB induzir episódios de inflamação ocular recorrentes, e com graus de gravidade variados, os dados obtidos na primeira consulta não reflectem com segurança a gravidade da doença e, por este motivo, além da MAVC inicial, foi ainda determinado e utilizado como variável o número de crises de inflamação ocular ocorridos no primeiro ano de seguimento. Foi também obtida a MAVC na última observação do doente em período de remissão da DB.

Os doentes foram divididos em dois grupos A e B, de acordo com a MAVC de cada olho, na última observação e durante o período de remissão, sendo o “*cutoff point*” usado de 5/10. O grupo A foi considerado como tendo um prognóstico visual favorável ($MAVC \geq 5/10$) e o grupo B, com prognóstico visual desfavorável ($MAVC < 5/10$).

Na segunda parte do estudo foram seleccionados, da população anterior, 73 casos que apresentavam envolvimento inflamatório do segmento ocular posterior no decurso da DB.

Esta amostra foi dividida em dois grupos: grupo A', com prognóstico visual favorável ($MAVC \geq 5/10$), 122 casos (83,6%), e grupo B', com prognóstico visual desfavorável ($MAVC < 5/10$), 24 casos (16,4%). Foi efectuada uma comparação entre os grupos A' e B' relativamente aos seguintes factores: idade, sexo, MAVC inicial, HLA-B5, atraso diagnóstico superior a um ano, envolvimento do segmento anterior, presença/ausência de sinéquias, catarata, edema macular cistóide, buraco macular, oclusão venosa, neovascularização da retina, neovascularização do disco óptico, hemovítreo, fotocoagulação laser, hipópion, vitrite, retinite, papilite, oclusões arteriais e tipo de terapêutica utilizada (corticoterapia, ciclosporina A, clorambucil).

Análise Estatística

Foi realizada uma caracterização global das duas amostras, uma com 100 indivíduos (200 olhos) e outra com 73 indivíduos (146 olhos). Para as variáveis qualitativas foram determinadas frequências absolutas e frequências relativas. Para caracterizar as variáveis quantitativas foram utilizadas a média amostral, o desvio padrão, os quartis, valores mínimos e máximos. Nas diversas comparações realizadas, as caracterizações dos grupos foram feitas utilizando as mesmas estatísticas descritivas. A comparação das características qualitativas binárias entre dois grupos foi feita pelo teste *Qui-Quadrado* ou pelo teste *Exacto de Fisher*, conforme o mais apropriado. Quando se verificaram diferenças entre os dois grupos, e fosse possível o seu cálculo, a força destas associações foi quantificada pelo valor do *Odds Ratio* (OR) e respectivo intervalo de confiança (IC) a 95%. Quando se compararam os valores das variáveis quantitativas entre dois grupos, como não se verificaram os pressupostos do Teste t para comparação das médias de dois grupos independentes, recorreu-se ao teste de *Mann-Whitney* para a comparação das distribuições dos valores, assim como das suas medianas. Na amostra de 100 indivíduos realizou-se uma análise multivariada construindo um modelo de

regressão logística com o objectivo de determinar os preditores de Prognóstico Desfavorável. Na amostra de 73 indivíduos também se realizou uma análise multivariada pela construção de um modelo de regressão logística com o objectivo de indagar sobre os potenciais factores determinantes para um Prognóstico Desfavorável em indivíduos com envolvimento inflamatório do segmento ocular posterior. Os dois modelos utilizaram como variável dependente a ocorrência de Prognóstico Desfavorável e como variáveis independentes todos os parâmetros que apresentaram um valor p inferior a 0,25 na análise comparativa entre os grupos de doentes. O método de selecção das variáveis para o modelo foi o *Forward Stepwise* recorrendo ao Teste Razão de Verossimilhanças. A qualidade do ajustamento dos dois modelos foi determinada através do cálculo da sensibilidade, especificidade e taxa de correcta detecção. Também se calculou a Área sob a Curva ROC para quantificar a qualidade do ajuste, sendo considerada a qualidade do ajuste boa quando a Área sob a Curva ROC $\geq 80\%$. Recorreu-se ainda à aplicação do Teste de *Hosmer and Lemeshow* para testar se os modelos estavam calibrados. Todos os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

Resultados

Prognóstico visual em toda a população estudada (100 doentes)

Foram incluídos 100 doentes com o diagnóstico de DB, com idades compreendidas entre os 14 e os 71 anos, sendo 53 do sexo feminino (53%) e 47 do sexo masculino (47%). Dos 200 olhos incluídos no estudo, 175 apresentavam um prognóstico visual favorável, ou seja uma MAVC igual ou superior a 5/10 (Grupo A) e 25 apresentavam um prognóstico visual desfavorável, MAVC inferior a 5/10 (Grupo B).

Os resultados da análise unifactorial para potenciais factores prognósticos (prognóstico visual a longo prazo), as características gerais da população estudada, as

manifestações sistêmicas e as manifestações oculares encontram-se expressas nos Quadros III, IV e V.

Quadro III. Análise unifactorial para potenciais factores prognósticos (características gerais)

Variáveis		Favorável (n=175)	Desfavorável (n=25)	Total	p *	
Sexo	Masculino	73 (41,7%)	21 (84,0%)	94 (47,0%)	<0,001	
	Feminino	102 (58,3%)	4 (16,0%)	106 (53,0%)		
Idade da 1ª manifestação	≤ 30 anos	71 (40,6%)	12 (48,0%)	83 (41,5%)	0,481	
	> 30 anos	104 (59,4%)	13 (52,0%)	117 (58,5%)		
Intervalo sem lesões oculares	≤ 5 anos	128 (73,1%)	18 (72,0%)	146 (73,0%)	0,904	
	> 5 anos	47 (26,9%)	7 (28,0%)	54 (27,0%)		
Idade de início das lesões oculares	≤ 30 anos	80 (45,7%)	13 (52,0%)	93 (46,5%)	0,706	
	> 30 anos	95 (54,3%)	12 (48,0%)	107 (53,5%)		
Uveíte (1ª manifestação)	Sim	48 (27,4%)	4 (16,0%)	52 (26,0%)	0,223	
	Não	127 (72,6%)	21 (84,0%)	148 (74,0%)		
HF de aftose oral recorrente	Sim	101 (57,7%)	13 (52,0%)	114 (57,0%)	0,589	
	Não	74 (42,3%)	12 (48,0%)	86 (43,0%)		
Sistema HLA	B5	Sim	127 (72,6%)	12 (48,0%)	139 (69,5%)	0,013
		Não	48 (27,4%)	13 (52,0%)	61 (30,5%)	
	B51	Sim	113 (64,6%)	12 (48,0%)	125 (62,5%)	0,109
		Não	62 (35,4%)	13 (52,0%)	75 (37,5%)	
	B35	Sim	55 (31,4%)	3 (12,0%)	58 (29,0%)	0,077
		Não	120 (68,6%)	22 (88,0%)	142 (71,0%)	
A3	Sim	19 (10,9%)	1(4,0%)	20 (10,0%)	0,478	
	Não	156 (89,1%)	24(96,0%)	180 (90,0%)		

