

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICORDIA DE
VITÓRIA - EMESCAM

LUIZ GUSTAVO RIBEIRO DE CARVALHO MURAD
MAURÍCIO DE ARAUJO CAMPO DALL'ORTO
RENATO SCALFONI GAVINA

**MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS EM PACIENTE COM DOENÇA DE
BEHÇET: RELATO DE CASO**

VITÓRIA
2016

LUIZ GUSTAVO RIBEIRO DE CARVALHO MURAD
MAURÍCIO DE ARAUJO CAMPO DALL'ORTO
RENATO SCALFONI GAVINA

**MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS EM PACIENTE COM DOENÇA DE
BEHÇET: RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Escola Superior de
Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM,
como requisito parcial para obtenção
do grau de médico.

Orientadora: Mariana Lacerda Reis
Grenfell
Coorientadora: Raquel Altoé Giovelli

VITÓRIA
2016

LUIZ GUSTAVO RIBEIRO DE CARVALHO MURAD
MAURÍCIO DE ARAUJO CAMPO DALL'ORTO
RENATO SCALFONI GAVINA

**MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS EM PACIENTE COM DOENÇA DE
BEHÇET: RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovado em _____ de _____ de _____.

COMISSÃO EXAMINADORA

Profa. Dra. Mariana Lacerda Reis Grenfell
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM
Orientadora

Profa. Dra. Paula Zago Melo
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM

Dra. Ana Paula Espindula Gianordoli
Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes – HUCAM

Aos nosso pais.

Sempre incentivando, sempre ajudando com carinho e dedicação. Sem o apoio de vocês, a caminhada seria mais árdua.

RESUMO

A doença de Behçet (DB) é uma vasculite auto-imune, recidivante e multissistêmica caracterizada pela tríade lesional: úlceras orais, úlceras genitais e uveíte. Pode haver acometimento venoso, arterial com manifestações gastrointestinais, articulares, renais e neurológicas. Sua etiologia permanece desconhecida e, em geral, afeta adultos jovens, por volta dos 30 anos, e do sexo masculino. O acometimento neurológico pode ocorrer tardiamente após o primeiro sintoma da doença, em cerca de 10% dos casos. Relata-se o caso de um adolescente de 18 anos em acompanhamento no serviço de Neurologia e Reumatologia de um hospital escola de Vitória, diagnosticado com Neuro-Behçet (NB), após apresentar critérios diagnósticos para a DB, associado a manifestações de acometimento neurológico: disartria, ataxia de marcha, dismetria e tremor intencional. O acompanhamento do paciente mostrou importante resposta clínica e radiológica à terapia instituída, comprovando assim a importância de um diagnóstico preciso e precoce a fim de proporcionar a melhora na qualidade de vida do paciente e evitar o surgimento de possíveis sequelas neurológicas permanentes e incapacitantes.

Palavras-chave: Doença de Behçet, Neuro-Behçet, Neurologia.

ABSTRACT

Behcet's disease (BD) is an autoimmune, relapsing and multisystemic vasculitis characterized by lesional triad: oral ulcers, genital ulcers and uveitis. There may be venous and arterial involvement with gastrointestinal, articular, renal and neurological manifestations. Its etiology remains unknown and generally affects young adults, around 30 years, and male. Neurologic involvement can occur late after the first symptom of the disease in about 10% of cases. It reports the case of a 18 years old teenager in the monitoring of Neurology and Rheumatology service at a teaching hospital in Vitória, diagnosed with Neuro-Behçet (NB), after presenting diagnostic criteria for DB, associated with manifestations of a neurological involvement: dysarthria, ataxia, dysmetria and intention tremor. The monitoring of the patient showed significant clinical and radiological response to therapy, thus proving the importance of an accurate and early diagnosis in order to provide improved quality of life of patients and prevent the appearance of possible permanent and disabling neurological sequelae.

Keywords: Behçet's disease, Neuro-Behçet, Neurology.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DB	Doença de Behçet
DMDs	Drogas modificadoras de doença
EULAR	Liga Europeia Contra o Reumatismo
HSCMV	Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória
ICBD	International Criteria for Behçet's Disease
ISG - BD	International Study Group for Behçet Disease
NB	Neuro Behçet
RM	Ressonância nuclear magnética
SNC	Sistema nervoso central
TC	Tomografia computadorizada
TNF - α	Fator de necrose tumoral alfa

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
2 OBJETIVO.....	13
2.1 OBJETIVO GERAL.....	13
2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO.....	13
3 JUSTIFICATIVA.....	14
4 METODOLOGIA.....	15
4.1 LOCAL DO ESTUDO.....	15
4.2 MÉTODO.....	15
5 RELATO DE CASO.....	16
6 DISCUSSÃO.....	19
7 CONCLUSÕES.....	24
8 REFERÊNCIAS.....	31

ANEXOS

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	25
Parecer Consubstanciado do CEP	26
Imagem 1. Ressonância nuclear magnética de crânio da admissão	27
Imagem 2. Ressonância nuclear magnética de crânio de controle	29

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Behçet (DB) é descrita como uma vasculite auto-imune recidivante, multissistêmica, de etiologia ainda desconhecida¹ e com manifestações mucocutâneas, genitais, vasculares, articulares e/ou neurológicas. Classicamente, ela é caracterizada pela tríade lesional: úlceras orais, úlceras genitais e uveíte.^{2,3}

A distribuição geográfica da DB é peculiar, coincidindo com a Rota da Seda, que vai da bacia do Mediterrâneo ao extremo Oriente. Atualmente, a Turquia é o país que apresenta as maiores prevalências da doença, afetando 3,7 a cada 1000 habitantes.⁴ Alguns estudos demonstram que não há predileção pelo sexo, mas de acordo com a origem étnica, ela pode afetar mais os homens, na razão de 3:1. Em geral, acomete mais adultos jovens, em torno dos 30 anos, com efeitos significativos sobre a qualidade de vida dos indivíduos afetados, sendo, comumente, os 15 anos iniciais da doença os mais sintomáticos.³

A etiopatogenia da DB ainda é desconhecida, sendo mais aceita, a hipótese de uma reação antigênica cruzada à variados antígenos do meio, em indivíduos geneticamente predispostos. Alguns estudos demonstram fatores genéticos associados à esta doença. Foram encontradas variações de sequência do alelo HLA-B51 em pacientes com a expressão mais completa das manifestações clínicas da síndrome, com curso clínico mais grave, particularmente, as manifestações oculares.^{3,4} Na última década, outros estudos relataram mutações nos alelos de diversos genes como MICA, HLA-A26, PSORS1C1, HLA-Cw1602, GIMAP, UBAC2, IL10, IL23-IL12RB2, CCR1/CCR3, MEFV e TLR4.⁵ Em virtude da complexa etiologia molecular da DB e dos custos atrelados a esse método, a análise de mutação não é um método comumente utilizado.

