



UNIRIO - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

**Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS)
Escola de Medicina e Cirurgia (EMC)**

ADÉLIA LIMA DAS NEVES

**SÍNDROME DE BEHÇET E A PSICOSSOMÁTICA: UMA ABORDAGEM
POSSÍVEL?**

**RIO DE JANEIRO
2024**

ADÉLIA LIMA DAS NEVES

**SÍNDROME DE BEHÇET E A PSICOSSOMÁTICA: UMA ABORDAGEM
POSSÍVEL?**

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO.

Orientador: Regina Rocco

Co-orientador: Alexandre Magno Teixeira de Carvalho

**RIO DE JANEIRO
2024**

ADÉLIA LIMA DAS NEVES

**SÍNDROME DE BEHÇET E A PSICOSSOMÁTICA: UMA ABORDAGEM
POSSÍVEL?**

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO e aprovado pela banca examinadora

Rio de Janeiro, 01 de março de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Débora Alves dos Santos Fernandes, Prof^a Dra em Ciências Médicas, UNIRIO

Antonio Macedo Dacri, Prof. Dr. em Dermatologia, UNIRIO

A todas as pessoas que sofrem.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família pelo apoio incondicional e por acreditarem na minha capacidade de atingir os nossos objetivos.

Agradeço à minha orientadora Regina Rocco e aos queridos professores e membros da banca avaliadora, pela disponibilidade em me apoiar no projeto da pesquisa e por contribuírem com meu crescimento profissional e pessoal.

Eterna gratidão ao meu estimado mestre, co-orientador e amigo Alexandre Teixeira de Carvalho. Um salve aos bons encontros no sentido spinoziano do termo!

Às professoras Ieda Maria Bravo e Albertina Varandas Capelo que me acolheram, orientaram e cuidaram de mim quando estive doente.

Ao meu preceptor de emergência na UPA de Araruama, Rafael Alberto de Mendonça, que mais do que um supervisor de estágio, me possibilitou desenvolver potencialidades que eu jamais sonhei que seria capaz um dia. Ser humano ímpar, que tem uma generosidade e paciência singulares, e que foram fundamentais para a minha formação profissional e trajetória pessoal.

Obrigada aos colegas que conheci na UNIRIO: Felipe Tavares, Douglas Filene, Patricia Santos, Killian Reis, Hermínio Augusto de Moraes e Jorge Eduardo Peixoto: você ajudaram a tornar a rotina mais leve.

Epígrafe

'Concentrada está a sua alma', diz Wilhelm Busch a respeito do poeta que sofre dor de dentes, 'no estreito orifício do molar'¹

Freud S.

RESUMO

Trata-se de trabalho de conclusão de curso de Medicina sobre a síndrome de Behçet, que é uma doença rara, de etiologia não esclarecida – a maioria dos artigos a classificam como vasculite sistêmica autoimune – que cursa com períodos de exacerbação e remissão, tendo como base diagnóstica critérios clínicos de acordo com os sinais apresentados pelo paciente: úlceras orais recorrentes, úlceras genitais recorrentes, lesões cutâneas e vasculares. A dificuldade diagnóstica consiste em ser uma síndrome que pode cursar de forma oligossintomática, e o tempo de aparecimento de determinados sintomas pode ser variável, dificultando ou retardando o diagnóstico da doença. Até o momento não existem exames complementares que possam diagnosticar a doença. A proposta desse trabalho é realizar uma revisão sistemática sobre a síndrome de Behçet e esboçar uma abordagem da doença sob a perspectiva da medicina psicossomática.