Quadro IV. Análise unifactorial para potenciais factores prognósticos (manifestações sistémicas)

Variáveis		Favorável (n=175)	Desfavorável (n=25)	Total	p *
Aftose genital	Sim	136 (77,7%)	19 (76,0%)	155 (77,5%)	0,848
	Não	39 (22,3%)	6 (24,0%)	45 (22,5%)	
Lesões cutâneas	Sim	138 (78,9%)	22 (88,0%)	160 (80,0%)	0,285
	Não	37 (21,1%)	3 (12,0%)	40 (20,0%)	
Teste de patergia	Positivo	80 (45,7%)	20 (80,0%)	100 (50,0%)	0,001
	Negativo	95 (54,7%)	5 (20,0%)	100 (50,0%)	
Manifestações articulares	Sim	110 (62,9%)	16 (64,0%)	126 (63,0%)	0,912
	Não	65 (37,1%)	9 (36,0%)	74 (37,0%)	
Manifestações vasculares	Sim	54 (30,9%)	1 (4,0%)	55 (27,5%)	0,005
	Não	121 (69,1%)	24 (96,0%)	145 (72,5%)	
Manifestações do SNC	Sim	28 (16,0%)	8 (32,0%)	36 (18,0%)	0,09
	Não	147 (84,0%)	17 (68,0%)	164 (82,0%)	
Manifestações Gastrointestinais	Sim	20 (11,4%)	10 (40,0%)	30 (15,0%)	0,001
	Não	155 (88,8%)	15 (60,0%)	170 (85,0%)	

Quadro V. Análise unifactorial para potenciais factores prognóstico (manifestações oculares)

Variáveis		Favorável (n=175)	Desfavorável (n=25)	Total	p *
Uveíte anterior	Sim	53 (30,3%)	1 (4,0%)	54 (27,0%)	0,006
	Não	122 (69,7%)	24 (96,0%)	146 (73,0%)	
Uveíte posterior	Sim	114 (65,1%)	15 (60,0%)	129 (64,5%)	0,615
	Não	61 (34,9%)	10 (40,0%)	71 (35,5%)	
Panuveíte	Sim	8 (4,6%)	9 (36,0%)	17 (8,5%)	<0,001
	Não	167 (95,4%)	16 (64,0%)	183 (91,5%)	
Envolv. segm. posterior	Sim	122 (69,7%)	24 (96,0%)	146 (73,0%)	0,006
	Não	53 (30,3%)	1 (4,0%)	54 (27,0%)	
>1 recorrência no 1 ^a ano	Sim	41 (23,4%)	12 (48,0%)	53 (26,5%)	0,009
	Não	134 (76,6%)	13 (52,0%)	147 (73,5%)	
Acuidade visual inicial <1/10	Sim	40 (22,9%)	8 (32,0%)	48 (23,5%)	0,317
	Não	135 (77,1%)	17 (68,0%)	152 (76,5%)	
Hipópion	Sim	12 (6,9%)	9 (36,0%)	21 (10,5%)	<0,001
	Não	163 (93,1%)	16 (64,0%)	179 (89,5%)	

A força da associação, quantificada pelo valor do *Odds Ratio* (OR) e respectivo intervalo de confiança a 95% (IC) foi efectuada para todas as variáveis com significado estatístico ($p < 0,05$), e está sintetizada no Quadro VI.

Quadro VI. "Odds Ratio" e respectivo intervalo de confiança (95%) calculado para potenciais factores de prognóstico visual

Variáveis	OR	Intervalo de confiança
Sexo masculino	7,336	2,416 – 22,274
HLA-B5 positivo	0,349	0,149 – 0,818
Teste de patergia positivo	4,750	1,706 – 13,227
Lesões vasculares	0,093	0,012 – 0,708
Lesões gastrointestinais	5,167	2,047 – 13,040
Uveíte anterior	0,096	0,013 – 0,728
Panuveíte	11,742	3,981 – 34,636
Envolvimento do segm. posterior	10,426	1,375 – 79,085
Hipópion	7,641	2,796 – 20,880
>1 recorrência no 1º ano	3,017	1,278 – 7,123

Observou-se uma diferença bastante marcada entre os dois grupos, relativamente ao sexo e ao fenótipo HLA-B5. A presença de homens no grupo B, com prognóstico desfavorável é 7,3 vezes superior quando comparada com o grupo A, com prognóstico favorável (OR=7,336). O fenótipo HLA-B5 estava presente em 69,5% dos casos estudados, mas em menor número no grupo B, com prognóstico visual desfavorável. Deste modo existe

uma associação entre o fenótipo HLA-B5 e um menor risco de perda de visão a longo prazo (OR= 0,349).

A análise unifactorial das manifestações sistémicas mostrou que o teste de patergia, manifestações vasculares e manifestações gastrointestinais, eram factores significativos para o prognóstico. O teste de patergia positivo é 4,75 vezes mais frequente no grupo B (prognóstico visual desfavorável), quando comparado com o grupo A (OR=4,750). O desenvolvimento de manifestações gastrointestinais ao longo do curso da DB também está associado a um prognóstico visual desfavorável, sendo 5,17 vezes mais frequente no grupo B, relativamente ao A (OR=5,167). Pelo contrário, a ocorrência de manifestações vasculares diminui o risco de prognóstico visual desfavorável (OR=0,093).

Os resultados da análise unifactorial das manifestações oculares revelaram que a ocorrência de uveíte anterior, panuveíte, envolvimento do segmento posterior, desenvolvimento de hipópion e a observação de mais do que uma recorrência durante o primeiro ano, após o início das manifestações oculares, eram factores significativos para o prognóstico visual ($p < 0,05$). Destes, apenas a uveíte anterior estava associada a um prognóstico visual favorável (OR=0,096). A panuveíte é 11,7 vezes superior no grupo B, quando comparada com o grupo A (OR=11,742). O envolvimento do segmento posterior também é um factor preditivo de um mau prognóstico visual, sendo encontrado 10,43 vezes mais no grupo B. O hipópion tem uma frequência 7,6 vezes superior no grupo B (prognóstico visual desfavorável) relativamente ao grupo A, com prognóstico visual favorável. Mais de um recorrência durante o primeiro ano após início das manifestações oculares, também contribui para um prognóstico desfavorável, sendo 3,02 vezes mais frequente no grupo B que no grupo A.