Em 1990, o “International Study Group for Behçet Disease” (ISG-BD) estabeleceu um conjunto de 5 critérios clínicos para auxiliar no diagnóstico. Na presença de ulcerações orais recorrentes pelo menos três vezes em 12 meses, e mais dois critérios dentre:

- A) Úlceras genitais: lesão ativa ou escarificada;
- B) Lesões cutâneas: eritema nodoso, foliculite, ulcerações ou tromboflebite;
- C) Comprometimento ocular: uveíte anterior ou posterior ou vasculite retiniana;

D) Teste de patergia positivo: hiper-reatividade cutânea ao estímulo puntiforme da pele (formação de pústula estéril, ou pápula, com halo eritematoso em 24 a 48 horas, após picada com agulha estéril); o paciente seria diagnosticado como portador da DB.⁶

Em 2006, o International Team for the Revision of the International Criteria for Behcet's Disease (ICBD) fez uma revisão dos critérios criados pelo ISG-BD e incluiu o acometimento vascular como mais um critério diagnóstico. Além disso, as úlceras orais passaram a não ser mais obrigatórias e o diagnóstico passou a ser definido por uma somatória de pontos em que as lesões ulcerosas genitais e as lesões oculares possuem peso dois enquanto os outros critérios possuem peso um, e uma somatória com valor igual ou maior que três definia o diagnóstico de DB.⁷

O envolvimento do sistema nervoso central (SNC), primeiramente relatado por Knapp, em 1941⁸, é menos frequente, acometendo apenas 10% dos casos. No entanto ele é responsável pela maioria das mortes na DB. Em 3% dos casos, o acometimento neurológico é o primeiro sinal da doença. Ele costuma aparecer tardiamente, em um intervalo de 10 anos do início dos sintomas.¹ Em pacientes com acometimento do SNC, aplica-se a denominação "síndrome de Neuro-Behçet" (NB), introduzida por Cavara e D'Ermo, em 1954.⁹ Em conjunto com o envolvimento neurológico, 95% dos pacientes desenvolvem manifestações mucocutâneas.¹

O quadro clássico da NB é caracterizado pelo início agudo ou subagudo e sinais de envolvimento dos tratos longos (síndrome piramidal ou cerebelar), com sinais bulbares ou pseudobulbares, neuropatia óptica e meningite asséptica. Podem ocorrer, com menor frequência, transtornos psiquiátricos, neuropatia periférica e distúrbios esfinterianos, este quando há envolvimento medular.³

Existem 2 tipos de envolvimento do SNC na DB: envolvimento parenquimatoso e não parenquimatoso.^{1,5}

Nas lesões parenquimatosas, do ponto de vista anatomopatológico, observa-se uma meningoencefalite difusa com infiltrados linfoplasmocitários perivasculares, pequenos focos de necrose e gliose.^{1,5}

O mecanismo patológico preciso de lesões no parênquima ainda não foi estabelecido, sendo levantada a hipótese de serem devido à infartos venosos. No entanto, esta hipótese necessita de mais estudos anatomopatológicos, pois a vasculite não pôde ser demonstrada dentro das lesões, na maioria dos estudos já realizados.^{1,5}

Já nas lesões não parenquimatosas, o acometimento consiste em hipertensão intracraniana, meningite asséptica, neuropatia craniana, trombose venosa e aneurismas.^{1,5}

O tratamento tradicionalmente aplicado para a DB e para a NB é baseado no uso de corticosteroides, imunossupressores e imunomoduladores. Em alguns casos, anticorpos monoclonais podem ser associados.⁶

O propósito principal deste trabalho é relatar um caso de DB em paciente jovem que apresentou a manifestação neurológica como sintomatologia inicial, além de revisar a literatura e difundir o conhecimento sobre a doença.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo deste trabalho é relatar e discutir um caso de doença de Behçet com manifestações neurológicas acompanhado no Serviço de Neurologia e Reumatologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória – ES (HSCMV).

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Constituem-se como objetivos específicos do presente trabalho:

- A) Relatar um caso de doença de Behçet e demonstrar a evolução e prognóstico da doença após o tratamento empregado;
- B) Discutir critérios atualmente utilizados para diagnóstico da doença de Behçet;
- C) Difundir o conhecimento sobre o acometimento neurológico na doença de Behçet, a fim de aumentar a possibilidade diagnóstica;

3 JUSTIFICATIVA

Em função da variedade na manifestação clínica da DB, o diagnóstico preciso ainda é um desafio para o médico. Este trabalho descreve e discute um caso clínico complexo, de uma enfermidade pouco frequente, e pretende alertar sobre a importância do diagnóstico precoce e instituição de tratamento rápido e eficaz, a fim de prevenir a incapacidade após acometimento neurológico do paciente. Estas metas só poderão ser alcançados caso se conheça a doença e se faça uma boa anamnese investigativa e um exame físico completo.

4 METODOLOGIA

4.1 LOCAL DE ESTUDO

Este estudo foi desenvolvido no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, localizado na Rua Dr. João dos Santos Neves, 143, Vitória, ES.

4.2 MÉTODO

Estudo descritivo, retrospectivo, tipo relato de caso, com base em dados obtidos na anamnese, exame físico e exames complementares contidos em prontuário médico fornecido pelo Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória.

A pesquisa foi realizada nos sítios do PUBMED (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) e BIBLIOTECA COCHRANE (www.thecochranelibrary.com).