Palavras-chave: Síndrome de Behçet; Doença de Behçet; Psicossomática; Adamantiades-Behçet; Doença rara; Doença autoimune; Doença autoinflamatória; Vasculite; Vasculite sistêmica; Úlcera não IST; Úlceras orais recorrentes; Úlceras genitais recorrentes.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Benediktus Adamantiades e Hulûsi Behçet.....	19
Figura 2 – Trecho de Epidiomion de Hipócrates de Kós.....	22
Figura 3 – Fluxograma para o manejo clínico de úlcera genital.....	26
Figura 4 – Fluxograma para seguimento de casos suspeitos de Adamantiades- Behçet	28
Figura 5 – Teoria da patogênese da síndrome com foco no sistema imunológico inato.....	39
Figura 6 – Teoria da patogênese com foco no papel das células T.....	40
Figura 7 – recomendações de tratamento para úlceras genitais.....	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Primeira classificação da doença de acordo com Adamantiades.....	19
Tabela 2 – Publicações com observações clínicas que poderiam corresponder à síndrome desde 1772.....	21
Tabela 3 – Frequência das manifestações da doença de Behçet.....	24
Tabela 4 – Úlceras genitais causadas por IST.....	26
Tabela 5 – Úlceras genitais não relacionadas a ISTs.....	27
Tabela 6 – Critérios diagnósticos do ISGBD de 1990.....	30
Tabela 7 – Critérios diagnósticos do Comitê de Pesquisa de Doença de Behçet do Japão de 2004.....	31
Tabela 8 – Principais manifestações da Doença de Behçet e tempo de aparecimento dos sintomas após início da doença.....	32
Tabela 9 – Critérios diagnósticos/classificação da Doença de Behçet do ICBD de 2006.....	32
Tabela 10 – Comparação entre os scores do critério do ITR-ICBD de 2006 e 2010.....	33
Tabela 11 – Critério internacional do ITR-ICBD de 2014.....	35
Tabela 12 – Evolução histórica dos critérios diagnósticos da síndrome de Adamantiades-Behçet.....	37
Tabela 13 – Terapias características para a Doença de Adamantiades Behçet.....	42
Tabela 14 – Stress como gatilho.....	45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BVS – Biblioteca Virtual em Saúde

CMV - Citomegalovírus

DB – Doença de Behçet

DeCS – Descritores em Ciências da Saúde

EAR – estomatite aftosa recorrente

EBV – Epstein-Barr vírus

ERAP1 – Endoplasmic reticulum aminopeptidase-1

EULAR – European Alliance of Associations for Rheumatology

FEBRASGO – Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia

HSV – Herpes simplex virus

IFN- γ – interferon-gama

ICBD – The International Criteria for Behçet's Disease

IL – interleucina

ITR-ICBD – International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease

ISG – International Study Group

IST – Infecção Sexualmente Transmissível

LGV – Linfgranuloma venéreo

LILACS – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

NK – células natural killer

MHC – complexo principal de histocompatibilidade

MEDLINE/PubMed – Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica

RPC – Reação patérgica cutânea

SNC – Sistema nervoso central

TGI – Trato gastrointestinal

Th – células T-helper

TLR – receptores toll-like

TNF- α – fator de necrose tumoral alfa

Treg – linfócitos T reguladores

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
1.1 PROBLEMA.....	12
1.2 JUSTIFICATIVA.....	13
1.3 OBJETIVOS.....	14
2. MÉTODO.....	15
3. RESULTADOS.....	18
4. DISCUSSÃO.....	44
5. REFERÊNCIAS.....	53

1. INTRODUÇÃO

De acordo com o Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis de 2020², cerca de 70% dos atendimentos de úlceras genitais são decorrentes de infecções sexualmente transmissíveis (ISTs). (p. 2)

As úlceras genitais não relacionadas à ISTs podem ter etiologias variadas: doença de Crohn, dermatite, infecção por influenza A, farmacodermia (erupção fixa por droga, por exemplo), traumas, tuberculose, neoplasia, doença de Behçet, dentre outras.