A análise multifactorial, com base na construção de um modelo de regressão logística, em que a variável dependente considerada foi a presença de um prognóstico desfavorável, e as

variáveis independentes selecionadas foram todas aquelas que apresentavam um $p < 0,250$ na análise com Teste *Qui-quadrado* ou Teste *Exacto de Fisher*, destacou apenas algumas variáveis. O sexo masculino, a uveíte como primeira manifestação da doença, a panuveíte e o teste de patergia positivo representam a combinação mais efectiva de factores independentes associados com um prognóstico visual desfavorável (Quadro VII).

Quadro VII. Análise multifactorial para potenciais factores prognósticos em 100 doentes (200 olhos)

Variáveis	OR	IC	p-valor
Sexo Masculino	10,565	2,783 – 40,107	0,001
Uveíte como 1ª manifestação	0,009	0,001 – 0,149	0,001
Panuveíte	8,94	1,891 – 42,273	<0,001
Teste patergia Positivo	115,718	10,26 – 1305,173	0,006

O sexo masculino, a panuveíte e o teste de patergia positivo são três factores que potenciam um prognóstico visual desfavorável (OR e IC >1). Os doentes com uveíte como primeira manifestação da doença ocular têm menor probabilidade de desenvolver um MAVC a longo prazo <5/10.

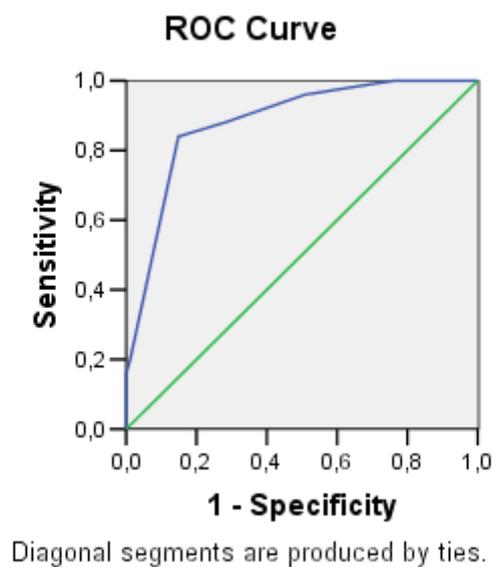
Deste modo, os fenótipos HLA-B5, HLA-B51, HLA-B35, as lesões cutâneas, as manifestações vasculares, gastrointestinais e do SNC, a ocorrência de uveíte anterior, o envolvimento isolado do segmento posterior, a observação de mais de uma recorrência durante o primeiro ano de doença ocular, e a presença de hipópion, parecem não influenciar de forma independente o prognóstico visual.

A qualidade do ajustamento do modelo (Quadro VIII) foi determinada através do cálculo da sensibilidade (84,0%), especificidade (85,1%) e taxa de correcta detecção (85,0%).

Quadro VIII. Determinação da qualidade do ajuste do modelo de regressão

Previsto	Favorável	Desfavorável	Total
Favorável	147 (85,1%)	4 (16,0%)	153
Desfavorável	26 (14,9%)	21(84,0%)	47
Total	175	25	200

Também se calculou a Área sob a Curva ROC (Fig. 1) para quantificar a qualidade do ajuste. A área ROC foi de 88%, o que revela uma boa qualidade do ajustamento e reflecte que o modelo tem validade clínica. Confirmou-se ainda a calibração dos modelos com aplicação do Teste de *Hosmer and Lemeshow* ($p>0,05$).

**Fig.1.** Curva ROC (quantificação da qualidade do ajuste)

Prognóstico visual em casos de envolvimento do segmento posterior (73 doentes)

Foram seleccionados, da população anterior, os 146 casos que apresentavam envolvimento inflamatório do segmento posterior no decurso da DB. Este grupo incluiu indivíduos com idades compreendidas entre os 14 e os 71 anos, de ambos os sexos, 71 dos 146 olhos observados correspondiam a doentes do sexo feminino (48,6%) e 75 dos 146 olhos observados pertenciam a doentes do sexo masculino (51,4%).

A análise unifactorial para os potenciais factores prognósticos visuais em doentes com envolvimento do segmento ocular posterior está expressa nos Quadros IX, X e XI.

Quadro IX. Análise unifactorial para potenciais factores de prognóstico nos doentes com envolvimento inflamatório do segmento ocular posterior (características gerais)

Variáveis		Favorável (n=122)	Desfavorável (n=24)	Total	p *
Sexo	Masculino	56 (45,9%)	19 (79,2%)	75 (51,4%)	0,003
	Feminino	66 (54,1%)	5 (20,8%)	71 (48,6%)	
Sistema HLA-B5	Sim	86 (70,5%)	10 (41,7%)	96 (65,8%)	0,007
	Não	36 (29,5%)	14 (58,3%)	50 (34,2%)	
Atraso no diagnóstico (>1ano)	Sim	42 (34,4%)	9 (37,5%)	51 (34,9%)	0,773
	Não	80 (65,6%)	15 (62,5%)	95 (65,1%)	

Quadro X. Análise unifactorial para potenciais factores de prognóstico nos doentes com envolvimento inflamatório do segmento ocular posterior (manifestações oculares)