Os descritores utilizados foram: “Behçet Disease”, “Neuro-Behçet”, “Neurology”

5 RELATO DE CASO

FAM, paciente do sexo masculino, 18 anos de idade, negro, filho de casal não consanguíneo, previamente hígido, deu entrada em um hospital de Vitória, em junho de 2014, com queixa de quadro subagudo de tremor no membro superior direito.

O paciente relatou que, em março de 2014, apresentou um quadro de tremor em membro superior direito, intermitente, sendo pior ao tentar pegar os objetos, associado a disartria e dificuldade de manter o equilíbrio, com piora progressiva, o que o levou a procurar o serviço médico.

Na anamnese, quando questionado, referiu o aparecimento de úlceras orais dolorosas recorrentes, mais do que três episódios no período de 12 meses, mesmo com tratamento tópico, há dois anos. Negou úlceras genitais, lesões cutâneas e foliculite.

Descreveu a ocorrência de cefaléia hemicraniana direita há um ano, com frequência diária, duração de aproximadamente duas horas, de moderada intensidade, com caráter pulsátil, associada a fotofobia e fonofobia, que melhorava com o uso de analgésicos orais. Negou sinais e/ou sintomas de alarme.

O exame físico geral, cardíaco, respiratório e abdominal estavam sem alterações. À ectoscopia não apresentava lesões dérmicas. Ao exame neurológico, o paciente apresentava-se vígil, orientado em tempo e espaço. As pupilas estavam isocóricas e fotorreagentes e a motilidade ocular extrínseca estava preservada. Havia disartria leve, tremor intencional, com dismetria e disdiadococinesia, todos bilateralmente, porém discretamente piores à direita, além de ataxia de marcha e instabilidade postural. Apresentava força muscular e sensibilidade preservadas. Nervos cranianos sem alterações. Ausência de sinais meníngeos.

A ressonância nuclear magnética de (RM) de crânio evidenciou áreas de hipersinal em T2 comprometendo principalmente o mesencéfalo, ao nível dos pedúnculos cerebrais e a porção superior da ponte, sem restrição à difusão, sem impregnação patológica pelo contraste endovenoso e sem efeito de massa significativo. Haviam, também, múltiplas áreas focais de hipersinal em T2 comprometendo as porções profundas dos hemisférios cerebrais, com importante envolvimento de substância branca, ao nível das coroas radiadas, núcleos caudados, cápsulas internas e putâmens, com algumas raras lesões talâmicas (imagem 1). Sugeriu-se a possibilidade de vasculite, dentre elas neuro-Behçet, vasculites autoimunes, romboencefalites de outra natureza (virais ou desmielinizantes). Além

disso, uma arteriografia demonstrou padrão compatível com vasculite e o eletroencefalograma estava normal.

A partir de então, foram realizados outros exames complementares, a fim de confirmar ou não o diagnóstico etiológico de NB.

No exame do líquido cefalorraquiano havia presença de 11 leucócitos/mm³, sendo 96% linfócitos, proteinorraquia de 14 mg/dL e glicorraquia de 72 mg/dL. As sorologias anti-HIV, anti-HCV e VDRL também foram solicitadas e obtiveram resultados não reagentes. A dosagem de vitamina B12 sérica era de 329 pg/mL e a eletroforese de proteínas líquóricas resultou em albumina de 4,49 g/dL e gamaglobulina de 1,22 g/dL.

Pesquisa de anticorpos realizada: FAN não reagente, fator reumatoide normal, anti-Ro normal, anti-La negativo, anti-cardiolipina negativo, anti-coagulante lúpico ausente. Um teste de patergia realizado obteve resultado negativo.

A partir do quadro clínico apresentado e dos exames complementares realizados, foi reforçada a hipótese diagnóstica de NB e iniciado pulsoterapia com metilprednisolona 1 g/dia durante 5 dias, seguida por prednisona oral 20 mg/dia. Após esta internação, o paciente foi encaminhado ao serviço de neurologia e reumatologia do HSCMV para seguimento e manejo ambulatorial.

Na consulta de seguimento, foi iniciado pulsoterapia mensal com ciclofosfamida 1g, associado a metilprednisolona 1g, com programação de 6 pulsos no total. Também foi iniciado uma reposição de carbonato de cálcio 500mg e vitamina D 400UI, duas vezes ao dia, fisioterapia motora, seguido de redução da prednisona oral para dose de 10mg/dia. Foi encaminhado para o oftalmologista para avaliar possíveis lesões oculares, não sendo constatadas alterações.

Foi iniciado colchicina 1mg/dia, na oportunidade da terceira pulsoterapia mensal, devido à presença de pequena afta oral labial esquerda e relato do surgimento de mais lesões aftóides, além da cefaléia, no mês anterior.

Na consulta para continuidade do tratamento, verificou-se melhora do quadro de aftas orais e o aparecimento de foliculite interglútea. Ao exame físico neurológico apresentava melhora significativa da ataxia e disartria e permanência de discreto tremor de intenção. Após sexto pulso mensal foi finalizada a programação de pulsoterapia e iniciado o uso de azatioprina 150mg/dia.

Dois meses depois, em nova consulta, não havia qualquer alteração ao exame físico neurológico. Foi avaliada a RM de crânio de controle, com melhora em relação

ao exame anterior, porém ainda evidenciava áreas de alteração de sinal na região nucleocapsular bilateral, infracentimétricos e sem efeito de massa, assim como sem realce após uso do meio de contraste paramagnético (imagem 2), sugerindo possíveis lesões sequelares.

Em resumo, o paciente apresentou uma boa evolução do quadro clínico e radiológico após o tratamento, mantendo controle da doença e continua em acompanhamento com o serviço de reumatologia e neurologia do HSCMV.

6 DISCUSSÃO

A DB é uma vasculite auto-imune de etiologia desconhecida e classicamente caracterizada pela tríade lesional: úlceras orais, úlceras genitais e uveíte. Diferente do que normalmente é observado, que é o acometimento de adultos jovens em torno de 30 anos, o relato anterior mostra um adolescente de 18 anos.² Relata ainda o acometimento inicial do SNC da DB, diferentemente também do que é habitualmente encontrado nos pacientes com tal diagnóstico.³

O paciente deu entrada no pronto-socorro de um hospital da grande Vitória com um quadro clínico caracterizado por ataxia da marcha, fala disártrica e tremor intencional, ao exame físico neurológico. Pela anamnese completa, foi constatado o aparecimento de úlceras orais recorrentes, sem associação de úlceras genitais e foliculite.