Comumente, só é cogitado um diagnóstico diferencial para ulcerações genitais como não sendo causadas por IST, quando há falha terapêutica. Entretanto, do total de úlceras genitais não relacionadas a IST, mais de 50% dos casos são considerados idiopáticos. De acordo com Ururahy et al (2018)³

Constata-se escassez de trabalhos orientando a investigação de úlceras não associadas a Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST's). Assim, propostas de sistematização da classificação das etiologias alternativas propiciariam a compreensão do tema, justificando-se sua relevância. Ademais, podem assumir caráter preambular em futuros estudos. (p.221)

Dentre as úlceras não relacionadas à IST, o diagnóstico da síndrome de Behçet é bastante desafiador, tendo em vista não haver sorologia, biomarcadores ou outros exames que confirmem ou descartem a doença, sendo o diagnóstico preponderantemente baseado na clínica do paciente.

1.1 PROBLEMA

Verificar a possibilidade de estudar a síndrome de Behçet sob a perspectiva do campo do saber da Psicossomática e desenvolver uma abordagem da doença não somente pela perspectiva doente-doença, mas num contexto mais amplo, que contemple o contexto do adoecer e o paciente em sua integralidade.

1.2 JUSTIFICATIVA

A maioria das pesquisas realizadas sobre a doença de Behçet abordam, sobretudo, aspectos históricos, sinais e sintomas, o envolvimento genético e imunológico, a micro e a macroscopia, a fisiopatologia da doença, dentre outros aspectos. Em alguns artigos são feitas correlações entre psicopatologias e a doença de Behçet, entretanto, foram localizados algumas dezenas de artigos que elaboram uma perspectiva entre essa síndrome e a psicossomática, conforme os exemplos a seguir: A psicossomática e as demandas da adolescência: um estudo de caso de uma adolescente portadora da doença de Behçet (2006)⁴, *A psychosomatic investigation of Behçet's disease*, de 1983⁵, *Physical activity and psychosomatic status in patients with Behçet's disease during coronavirus disease pandem*⁶ (2022), *Behçet's disease and psychosomatic patterns of thinking: A single case study* (1996)⁷, *Psychiatric symptoms in Behçet's syndrome* (1985)⁸, Alterações psiquiátricas após corticoterapia em paciente com rara manifestação neurológica de Síndrome de Behçet e o papel da interconsulta psiquiátrica (2009)⁹, Estudo psicológico em uveíte de Behçet pela prova de Rorschach (1996)¹⁰, Características psicológicas e força de ego dos pacientes com uveíte de Behçet comparados a outras uveítes (1992)¹¹.

No Brasil não existem muitos dados a respeito da epidemiologia da doença de Behçet. Entretanto, sabemos que é uma síndrome rara, de difícil identificação, e que o diagnóstico definitivo pode ser feito anos após os primeiros sintomas que mais chamam atenção para um possível diagnóstico: úlcera genital extremamente dolorosa não relacionada à infecção sexualmente transmissível e aftas orais recorrentes somadas a outros critérios. Desta forma, cabe pensar sobre o sofrimento físico e mental que um paciente pode passar até obter um diagnóstico e tratamento adequados para determinadas enfermidades em que só se consideram diagnósticos diferenciais quando há falha terapêutica.

De acordo com Eksterman (1986)¹², a formação médica deve contribuir para o desenvolvimento de uma mentalidade médica em que o objeto do médico não deve centrar-se apenas nas disfunções ou anormalidades dos órgãos e sistemas, mas, sobretudo, levar à compreensão de que o objeto da Medicina é o ser humano, que é formado por um todo indissociável. Ou seja, o entendimento do paciente como

pessoa, facilita que o médico vislumbre a pessoa enferma como uma unidade biopsicossocial: “[...] pretende-se abrir caminho para que o aluno possa estar preparado para ver o doente como pessoa, e não apenas como um organismo encarado biologicamente.”¹² (p. 07)

A pesquisa também tem cunho de interesse pessoal, pois há alguns anos desenvolvi alguns sintomas de uma doença que nenhum médico conseguia explicar o que poderia ser, todas as sorologias eram negativas, minha vida pessoal, familiar, profissional e acadêmica foi devastada e eu me sentia sozinha, angustiada e com medo. Consultei alguns médicos e não tinha resposta. Iniciei uma pesquisa por conta própria baseada nos sinais, sintomas e epidemiologia, e após muita leitura, achei que tudo que eu apresentava era compatível com Behçet. Entretanto, os profissionais com os quais me consultei se baseavam na primeira classificação da doença e não havia como fechar diagnóstico. Ao longo do estudo, vi que a história não era bem assim.