Variáveis		Desfavorável (n=24)	Desfavorável (n=24)	Total	p *
Catarata	Sim	12 (9,8%)	11 (45,8%)	23 (15,8%)	<0,001
	Não	110 (90,2%)	13 (54,2%)	123 (84,2%)	
Envolvimento do segmento anterior	Sim	5 (4,1%)	12 (50,0%)	17 (11,6%)	<0,001
	Não	117 (95,9%)	12 (50,0%)	129 (88,4%)	
Buraco macular	Sim	0 (0,0%)	5 (20,8%)	5 (3,4%)	<0,001
	Não	122 (100,0%)	19 (79,2%)	141 (96,6%)	
Oclusão venosa	Sim	62 (40,8%)	11 (45,8%)	73 (50,0%)	0,655
	Não	60 (49,2%)	13 (54,2%)	73 (50,0%)	
Oclusões arteriais	Sim	26 (21,3%)	5 (20,8%)	31 (21,2%)	0,958
	Não	96 (78,7%)	19 (79,2%)	115 (78,8%)	
Neovascularização da retina	Sim	27 (22,1%)	5 (20,8%)	32 (21,9%)	0,888
	Não	95 (77,9%)	19 (79,2%)	114 (78,1%)	
Neovascularização do disco óptico	Sim	7 (5,7%)	3 (12,5%)	10 (6,8%)	0,213
	Não	115 (94,3%)	21 (87,5%)	136 (93,2%)	
Sinéquias	Sim	14 (11,5%)	13 (54,2%)	27 (18,5%)	<0,001
	Não	108 (88,5%)	11 (45,8%)	119 (81,5%)	
Edema macular cistóide	Sim	97 (79,5%)	18 (75,0%)	115 (78,8%)	0,622
	Não	25 (20,5%)	6 (25,0%)	31 (21,2%)	
Hipópion	Sim	5 (4,1%)	12 (50,0%)	17 (11,6%)	<0,001
	Não	117 (95,9%)	12 (50,0%)	129 (88,4%)	
Vitrite	Sim	88 (72,1%)	18 (75,0%)	106 (72,6%)	0,773
	Não	34 (27,9%)	6 (25,0%)	40 (27,4%)	
Retinite	Sim	34 (27,9%)	13 (54,2%)	47 (32,2%)	0,012
	Não	88 (72,1%)	11 (45,8%)	99 (67,8%)	
Papilite	Sim	43 (35,2%)	12 (50,0%)	55 (37,7%)	0,173
	Não	79 (64,8%)	12 (50,0%)	91 (62,3%)	
Hemovítreo	Sim	16 (13,1%)	3 (12,5%)	19 (13,0%)	1,000
	Não	106 (86,9%)	21 (87,5%)	127 (87,0%)	

Quadro XI. Análise unifactorial para potenciais factores de prognóstico nos doentes com envolvimento inflamatório do segmento ocular posterior (tratamento).

Variáveis		Desfavorável (n=24)	Desfavorável (n=24)	Total	p *
Corticoterapia	Sim	30 (24,6%)	13 (54,2%)	43 (29,5%)	0,004
	Não	92 (75,4%)	11 (45,8%)	103 (70,5%)	
Ciclosporina A	Sim	93 (76,2%)	12 (50,0%)	105 (71,9%)	0,009
	Não	29 (23,8%)	12 (50,0%)	41 (28,1%)	
Citotóxicos (Clorambucil)	Sim	4 (3,3%)	8 (33,3%)	12 (8,2%)	<0,001
	Não	118 (96,7%)	16 (66,7%)	134 (91,8%)	
Fotocoagulação laser	Sim	13 (10,7%)	3 (12,5%)	16 (11,0%)	0,728
	Não	109 (89,3%)	21 (87,5%)	130 (89,0%)	

Os resultados da análise unifactorial revelaram que o sexo masculino, o desenvolvimento de sinéquias, catarata, buraco macular, hipópion e retinite no decurso da DB, assim como o envolvimento do segmento ocular anterior, HLA-B5 e as terapêuticas com corticóide, ciclosporina A ou Clorambucil em alguma fase da doença, parecem ter importância prognóstica visual a longo prazo. Para estas variáveis foi determinado o valor do OR e respectivo IC a 95% (Quadro XII).

O fenótipo HLA-B5 e o uso de ciclosporina A são factores associados a um prognóstico visual favorável a longo prazo (MAVC igual ou a 5/10) (OR <1). Já os restantes factores contribuem para um prognóstico visual desfavorável. O tratamento isolado com corticosteróides ou os agentes citotóxicos (Clorambucil) é um factor preditivo de um prognóstico visual desfavorável a longo prazo (OR >1).

Quadro XII. "Odds Ratio" e respectivo intervalo de confiança (95%) calculado para potenciais factores de prognóstico visual em doentes com envolvimento do segmento ocular posterior.

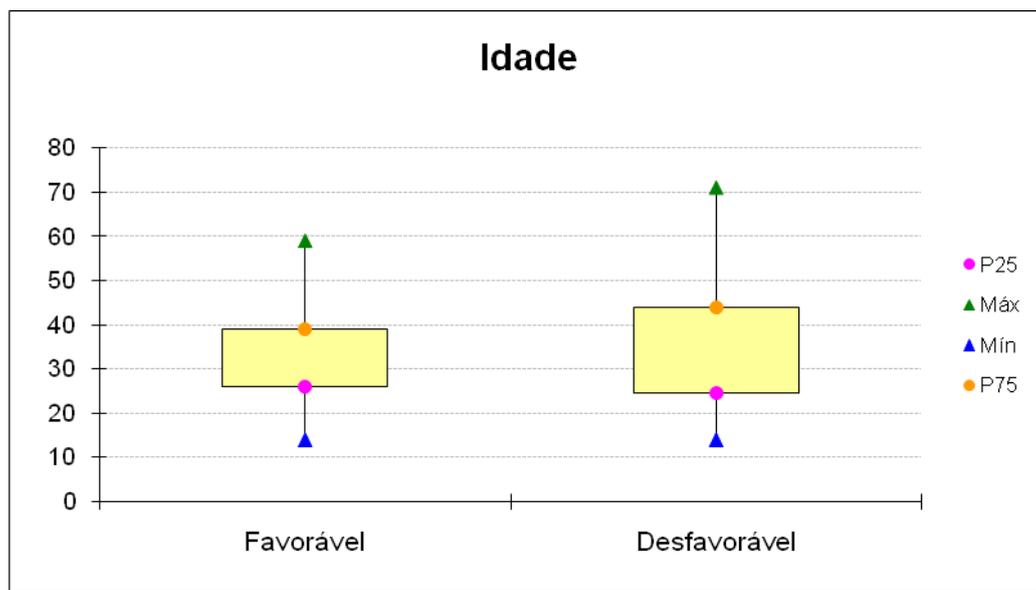
Variáveis	OR	Intervalo de confiança
Sexo masculino	4,479	1,571 – 12,766
Sistema HLA-B5 positivo	0,299	0,122 – 0,735
Envolvimento do segmento anterior	23,400	7,044 – 77,735
Catarata	7,756	2,854 – 21,082
Buraco macular	<i>Não avaliável</i>	<i>Não avaliável</i>
Hipópio	23,400	7,044 – 77,735
Sinéquias	9,110	3,432 – 24,221
Retinite	3,059	1,250 – 7,487
Corticoides	3,624	1,470 – 8,937
Ciclosporina A	0,312	0,126 – 0,769
Citotóxico (Clorambucil)	14,750	3,984 – 54,605

Relativamente aos factores idade e MAVC inicial foi utilizada a mediana como medida de tendência central e valores do intervalo interquartis, como medida de dispersão, uma vez que os valores não apresentavam uma distribuição simétrica.