A cefaléia era outro sintoma que acompanhava o paciente, sendo hemicraniana direita, diária, como leves pontadas e associada a fotofobia e fonofobia, que melhoravam com analgésicos orais. A cefaléia é o sintoma neurológico mais comum em pacientes com NB. A maioria delas são classificadas como cefaléias primárias, comumente a enxaqueca e a cefaléia tensional. Apenas 10 % das cefaléias em pacientes com DB são devido ao envolvimento neurológico direto. Geralmente, quando associada, é acompanhada de outras disfunções neurológicas, como neste paciente. O reconhecimento dos diferentes tipos de cefaléia pode reduzir as despesas desnecessárias e a necessidade de investigação especializada.¹⁰

O acometimento do tronco cerebral na NB é determinado por sinais de envolvimento bulbar com transtornos e distúrbios da fala e da deglutição. Outro sintoma comum na NB é a ataxia cerebelar, também presente no caso. Os nervos cranianos do paciente estavam sem alteração. Quando afetados, os mais acometidos são os III, IX e X nervos.³

Como as manifestações demonstraram acometimento neurológico, foram solicitados exames de imagem do SNC. As alterações da RM sugeriram a possibilidade de vasculite, indicando considerar como possíveis diagnósticos a NB. Segundo Coban¹¹, 55% dos casos de lesões desenvolvidas na NB acometem a substância branca. Corroborando ainda mais com a hipótese diagnóstica de NB, pela RM, Tali et al¹² sugeriu que este acometimento da substância branca e,

especialmente, ao longo do trato corticoespinal do tronco cerebral e da cápsula interna, visto como um hipersinal linear em T2, é um forte sinal sugestivo da doença, alterações estas presentes no exame do paciente. A arteriografia corroborou o possível diagnóstico de NB.

Uma vez estabelecido o quadro de vasculite, a possibilidade de DB foi corroborada pelos critérios diagnósticos do ICBD em que a história da presença de úlceras orais, juntamente com o diagnóstico por imagem de vasculite somam três pontos, o mínimo necessário para diagnóstico.⁷

A tomografia computadorizada (TC) é importante no diagnóstico da NB, porém não representa um bom exame de imagem para visualizar lesões recentes, tendo deixado de diagnosticar precocemente muitos casos. Já a RM é o exame de escolha, pois apresenta melhor visualização das lesões, mesmo no início da doença, possibilitando diagnósticos mais precoces.¹³

Tendo a vasculite pela DB como principal diagnóstico, foram solicitados outros exames com a finalidade de descartar diagnósticos diferenciais e dar maior consistência à hipótese inicial. As sorologias para patógenos que pudessem infectar o SNC, causando sintomas similares aos da NB, obtiveram resultados não reagentes. A vitamina B12 sérica, que se encontrava dentro da normalidade. O eletroencefalograma não apresentava alterações.

O resultado do líquido foi normal, embora possa haver envolvimento das meninges geralmente ser assintomático, existindo uma pleocitose com ausência de faixas de IgG oligoclonal, sugestivos de NB.¹³ Por vezes, o quadro clínico é de uma meningite bacteriana, apresentando dor de cabeça intensa, vômitos e rigidez de nuca, porém sem crescimento bacteriano na cultura líquórica, dando o nome de meningite asséptica ao quadro, não presente no paciente relatado. Foi, também, pesquisado a presença de anticorpos específicos tendo resultado negativo para todos solicitados.³

O teste de patergia, que faz parte dos critérios diagnósticos para DB pelo ISG-BD, de 1990¹⁴, também obteve resultado negativo, não sendo possível fechar o diagnóstico do paciente pelos critérios do ISG-BD, classicamente utilizados. Embora tais parâmetros tenham sido inicialmente publicados sob o título de critérios diagnósticos, os próprios autores enfatizaram que sua principal utilidade é assegurar a uniformidade de pacientes incluídos em estudos, permitindo a comparação entre grupos, não devendo representar a única ferramenta para diagnóstico de casos

individuais¹. Estes critérios diagnósticos apresentam grande especificidade e baixa sensibilidade e o não enquadramento do paciente dentro dos critérios não exclui a possibilidade diagnóstica da doença.

Pelos novos critérios ICBID, de 2006, o paciente relatado pôde ser diagnosticado com DB, pois apresentou critérios suficientes, não necessariamente de forma simultânea. As lesões orais recorrentes (1 ponto), a foliculite (1 ponto) e a vasculite no SNC (1 ponto) obtiveram somatória de 3 pontos no total, fechando o diagnóstico.

Sendo assim, e sabendo que o acometimento do SNC é responsável pela maioria dos óbitos^{13,14}, foi iniciado o tratamento baseado nos achados dos exames de imagem. Foi iniciado a metilprednisolona 1 g/dia por 5 dias associado a prednisona oral 20 mg/dia. A Liga Européia contra o Reumatismo (EULAR) indica o início precoce do corticóide para o tratamento das manifestações graves da DB, como a NB. Nestes casos, a dose do corticóide preconizada é de 1g de metiprednisolona intravenosa por 3 a 7 dias, seguido de prednisolona oral como manutenção por 2 a 3 meses, porém interrupção abrupta do tratamento pode causar recidiva precoce. A dose e a duração do tratamento inicial e a terapia oral posterior variam entre os diferentes centros. Estudos retrospectivos mostraram que dois terços dos pacientes com lesões do tronco cerebral ou lesões cerebrais tem uma boa recuperação em resposta ao uso de corticóides.¹⁰

Apesar de não existirem dados de ensaios clínicos randomizados, o uso precoce de drogas modificadoras da doença (DMDs) deve ser considerado. O raciocínio para o tratamento da NB deve ser direcionado a alcançar o controle do processo inflamatório, prevenir e reduzir a frequência de recidivas neurológicas, reduzir a exposição aos corticosteróides, e, possivelmente, controlar as outras características sistêmicas da doença.¹⁰

O tratamento realizado em 6 ciclos, com pulsoterapia com ciclofosfamida 1g/mês associado a metilprednisolona 1g/mês, com reposição de carbonato de cálcio 500mg associado à vitamina D 400UI, 2 vezes pro dia, produziu uma boa resposta do paciente. Segundo Ilknur Tugal-Tutkun *et al.*¹⁵, 32,4% de pacientes entre 1 a 5 anos de evolução da DB apresentam uveíte. Assim, o paciente foi encaminhado ao oftalmologista que descartou lesões oculares.