Há aproximadamente seis anos dedico tempo ao estudo dessa doença, acompanho de perto as atualizações e estudos, e decidi transformar essa pesquisa pessoal em trabalho de conclusão de curso. Confesso que não é fácil manter o distanciamento necessário do seu objeto de pesquisa quando ele toca tão fundo na sua alma. Foi extremamente difícil finalizar esse trabalho, pois a cada dia me sinto mais motivada a buscar informações sobre essa síndrome que aflige o corpo e a alma de tantas pessoas. Ao da escrita desse TCC, encontrei relatos de outras mulheres que passaram e sentiram as mesmas experiências que vivenciei. No mínimo, esse trabalho serviu para que eu não me sentisse mais sozinha.

1.3 OBJETIVOS

O objetivo geral é verificar a possibilidade de estudar a síndrome de Behçet sob a perspectiva do campo do saber da Psicossomática e desenvolver uma abordagem da doença não somente pelo binômio doente-doença, mas num contexto mais amplo, que abarque o contexto do adoecer e o paciente em sua integralidade.

O objetivo específico é refletir sobre a importância do acompanhamento dos pacientes que são acometidos por doenças raras e autoimunes, sobretudo os acometidos por Behçet, junto ao serviço de saúde mental: psicologia e psiquiatria.

2. MÉTODO

Trata-se de projeto de revisão sistemática, no qual a revisão bibliográfica foi baseada na pesquisa nos bancos de dados nos principais repositórios da saúde: Literatura Latino Americana em Ciências da Saúde (LILACS), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e MEDLINE/PubMed.

De acordo com o *Centre for Evidence Based Conservation*:¹³

A revisão sistemática é uma ferramenta usada para resumir, avaliar e comunicar os resultados e implicações de uma grande quantidade de pesquisas e informações. É particularmente valiosa porque pode ser utilizada para sintetizar resultados de muitos estudos separados que examinam a mesma questão, que podem ter resultados contraditórios. [...]

O objetivo de uma revisão sistemática é fornecer a melhor evidência disponível sobre os resultados prováveis de várias ações e, se a evidência não estiver disponível, destacar áreas onde é necessária mais investigação original. É, portanto, uma ferramenta de apoio à tomada de decisões, proporcionando uma avaliação independente, imparcial e objetiva das provas. [Tradução nossa].

A metodologia baseia-se na abordagem multidisciplinar da problemática em questão, ou seja, na dialética entre os diversos campos do conhecimento com vista à complementaridade do conhecimento, buscando-se uma melhor compreensão a respeito do tema em questão.

A pesquisa fundamenta-se em diversas fontes secundárias, de diferentes autores com formação em especialidades médicas distintas, de diversos países, buscando dessa maneira, promover um debate entre as fontes representadas nesse trabalho, na tentativa de levantar novas questões relacionadas ao processo de exacerbação e remissão da Doença de Behçet, a influência do estado emocional e a

contribuição da psicossomática para entendimento de aspectos mentais relacionados à doença, além da realização de revisão bibliográfica sobre o tema. Desta forma, artigos que referem à qualidade de vida, qualidade do sono, disfunção sexual, relação com a doença, padrões de comportamento, características psicológicas, também foram incluídos no espectro da psicossomática.

A busca e a seleção de estudos foram realizadas de acordo com os descritores do repositório de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da BVS. Deste modo, foram escolhidos: “Síndrome de Behçet”; “*Behcet Syndrome*”; “Psicossomática”; e “*Psychossomatic*”. Esta etapa ocorreu no período de agosto de 2022 a fevereiro de 2024.

A investigação de material analítico e sua seleção foram realizadas de maneira independente, nas bases de dados da BVS, PubMed e LILACS. Estas bases permitiram identificar produções científicas no Brasil e no exterior com relação ao objeto de estudo.