Não se observaram diferenças significativas entre os dois grupos para a variável idade (Quadro XIII e Fig. 2), uma vez que o p-valor do Teste de *Mann-Whitney* para as duas amostras foi de 0,798, estatisticamente não significativo.

Quadro XIII. Análise da possível associação entre prognóstico visual e idade

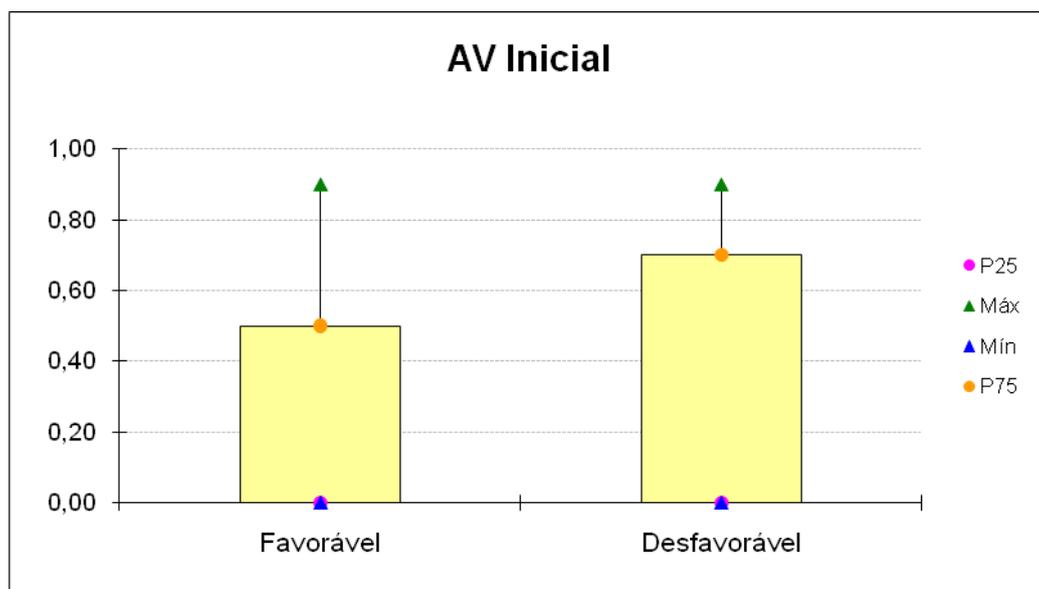
	Favorável	Desfavorável	Total
Nº de Doentes	N=122	N=24	N=146
Média	33	34	33
Desvio Padrão	10	15	11
Mediana	33	28	32
P25	26	25	26
P75	39	44	41
Mínimo	14	14	14
Máximo	59	71	71

**Fig. 1.** Dispersão do factor idade nos grupos A' (favorável) e B' (desfavorável)

A diferença entre os dois grupos no que diz respeito à AV inicial também não se revelou estatisticamente significativa, p-valor do Teste de *Mann-Whitney* igual a 0,689 (Quadro XIV e Fig. 3).

Quadro XIV. Análise da possível associação entre o prognóstico visual e a AV inicial

	Favorável	Desfavorável	Total
Nº de Doentes	N=122	N=24	N=146
Média	0,27	0,33	0,28
Desvio Padrão	0,29	0,35	0,30
Mediana	0,20	0,25	0,20
P25	0,00	0,00	0,00
P75	0,50	0,70	0,50
Mínimo	0,00	0,00	0,00
Máximo	0,90	0,90	0,90

**Fig. 3.** Dispersão do factor idade nos grupos A' (favorável) e B' (desfavorável)

Nesta amostra foi também realizada uma análise multifactorial com base na construção de um modelo de regressão logística. A variável dependente considerada foi novamente a presença de prognóstico visual desfavorável e as variáveis independentes

seleccionadas foram todas as que apresentavam um $p < 0,250$ na análise com Teste *Qui-quadrado* ou Teste *Exacto de Fisher*, cujos resultados estão expressos no Quadro XV.

Quadro XV. Análise multifactorial para potenciais factores prognósticos visuais em doentes com envolvimento inflamatório do segmento posterior.

Variáveis	OR	IC	p-valor
Envolvimento do segm. anterior	3,815	0,376 – 38,689	0,257
Sinéquias	21,251	1,694 – 266,621	0,018
Corticóides	13,918	1,822 – 106,311	0,011
Clorambucil	334,18	31,938 – 3496,675	<0,001

Esta análise mostrou que o desenvolvimento de sinéquias e a utilização de corticosteróides ou Clorambucil são factores que potenciam um prognóstico visual desfavorável nos doentes com envolvimento do segmento ocular posterior ($OR > 1$).

Os indivíduos que desenvolvem sinéquias têm um a probabilidade 21 vezes superior de progressão para um prognóstico visual desfavorável, face aos doentes que não apresentam esta complicação. A utilização isolada de terapêuticas como os corticosteróides ou o Clorambucil, aumenta respectivamente em 14 vezes e 334 vezes o risco de um prognóstico visual desfavorável a longo prazo ($MAVC < 5/10$), relativamente aos doente que foram medicados com outras terapêuticas. Concluiu-se, também, que o envolvimento do segmento anterior não é um factor preditivo independente da ocorrência de um prognóstico visual desfavorável.

A qualidade do ajustamento do modelo (Quadro XVI) foi determinada através do cálculo da sensibilidade (83,3%), especificidade (93,4%) e taxa de correcta detecção (91,8%).

Quadro XVI. Determinação da qualidade do ajuste do modelo de regressão

Previsto	Favorável	Desfavorável	Total
Favorável	114 (93,4%)	4 (16,7%)	118
Desfavorável	8 (6,6%)	20 (83,3%)	28
Total	122	24	146

A área ROC foi de 94%, o que revela uma boa qualidade do ajustamento e reflecte que o modelo tem validade clínica (Fig.4). Confirmou-se ainda a calibração dos modelos com aplicação do Teste de *Hosmer and Lemeshow* ($p>0,05$).