Os corticosteróides, sendo a metilprednisolona o representante utilizado desta classe, são os medicamentos de primeira escolha e indicados pela EULAR para

tratamento da DB. São utilizados para suprimir as manifestações de diversas reações inflamatórias e imunológicas, sendo um dos mais importantes efeitos a alteração transitória do número de leucócitos, devido a um seqüestro das células linfóides recirculantes para os tecidos linfóides e inibição de citocinas necessárias para diferenciação linfocitária, gerando acentuada linfopenia.¹⁶

Um dos efeitos adversos mais importantes do uso desta classe de medicamentos é a perda de massa óssea. Este efeito ocorre por diminuição do número e da atividade dos osteoblastos e aumento da função dos osteoclastos. Pode ocorrer, também, hiperparatireoidismo secundário, diminuição da absorção gastrointestinal do cálcio e aumento da sua excreção urinária, e redução na produção de esteróides sexuais, com conseqüente reabsorção óssea. Por isso, foi prescrito ao paciente, reposição de vitamina D juntamente com carbonato de cálcio, com o intuito de diminuir ou evitar grandes perdas de massa óssea.¹⁶

A ciclofosfamida, uma DMD, tem sua principal indicação na DB quando acomete grandes vasos ou SNC. Uma série retrospectiva de 2012 descreveu 40 pacientes com NB severa que foram tratados com ciclofosfamida e apresentaram melhora clínica e boa tolerância ao medicamento. A dose recomendada é de 1 a 2 mg/kg/dia por via oral ou de 0,5 a 0,75 g/m² de superfície corporal por via intravenosa.¹⁷

Esta droga suprime em parte ou totalmente a atividade inflamatória e bloqueia a evolução natural da doença, ao contrário dos corticóides que apenas reduzem os sintomas e não retardam a evolução da doença.

Durante o acompanhamento, o paciente evoluiu com o surgimento de novas lesões aftosas orais e foliculite, que preenchem mais um critério diagnóstico para DB, pelo ISG-BD. Neste momento foi prescrito colchicina 1 mg/dia como adjuvante no tratamento, direcionado para as manifestações mucocutâneas.¹⁷

A colchicina é o medicamento mais prescrito para o tratamento das manifestações mucocutâneas na DB, que resulta em melhora significativa das lesões e reduz a recorrência das úlceras orais e genitais e foliculites.

No decorrer do tratamento, após o sexto e último ciclo da pulsoterapia, já não havia qualquer alteração ao exame físico neurológico. Foi iniciada manutenção com azatioprina 150 mg/dia, via oral, com planejamento de redução de dose para o mínimo possível, sem retorno da sintomatologia ou efeitos colaterais.

Se tratando da NB, não existem estudos clínicos randomizados sobre o uso da azatioprina. Porém, já foi observado um melhor prognóstico em pacientes tratados com este medicamento na dose de 2,5 mg/kg/dia ou em pulsos mensais.¹⁷ A azatioprina é mais comumente utilizada pelos seus benefícios na terapia e efeitos colaterais previsíveis e mais brandos se comparada a outras drogas.^{10,18}

Existe a possibilidade do uso dos anticorpos monoclonais anti fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), sendo o infliximab o mais estudado e utilizado.¹⁸ Os níveis do TNF- α no soro podem estar aumentado na DB ativa, sugerindo um papel deste fator na patogênese da doença. Clinicamente, há melhora significativa das diversas manifestações da DB com o bloqueio do TNF- α , inclusive as manifestações neurológicas, sendo eficaz, também, na recidiva das manifestações oculares e na NB.^{6,18}

7 CONCLUSÕES

A melhora do quadro clínico e radiológico com o tratamento proposto evidenciou um processo inflamatório de base, visto que o tratamento utilizado não é específico., associada a um acometimento neurológico, e reforçou a afirmação de que os critérios do ISG-BD não são obrigatórios para confirmar o diagnóstico, mas servem para nortear e facilitar o estudo dessa doença com apresentação clínica variável, tanto na forma de apresentação, como no tempo que tais acometimentos se evidenciam no paciente. Ressaltando a importância da criação dos critérios mais sensíveis em 2006 pela ICBD de forma a evitar o subdiagnóstico da doença.

Sendo assim, torna-se de suma importância a realização de uma anamnese e exame físico completos e bem feitos para relacionar os sinais e sintomas sistêmicos da doença com a sintomatologia neurológica apresentada pelo paciente acometido pela doença.

A instituição precoce de um esquema agressivo, combinando corticosteroides em doses altas e terapia com ciclofosfamida em pulsos mensais no paciente com manifestações da DB no SNC é fundamental para uma resposta rápida, completa e sustentada e com potencial para evitar danos permanente ao SNC.

Além disso, a conduta adotada foi sustentada pela experiência clínica dos profissionais, baseada nas recomendações da EULAR, fato este que nos mostra que ainda não existem condutas terapêuticas definidas para serem adotadas em todos os casos de DB, e sim, cada paciente e profissional, em conjunto, devem tomar a conduta baseada na experiência individual e conhecimento sobre a doença e ação das medicações, pelo profissional, juntamente com o feedback do resultado dado pelo paciente.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado para participar de uma pesquisa como voluntário. Após ser esclarecido sobre as informações a seguir e no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa você não será prejudicado de forma alguma. Se tiver alguma dúvida você poderá procurar pedir esclarecimento aos pesquisadores a qualquer momento. Você poderá também entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da EMESCAM, que avaliou este trabalho no telefone (27)33343586 ou no e-mail comite.etica@emescam.br ou no endereço Comitê de Ética em Pesquisa - Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - Av. N. S. da Penha, 2190, Santa Luiza - Vitória - ES - 29045-402.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA

Título do trabalho: Manifestações Neurológicas Em Paciente Com Doença De Behçet: Relato De Caso.