Como critérios de seleção dos estudos relacionados à Doença de Behçet e questões relacionadas à psicossomática, foram considerados aqueles publicados entre os anos de 1983 e 2023, sem restrição de idioma, disponíveis na íntegra, em formato de artigo científico. Verificou-se, no entanto, a existência de publicações que não abordavam exclusivamente psicossomática relacionada à doença de Behçet, mas também aspectos da psiquiatria e psicologia, e estas publicações também foram considerados para a pesquisa devido a escassez de referências sobre o tema.

O recorte do estudo selecionou artigos sobre aspectos morfológicos, diagnósticos e tratamento sobre a doença de Behçet publicados nos últimos 10 anos e, artigos que relatavam atributos históricos relevantes foram selecionados independentes da data de publicação (assim como os artigos que incluía psicossomática).

As produções textuais sobre psicossomática foram selecionadas de acordo com a autoridade dos autores sobre o tema, independente do ano de publicação.

Textos que não estavam em formato de publicação de artigo científico, indexadas em periódicos, como teses e monografias, foram excluídos, assim artigos

que não possuíam correlação entre a síndrome de Behçet, os que associavam a doença a outras síndromes raras, artigos que abordavam um órgão ou sistema específico relacionado à doença, estudos que focaram em determinados países ou regiões demográficas, estudos que se dedicaram exclusivamente a determinadas faixas etárias, além de produções que não abordavam o tema em questão.

Em Pubmed, utilizando o descritor "*Behcet syndrome and psychosomatic*" foram localizados cinco artigos e um foi excluído por não se relacionar com o tema. "*Behcet syndrome*" apresentou 1459 resultados nos últimos 10 anos, com textos não pagos e disponíveis na íntegra; desse total, de acordo com os critérios de exclusão estabelecidos, foram selecionados 260 artigos. No total, foram selecionados 264 artigos dessa base de dados.

Na base LILACS foram pesquisados os descritores "síndrome de Behçet" e "*Behcet syndrome*" que recuperaram os mesmos resultados, apresentando 234 artigos e destes, 24 foram selecionados, pois a maioria dos artigos já havia sido selecionada pela pesquisa da base de dados anterior. "*Behcet syndrome and psychosomatic*" recuperou 3 artigos, e dois correspondiam aos critérios de seleção. Desta forma, na base de dados da LILACS foram selecionados ao todo 26 artigos.

Na base de dados BVS o descritor "síndrome de Behçet and psicossomática" não apresentou nenhum documento; "*Behcet syndrome and psychosomatic*" recuperou 121 resultados, entretanto, apenas 65 com textos disponíveis na íntegra; desses, apenas 38 correspondiam aos critérios da pesquisa. O termo "síndrome de Behçet" recuperou 2.555 artigos publicados nos últimos 10 anos e apenas 34 correspondiam aos critérios de escolha. O descritor "*Behcet syndrome*" disponibilizou 5.558 textos na íntegra, sendo publicações dos últimos 10 anos e 54 artigos correspondiam aos critérios da pesquisa, entretanto, foram excluídos 32 artigos por serem resultados repetidos em outras bases de dados. O total de documentos selecionados na base de dados BVS foram 60 artigos.

Após a fase de seleção dos textos, foram lidos todos os títulos e resumos para classificar os artigos com conteúdos relacionados ao tema específico da pesquisa, com a finalidade selecionar apenas uma vez produções que apareceram

de forma repetida em diferentes bases de dados durante a aplicação dos critérios de inclusão. Desta forma, foram selecionadas 350 trabalhos a serem analisados.

3. RESULTADOS

Grosso modo, a síndrome de Behçet é definida pela maioria dos autores como uma vasculite de etiologia desconhecida, outros acreditam ser uma vasculite complexa, de caráter autoimune.