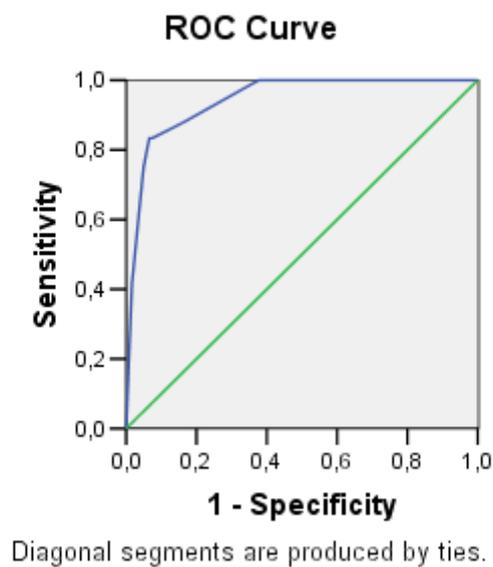


Fig.4. Curva ROC (quantificação da qualidade do ajuste)

Discussão

A baixa permanente da acuidade visual é, sem dúvida, uma das complicações mais frequentes da DB. Na década de 70, a perda irreversível de visão ocorria, em média, 3,36 anos após o início da doença^[24]. Benezra e Cohen referem, num artigo publicado em 1986, que a perda de visão útil ocorria em 74% dos 49 doentes observados em 6 a 10 anos após inicio das manifestações oculares^[9]. Sakamoto et al. descrevem que 35 dos 101 olhos observados no seu estudo apresentavam uma $AV < 5/10$ ^[25]. Pivetti Pezzi et al. afirmam a mesma situação em 45% dos seus doentes^[26]. Takeuchi et al. revelam que 16 dos 47 (34%) doentes com DB seguidos nos seus estudos apresentavam uma $AV < 1/10$ ^[27].

Neste estudo, apenas 12,5% dos olhos observados (25/200) apresentavam um prognóstico visual desfavorável ($MAVC < 5/10$). Os motivos desta discrepância de valores permanecem por esclarecer podendo, no entanto, estar relacionadas com as características genéticas da população estudada ou com diferentes atitudes terapêuticas. É reconhecido que nos países do oriente e da bacia do mediterrâneo a DB possa ter um curso mais grave, admitindo-se que a variabilidade geográfica assente em determinados agentes infecciosos ou factores ambientais implicados na etiopatogenia da doença, seja uma possível explicação para os resultados obtidos^[28]. No entanto, a terapêutica utilizada parece ter algum peso nos resultados, dado que grande parte dos doentes foi tratada com ciclosporina A desde as fases iniciais de envolvimento do segmento posterior^[12].

O teste de patergia é outras das condições que reflecte uma heterogeneidade geográfica, tendo uma taxa de positividade baixa nas populações norte-americanas e europeias com DB. É positivo em apenas de cerca de 15% dos casos no Reino Unido^[20,29]. No entanto, apresenta taxas de positividade elevadas, que rondam os 70%, em alguns países do oriente e da bacia do mediterrâneo^[30,31]. Neste estudo, 50% dos doentes apresentavam um

teste de patergia positivo e, deste modo, a população estudada assemelha-se mais às da bacia do mediterrâneo que às europeias e norte-americanas. Demonstrou-se a existência de uma relação entre a positividade do teste de patergia e a progressão para um prognóstico visual desfavorável. De facto, a utilidade deste teste, enquanto factor de diagnóstico é cada vez mais questionada, devido aos falsos positivos (é positivo noutras patologias como aftose oral recorrente, pioderma gangrenoso, infecções herpéticas, artrite reumatóide, etc.) e aos falsos negativos (não é consistentemente reproduzida no mesmo individuo) ^[31,32,33]. No entanto, face a estes resultados, poderá ter importância na avaliação do prognóstico visual a longo prazo.

Parâmetros genéticos podem estar também ajudar a explicar as diferenças observadas no prognóstico visual. Os fenótipos HLA B5 e HLA B51 são referidos, em alguns estudos, como potenciadores de um perda significativa de AV ^[34,35]. Neste estudo avaliou-se a presença ou ausência dos fenótipos HLA-B5, HLA-B51, HLA-B35 e HLA-A3 mas, no entanto, não se tiraram conclusões significativas relativamente a estes fenótipos.

O melhor prognóstico nas populações europeias e americanas pode ainda dever-se a um tratamento mais efectivo e precoce da inflamação intraocular ^[12]. Neste estudo foi determinado que a uveíte como primeira manifestação de doença ocular é um factor de bom prognóstico visual a longo prazo. Embora não seja fácil explicar este achado, muito provavelmente estará relacionado com controlo mais rigoroso e uma vigilância mais apertada desde o início da doença sintomática.

O sexo e a idade são factores frequentemente associados ao prognóstico da DB ^[36]. Esta patologia e, particularmente as crises oculares, são mais comuns nos indivíduos do sexo masculino ^[8,37,38], e tendem a ocorrer em idades mais jovens, relativamente aos indivíduos do sexo feminino ^[16,29]. A evolução da doença no sexo feminino e em indivíduos mais idosos parece ser mais moderada, sendo a idade de início das manifestações oculares um factor importante na determinação da gravidade do envolvimento ocular ^[36].

O prognóstico visual a longo prazo é referido, em vários estudos, como sendo pior entre os homens^[8,39]. Contudo, alguns autores, em estudos realizados em populações europeias, não verificaram existir diferenças significativas no prognóstico visual entre os dois sexos^[40]. No presente estudo, um prognóstico visual desfavorável foi significativamente mais frequente no sexo masculino, observando-se que as mulheres, em regra, apresentavam uma melhor acuidade visual a longo prazo. Dentro dos indivíduos com prognóstico visual desfavorável (MAVC<5/10) apenas 16% eram do sexo feminino, contra 84% do sexo masculino.

Há estudos japoneses que apontam para um envolvimento do segmento posterior mais frequente no sexo masculino^[41], no entanto, tal não foi observado neste estudo. Quando estudado isoladamente o grupo de doentes com envolvimento do segmento posterior, verificou-se um total de 75 homens (51,4%) e 71 mulheres (48,6%), sendo o envolvimento do segmento posterior semelhante nos dois sexos. No entanto, quando comparados os dois sexos no grupo com prognóstico desfavorável (grupo A'), a diferença continuou a ser expressiva, 79,2% do sexo masculino contra apenas 20,8% do sexo feminino. Relativamente à idade de início das manifestações oculares, não foram determinadas diferenças significativas.

Mishima et al. refere que as uveítes restritas ao segmento anterior do globo ocular têm um prognóstico visual mais favorável, relativamente à actividade inflamatória que atinge o segmento posterior (uveíte posterior) ou todo o globo ocular (panuveíte), as quais originam, muitas vezes, edema da retina, exudatos e hemorragias, particularmente na área macular^[8]. Sakamoto et al. vão mais longe ao afirmar que, além das uveítes posterior e panuveítes serem factores de mau prognóstico, as uveítes anteriores são factores de bom prognóstico visual^[25]. Takeuchi et al. classifica a opacidade severa do vítreo e a presença de arcadas vasculares retinianas como factores de mau prognóstico visual na DB^[27].