Instituição: Escola Superior De Ciências Da Santa Casa De Misericórdia De Vitória (Emescam).

Telefone: (27) 3334-3586.

Pesquisador responsável:

Nome: Mariana Lacerda Reis Grenfell.

Endereço: Rua Edimilson Varejão, Nº 65, Alto Lage, Cariacica – Es. Cep: 29.151-050.

Telefone: (27) 98145-2000.

Objetivos da pesquisa: Relatar um caso de manifestação neurológica em paciente com doença de Behçet; evidenciar o acometimento do sistema nervoso central em paciente com doença de Behçet; ampliar conhecimentos referentes à doença de Behçet; ampliar conhecimentos referentes às manifestações neurológicas da doença de Behçet.

Procedimentos da pesquisa: será revisado o prontuário do paciente.

Riscos e desconfortos: O projeto envolve risco de violação da autonomia e quebra da privacidade, mas os pesquisadores se comprometem a manter em sigilo absoluto a identidade do participante da pesquisa, bem como armazenar com segurança as informações que forem coletadas do prontuário.

Benefícios: Difusão de informações a respeito de manifestações neurológicas da doença de Behçet.

Custo/Reembolso para o paciente: Não haverá custos ao paciente, não necessitando de reembolso.

Confidencialidade da pesquisa: Será mantido sigilo sobre os dados de identificação fornecido, sendo divulgados apenas os dados relacionados à pesquisa. Sendo garantida a indenização diante de eventuais danos.

CONSENTIMENTO DE PARTICIPAÇÃO

Eu,

_____, RG _____ / _____
 _____, CPF _____, abaixo assinado, autorizo a participação no estudo referido. Fui devidamente informado e esclarecido pelos pesquisadores sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes da participação. Foime garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer prejuízo. _____, ____ de _____ de _____.

Assinatura _____ do
 participante: _____.

Assinatura _____ do
 pesquisador: _____.

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS EM PACIENTE COM DOENÇA DE BEHÇET: RELATO DE CASO

Pesquisador: MARIANA LACERDA REIS GRENFELL

Área Temática:

Versão: 2

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto aprovado por decisão do CEP. Conforme a norma operacional 001/2013:

- riscos ao participante da pesquisa deverão ser comunicados ao CEP por meio de notificação via Plataforma Brasil;
- ao final de cada semestre e ao término do projeto deverá ser enviado relatório ao CEP por meio de notificação via Plataforma Brasil;
- mudanças metodológicas durante o desenvolvimento do projeto deverão ser comunicadas ao CEP por meio de emenda via Plataforma Brasil.