Alguns historiadores da Medicina consideram o oftalmologista grego Benedict Adamantiades (1875-1962) como o primeiro médico da contemporaneidade a contribuir com a descrição sobre os sinais dessa síndrome apresentada em uma palestra na reunião anual da Sociedade Médica de Atenas em 1930, com o trabalho intitulado *A case of relapsing iritis with hypopyon* e a defini-la como entidade clínica independente. O caso foi publicado nos Anais da Sociedade Médica de Atenas naquele ano, e no ano seguinte, na revista francesa *Annales d Oculistique*.¹⁴ (p. 18)

De acordo com Zouboulis¹⁴, tratava-se do caso clínico de um jovem que aos 18 anos iniciou um quadro de edema e ulcerações dérmicas em membro inferior esquerdo (diagnosticadas como tromboflebite) e dois anos após, apresentou irite com hipópio* bilateralmente, cursando com atrofia do nervo óptico e cegueira, associado a úlceras orais, úlceras cicatriciais em região escrotal e artrite em joelhos, tendo os sintomas aparecido de forma recorrente. (p. 18)

Os três primeiros sinais que marcavam essa síndrome, de acordo com Adamantiades, eram: úlceras genitais, artrite e inflamações oculares. Posteriormente, o oftalmologista acrescentou um quarto sintoma: tromboflebite*.¹⁴ (p. 18)

* Uveíte anterior com acúmulo de pus na câmara anterior do olho.

*Tromboflebite é um acometimento vascular da doença, sendo a tromboflebite superficial um tipo frequente de envolvimento venoso. Tem aparência de nódulos subcutâneos dolorosos e palpáveis, endurecidos, em forma de fio com vermelhidão da pele sobrejacente, podendo acometer 25% dos pacientes. Em alguns casos, a diferenciação de tromboflebite superficial e lesões semelhantes a eritema nodoso pode ser muito difícil na prática clínica. Alibaz-Oner e Direskeneli¹⁵ (p. 2)

Tab. 1 Erste Klassifikation der Erkrankung (Adamantiades, 1953 [8]).

Okulärer Typ
Mukokutaner Typ
Systemischer Typ

Tabela 1:Primeira classificação da doença descrita pelo oftalmologista Adamantiades.
 Fonte: Zouboulis¹⁴, p. 19.

Ainda segundo Zouboulis¹⁴, desde o último quartel do século XIX, outros estudiosos publicaram sobre distúrbios inflamatórios que se destacavam de forma monossintomática ou polissintomática, como a irite de hipópio relatada pelo oftalmologista Jean Janin (1731-1799) em 1772, lesões mucocutâneas descritas por Neumann e Christlieb em 1895, e principalmente o eritema nodoso descrito por W. Reis em 1906 e W. Gilbert em 1920, que descreveram casos semelhantes ao de Adamantiades, e acabaram por influenciar na delimitação das formas de apresentação da doença que seriam demonstradas posteriormente. Inclusive, Adamantiades concordou com a hipótese de Gilbert de que a doença poderia ser induzida por estafilococos de forma localizada, enfatizando o caráter monossintomático ou oligossintomático durante anos, e que a manifestação ocular e o prognóstico grave ocorreriam com mais frequência em homens do que em mulheres. O que diferenciou Adamantiades dos seus predecessores foi reconhecer esta síndrome como uma patologia em separado de outras que já haviam sido definidas. Em 1958, Adamantiades publicou o último artigo no qual versava sobre as complicações neurológicas da doença.¹⁴ (p. 20)



Abb. 2 Benediktos Adamantiades (1875–1962)



Abb. 4 Hulûsi Behçet (1889–1948)

Figura 1: Adamantiades e Behçet.
 Fonte: Zouboulis¹⁴, p. 19-20.

O dermatologista turco Hulûsi Behçet (1889–1948) em 11 de maio de 1937 apresentou à Sociedade Dermatológica de Istambul o caso de uma mulher de 34

anos com úlceras aftosas orais recorrentes, úlceras genitais e lesões oculares que acometiam a paciente há sete anos e publicou suas descobertas juntamente com o caso clínico de um homem de 40 anos no *Dermatological Monthly* naquele mesmo ano. Posteriormente prosseguiu seus trabalhos realizando mais cinco publicações nos três anos seguintes, apresentando quatro novos casos de outros pacientes.¹⁴ (p. 20)

Behçet definiu a síndrome como um complexo trissintomático, composto por: úlceras orais e genitais, associadas à inflamação ocular, que formam a base diagnóstica para a doença.