Neste estudo, a análise multifactorial mostrou como factor independente de mau prognóstico visual a panuveíte. A análise unifactorial valorizou também o envolvimento isolado do segmento posterior como factor preditivo de prognóstico visual desfavorável, e o envolvimento isolado do segmento anterior como factor preditivo de bom prognóstico visual. No entanto, nenhuma das duas foi considerada parâmetro independente de prognóstico visual. Na análise dos doentes com envolvimento do segmento posterior verificou-se que o desenvolvimento de sinéquias também estava associado a um pior prognóstico. Não obstante, este tipo de complicações é frequente nas inflamações intraoculares mais graves. Considerando o exposto, é razoável afirmar que os ataques oculares que envolvem o segmento posterior são potenciais causas de mau prognóstico visual a longo prazo, uma vez que envolvem estruturas essenciais para uma função visual normal, como a mácula e o nervo óptico.

Actualmente não há uma uniformidade de critérios relativamente à terapêutica das crises oculares graves na DB, muito embora haja um espólio farmacológico variado disponível. É muito importante discernir, dessa vasta gama de tratamentos, os que interferem de forma significativa na evolução da doença. A terapêutica com recurso a corticóides sistémicos e agentes citotóxicos como o Clorambucil, utilizadas em crises inflamatórias graves, apesar de eficazes na prevenção e tratamento das crises agudas, são referidas em alguns estudos como não impeditivas da degradação visual^[39,42]. Relativamente a este assunto, este estudo não foge à regra. Aliás, estas formas de tratamento foram mesmo consideradas parâmetros que contribuem para perda significativa de visão a longo prazo. De acordo com os dados obtidos, dos 12 doentes a quem foi administrado Clorambucil, 8 apresentam um prognóstico visual desfavorável. Relativamente à corticoterapia, dos 43 casos em que foi utilizada isoladamente, 13 desenvolveram uma MAVC < 5/10.

A Ciclosporina foi descrita, em vários estudos, como eficaz na prevenção das lesões oculares e na alteração do curso natural da DB, especialmente nos casos mais graves. No entanto, esta eficácia não é consensual e é refutada por vários outros trabalhos^[19,32]. No presente estudo, a utilização de ciclosporina foi considerada, na análise unifactorial como factor de bom prognóstico mas, no entanto, não foi considerada, pela análise multifactorial, como variável independente válida.

Nos últimos anos tem-se assistido a um despoletar de novos fármacos, sendo o uso de anticorpos monoclonais do factor de necrose tumoral α (TNF α), como o infliximab, considerado muito efectivo no tratamento da inflamação ocular da DB, embora algumas infecções graves e o desenvolvimento de anticorpos tenham sido observados em alguns doentes^[12,44]. A eficácia do interferão α na remissão da lesão ocular, por longos períodos de tempo, também foi demonstrada^[43,45]. No entanto, devido à curta experiência, a influência deste tipo de tratamento na evolução natural da doença e no prognóstico visual a longo prazo permanece desconhecida. Num futuro próximo, o risco e os factores de prognóstico visual a longo prazo podem ser modificados com o recurso cada vez mais generalizado a estas novas armas terapêuticas.

A identificação de factores que influenciam o prognóstico revela-se da maior importância, pois permite que doentes com um risco elevado de perda de visão sejam submetidos a terapêuticas mais rigorosas, ainda que com alguns potenciais riscos de efeitos secundários. Os doentes com um risco relativamente baixo de terem um prognóstico visual desfavorável serão, provavelmente, melhores candidatos a uma terapêutica menos agressiva e com menos efeitos secundários.

Os resultados deste estudo indicam, como factores de mau prognóstico visual a longo prazo, o sexo masculino, o desenvolvimento de panuveíte, sinéquias e um teste de patergia

positivo, assim como o uso isolado de corticóides e/ou clorambucil. A uveíte como primeira manifestação ocular é um factor protector de um prognóstico visual desfavorável.

BIBLIOGRAFIA

1. Kastner DL. (1997) Intermittent and periodic arthritic syndromes. In: Koopman WJ, ed. *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology*. 13th ed. Vol 1. Baltimore: Williams & Wilkins 1279-306.
2. Kaklamani VG, Veriopoulos G, Kaklamanis PG. (1998) Behçet's disease. *Semin Arthritis Rheum* 27:197-217.
3. Feiggenbaum A. (1956) Description of Behçet syndrome in the Hippocratic third book of endemic diseases. *Br J Ophthalmol* 40:355-7
4. Behçet H. (1937) Ueber rezidivierende, aphthöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre und Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermatol Wochenschr* 105:1152-1157.
5. Behçet H. (1940) Some observations on the clinical picture of the so-called triple-symptom complex. *Dermatologica* 81:73-83.
6. Dilsen N, Konice M, Aral O, Ocal L, Inanc M, Gill A. (1993) Risk factors for vital organ involvement in Behçet's disease. *Amsterdam Excerpta medica* 165-169.
7. Mamo JG, Baghdassarian A. (1964) Behçet's disease: a report of 28 cases. *Arch Ophthalmol* 71:4-14.
8. Mishima S, Masuda K, Izawa Y, Mochizuki M, Namba K. (1979) The eighth Frederick H Verhoeff lecture presented by Saiichi Mishima, MD. Behçet's disease in Japan: ophthalmologic aspects. *Trans Am Ophthalmol Soc* 77:225-305.
9. BenEzra D, Cohen E. (1986) Treatment and visual prognosis in Behçet's disease. *Br J Ophthalmol* 70:589-92.
10. Mendes M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Gonçalves O, Valente J. (2009) Behçet's disease – a contemporary review. *J Autoimmun* 32:178-188.