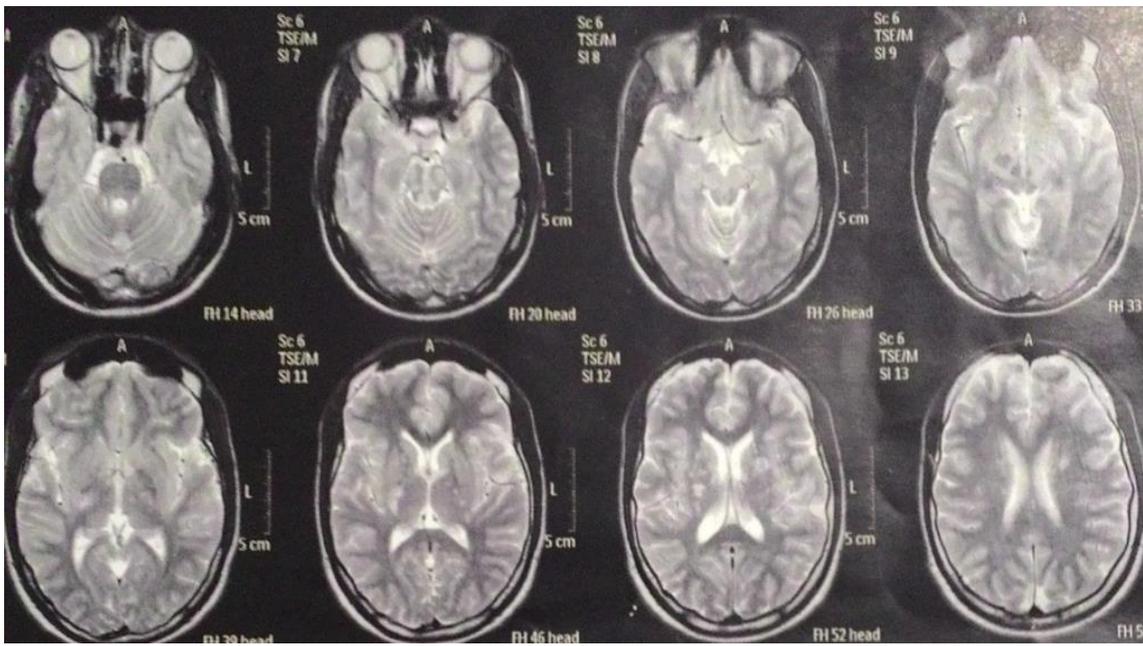
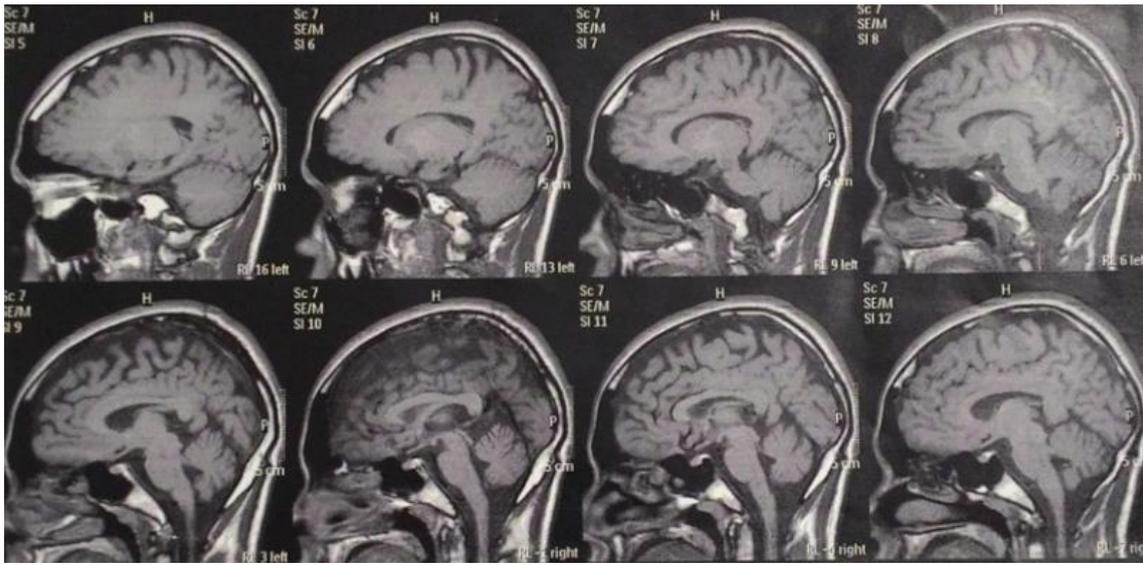
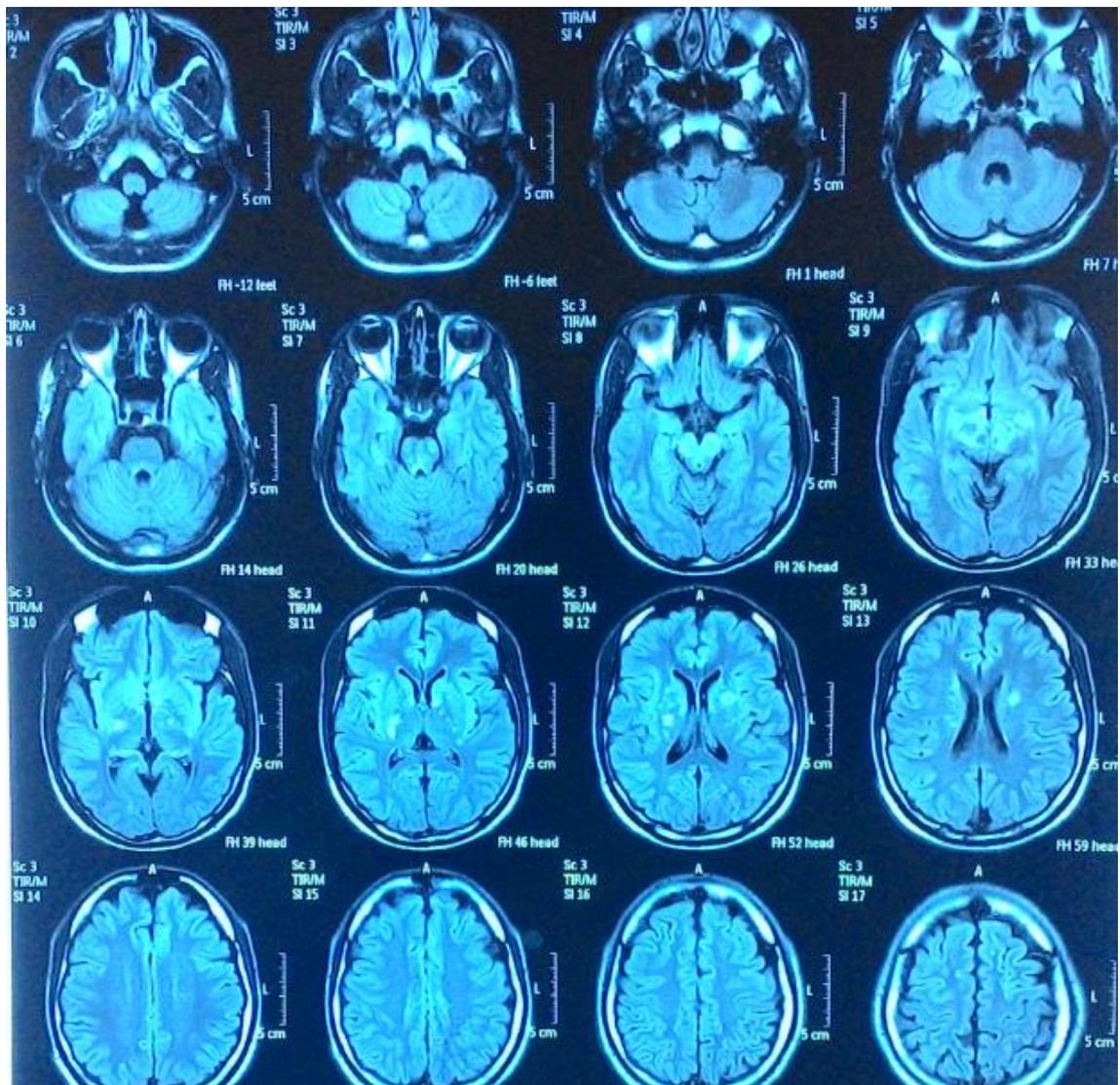
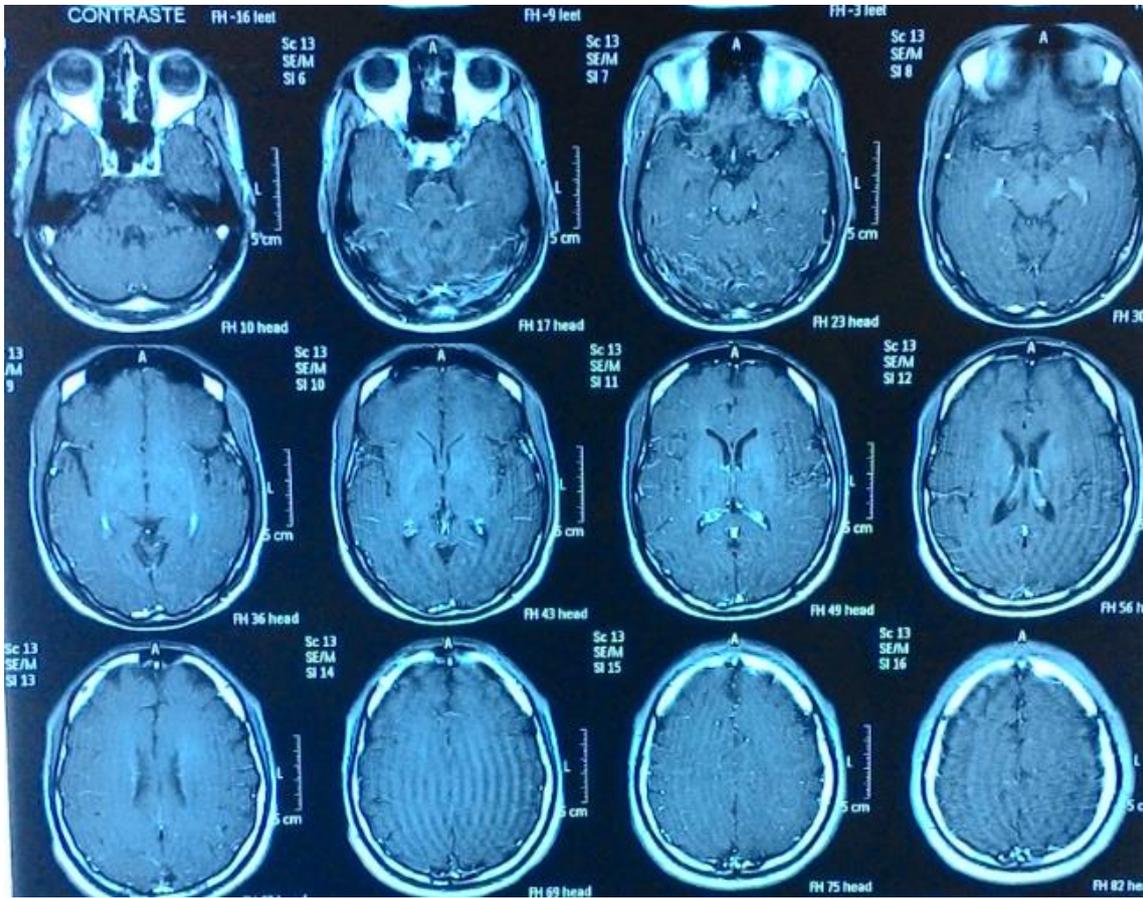