11. Ohno S. (1986) Behçet's disease in the world. In: Lehner T, Barnes CG, eds. *Recent Advances in Behçet's disease*. London: Royal Society of Medicine Services 181-186.
12. Proença, RDM (1999) "Manifestações oculares da Doença de Behçet, contribuição para o seu estudo clínico e laboratorial", Tese de doutoramento. Coimbra: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.
13. Nakae K, Masaki F, Hashimoto T, Inaba G, Mochizuki M, Sakane T. (1993) Recent epidemiological features of Behçet's disease in Japan. In: Wechsler B, Godeau P, eds. *Behçet's disease*. Amsterdam Excerpta medica 145-151.
14. Muhaya M, Lightman S, Ikeda E. (2000) Behçet's disease in Japan and in Great Britain: a comparative study. *Ocul Immunol Inflamm* 8:141-148.
15. Mizki N, Inoko H, Ohno S. (1997) Pathogenic gene responsible for the predisposition to Behçet's disease. *Int Rev Immunol* 14:33-48.
16. Ohno S. (1982) Clinical and immunological studies on ocular lesions in Behçet's disease. In *Behçet's disease: Pathogenetic Mechanism and Clinical features*. Editado por Inaba G, University Tokyo Press, Tokyo 127-136.
17. Lehner T. (1997) The role of heart shock protein, microbial and autoimmune agents in the aetiology of Behçet's disease. *Int Rev Immunol* 14:21-32.
18. Nussenblatt R, Whitcup S, Palestine A. (1996) Diagnostic Testing. In Nussenblatt R, Whitcup S, Palestine A: *Uveitis. Fundamentals and Clinical Practice*. Mosby Year book, St. Louis 79-90.
19. Mizushima Y, Matsumara N, Mori M, Shimizu T, Fukushima B, Mimura Y, Saito K, Sugiura S. (1977) Colchicine in Behçet's disease. *Lancet* II:1037.
20. Kotter I, Durk H, Saal J, Fierlbeck G, Ziehut M. (1996) Therapy of Behçet's disease. *Ger J Ophthalmol* 5:92-97.
21. Hamuryudan V, Ozayazgan Y, Hizli N. (1997) Azathioprine in Behçet's syndrome: effects on long-term prognosis. *Arthritis Rheum* 40:769-774.
22. Zouliboulis CC, Orfanos CE. (1998) Treatment of Adamantiades-Behçet disease with systemic interferon alfa. *Arch Dermatol* 134:1010-1016.
23. Sfikakis PP, Theodossiadis PG, Katsiari CG, Kaklamanis P, Markomichelakis NN. (2001) Effect of Influximab on sight-threatening panuveitis in Behçet's disease. *Lancet* 358:295-296.

24. Mamo J. (1970) The rate of visual loss in Behçet's disease. *Arch Ophthalmol* 84:451-452.
25. Sakamoto M, Akazawa K, Nishioka Y, Sanui H, Inomata H, Nose Y (1995) Prognostic factors of vision in patients with Behçet's disease. *Ophthalmology* 102:317-321.
26. Pivetti Pezzi P, Gasparri V, De Liso P, Catarinelli G. (1985) Prognosis in Behçet's disease. *Ann* 17:20-25.
27. Takeuchi M, Hokama H, Tsukahara R, Kezuka T, Goto H, Sakai J, Usai M. (2005) Risk and prognostic factors of poor visual outcomes in Behçet's disease with ocular involvement. *Arch Clin Ophthalmol* 243:1147-1152.
28. Inaba G. (1985) Clinical features of neuro-Behçet's syndrome. In *Recent Advances in Behçet's disease. The Fourth International Conference on Behçet's disease*. Lehner and CG Barnes, eds Royal Society of Medicine Services, London 235-246.
29. O'Duffy J. (1988) Behçet's disease. In *Textbook of Rheumatology*. Kelly WN, Harris EDJr, Ruddy S, Sledge CB, WB Saunders, eds Philadelphia 1174-1178.
30. Assaad-Khalil S, Kamel F, Ismail E. (1997) Starting a regional registry for patients with Behçet's Disease in North West Nile Delta region in Egypt. In *Behçet's Disease*. Editado por M' Hamed Hamza, Pub Ashoua, Tunis 173-176.
31. Dua HS, McKinnon A, McMenamin PG, Forrester JV. (1991) Ultrastructural pathology of the barrier sites in experimental autoimmune uveitis and experimental autoimmune pinealitis. *Br J Ophthalmol* 75(7):391-407.
32. Nussenblatt R, Palestine A, Chan CC, et al. (1985) Effectiveness of cyclosporine therapy for Behçet's disease. *Athritis Rheuma* 28:671-679.
33. Davies P, Fordham J, Kirwan J, Barnes CG, Dinning WJ. (1984) The patergy test and Behçet's Syndrome in Britain. *Ann Rheum Dis* 43(3):70-73.
34. Shimizu T, Ehrlich GE, Inaba G. (1979) Behçet's disease. *Semin Arthritis Rheum* 8:233-260.
35. O'Duffy J. Behçet's syndrome. (1991) *New Engl J Med* 332: 326-328.
36. Yazici H, Tuzun Y, Pazarli H, Ozyazgan Y, Ozdogan H, Serdaroglu S, Ersanli M, Ulku B, Muftuoglu A. (1984) Influence of age and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 43:783-789.

37. Barra C, Belfort Jr R, Abreu MT, Kim M, Martins M, Petrilli A. (1991) Behçet's disease in Brazil – a review of 49 cases with emphasis on ophthalmic manifestations. *Jpn J ophthalmol* 35:339-346.
38. Chung YM, Liu JH, Tsi ST. (1986) Behçet's disease in Taiwan – a review of 53 cases. *Jpn J Ophthalmol* 30:318-323.
39. Godfrey WA. (1992) Acute anterior uveitis. Editado por Tasman W, Jaeger EA. *Duane's Clinical Ophthalmology*, JB Lippincott 4:40.
40. Cochereau-Massin I, Wechsler B, LeHoang P, Le Thi Huong D, Girard B, Roussellie F, Godeau P. (1992) Prognostic oculaire de la maladie de Behçet. *J Fr Ophthalmol* 15(5):343-347.
41. Kotake S, Furudate N, Sasamoto Y, Yoshikawa K, Okamoto T, Goda T, Matsuda H. (1995) Clinical study on patients with Behçet's disease in Hokkaido. *Ocul Immunol Inflamm* 3/4:237-241.
42. Tessler HH, Jennings T (1990) High-dose short-time chorambucil for intractable sympathetic ophthalmia and Behçet's disease. *Br J Ophthalmol* 74:353-357.
43. Triolo G, Vadala M, Accardo-Palumbo A, Ferrante A, Ciccia F, Giardina E, Citarrella P, Lodato G, Licata G. (2002) Anti-tumour necrosis factor monoclonal antibody treatment for ocular Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 61:560-561.
44. Kotter I, Zierhut M, Eckstien AK, Vonthein R, Ness T, Gunaydin I, Grimbacher B, Blaschke S, Meyer-Riemann W, Petter HH, Stubier N. (2003) Human recombinant interferon alfa-2a for the treatment of Behçet's disease with sight threatening posterior or panuveitis. *Br J Ophthalmol* 87:423-431.
45. Wechsler B, Bodaghi B, Huong DL, Fardeau C, Amoura Z, Cassoux N, Piette JC, LeHoang P. (2000) Efficacy of interferon alfa-2^a in severe and refractory uveitis associated with Behçet's disease. *Ocul Immunol Inflamm* 8:293-301.