IMAGEM 2





8 REFERÊNCIAS

- 1 CANHAO, P.; FERRO, J. M.; FREITAS, J. P. Manifestações neurológicas na doença de behçet. Revisão da Casuística dos Serviços de Neurologia e Dermatologia do Hospital de Santa Maria. *Acta médica portuguesa* 1992; 5: 369-371.
- 2 PIRES, L. A.; CRUZEIRO, M. M.; PINTO, M. P.; FELICIO, A.C. Neuro-Behçet: Relato de Dois Casos. *Rev. Neurociências* 2001; 9(1): 36-39.
- 3 HATEMI, G. et al. Outcome Measures Used in Clinical Trials for Behçet Syndrome: A Systematic Review. *J Rheumatol.* 2014; 41(3): 599–612.
- 4 TAJIMA, Y. et al. Clinico-Radiological Findings of Neuro-Behçet's Syndrome. *Internal Medicine.* 1994; 33: 136-141.
- 5 NEVES, F. P.; MORAES, J. C.; GONÇALVES, C. R. Behçet's Syndrome: Looking for Evidences. *Rev Bras Reumatol.* 2006; Vol. 46(1): 21 – 29.
- 6 International Study Group for Behcet's Disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet.* 1990 May 5;335(8697):1078-80
- 7 International Team for the Revision of the International Criteria for Behcet's Disease. Revision of the International Criteria for Behcet's Disease (ICBD) *Clinical and Experimental Rheumatology.* 2006;24
- 8 Knapp P. Beitrag zur symptomatologie und therapie der rezidivierenden hypopyoniritis und der begleitenden aphtozen schleimhauterkrankungen. *Schweiz Med Wochenschr.* 1941;71:1288 –1290
- 9 Cavara V, D'Ermo F. A case of Behçet's syndrome. In: *The Concilium Ophthalmologicum XVII.* Vol. 3. Toronto: University of Toronto Press; 1954:1489 – 1505.
- 10 KALRA, S. et al. Diagnosis and management of Neuro-Behçet's disease: international consensus recommendations. *J Neurol.* 2014 Sep;261(9):1662-76.

11 COBAN O. et al. Masked assessment of MRI findings: is it possible to differentiate neuro-Behçet's disease from other central nervous system. *Neuroradiol* 1999; 41: 255-260.

12 TALI ET. et al. MRI in neuro-Behçet's disease. *Neuroradiology*. 1997;39:2– 6.

13 KOÇER, N. et al. CNS Involvement in Neuro-Behçet Syndrome: An MR Study. *J Neuroradiol*. 1999; 20: 1015–1024.9 SHAHIEN, R.; BOWIRRAT, A. Neuro-Behçet's disease: A report of sixteen patients. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2010; 6: 219- 225.

14 MACÍAS, E. F. et al. Neuro-Behçet: Pons Involvement with Longitudinal Extension to Midbrain and Hypertrophic Olivary Degeneration. *Case Rep Neurol* 2015; 7: 148–151.

15 TUGAL-TUTKUN, ILKNUR. et al. "Behçet's Uveitis." *Middle East African Journal of Ophthalmology* 16.4 2009: 219–224.

16 PEREIRA, A. L. C. et al. Uso sistêmico de corticosteróides: revisão da literatura. *Med Cutan Iber Lat Am* 2007;35(1): 35-50.

17 SALEH, Z.; ARAYSSI, T. Update on the therapy of Behçet disease. *Ther Adv Chronic Dis*. 2014; Vol. 5(3): 112–134.

18 PIPITONE, N. et al. Infliximab for the Treatment of Neuro-Behçet's Disease: A Case Series and Review of the Literature. *American College of Rheumatology*. 2008; 59(2): 258- 290.