Essa tríade ainda é considerada até os dias atuais por vários grupos de estudo internacionais, dentre eles, a *European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR), para reconhecimento da síndrome, mas ao longo do tempo foram somados outros critérios diagnósticos para a doença.

Os sintomas incluem diferentes alterações cutâneas: eritema nodoso, pústulas estéreis, manifestações do sistema circulatório, como a tromboflebite (nas extremidades inferiores, nos olhos) ou trombose, sinais de doenças inflamatórias, como a artrite* e a espondiloartrite, além de alterações no sistema nervoso central e diversos tipos de manifestações em todos os órgãos.

Na tabela 2 há um breve histórico dos pesquisadores desde o século XVIII e que de alguma forma contribuíram para o conhecimento a respeito dos sinais e sintomas que são manifestados pela enfermidade que passou a ser descrita posteriormente como uma síndrome em separado de outras doenças.

* O envolvimento musculoesquelético da DB pode cursar com artrite, artralgia ou oligoartrite periférica não deformante e não erosiva, sendo observada em cerca de 50% dos pacientes. As articulações mais frequentemente envolvidas são joelhos, tornozelos, mãos e pulsos, com resolução em dias ou semanas. A sacroileíte também pode fazer parte do envolvimento musculoesquelético da síndrome em alguns casos. Alibaz-Oner e Direskeneli¹⁵ (p. 3).

Publikationen	Ort	Beschreibung
Janin, 1772	Lyon	Rezidivierende Hypopyon-Iritis (1 männlicher Patient)
Neumann, 1895	Wien	Rezidivierende mukokutane Läsionen (11 weibliche Patienten)
Christlieb, 1895	Würzburg	Rezidivierende mukokutane Läsionen (1 weiblicher Patient)
Reis, 1906	Bonn	Rezidivierende Hypopyon-Iridozyklitis, Monoarthritis, kutane Läsionen, Allgemeinzeichen (1 männlicher Patient)
Blüthe, 1908	Heidelberg, Göttingen	Rezidivierende Hypopyon-Iridozyklitis, Arthritis, Orchitis, mukokutane Läsionen (3 männliche und 1 weiblicher Patient); histologischer Nachweis einer Uveitis und Atrophie des Nervus opticus
Gilbert, 1920; 1921; 1923; 1925	München, Hamburg	Rezidivierende Arthritis, Myalgie, Uveitis, Allgemeinzeichen, Hautveränderungen, infektiöse Mittelohr-Otitis (3 männliche Patienten); histologischer Nachweis einer Uveitis. Verdacht einer Staphylokokken-sepsis; Einführung der Begriffe „Iridocyclitis septica“ und „Ophthalmia lenta“
Planner und Remenowsky, 1922	Wien	Mukokutane Läsionen, Iritis, Allgemeinzeichen (1 weiblicher Patient); Einführung des Begriffes „Aphthosis“
Wewe, 1923	Rotterdam	Rezidivierende Hypopyon-Iridozyklitis, Arthritis, mukokutane Läsionen, Periodontitis, Empyem des Sinus mastoidalis, neurologische Zeichen (1 weiblicher Patient); Verdacht einer Staphylokokkeninfektion
Shigeta, 1924	Japan	Rezidivierende mukokutane Ulzera, Hypopyon-Iritis (1 männlicher Patient); histologischer Nachweis von Uveitis und Atrophie des Nervus opticus
Pils, 1925	Wien	Mukokutane Läsionen, Thrombophlebitis, Arthralgie assoziiert mit der Menstruation (1 weiblicher Patient)
Grütz, 1926	Kiel	Rezidivierende mukokutane Läsionen, Depression; Verschlechterung kurz vor und während der Geburten (1 weiblicher Patient, 4 normale Geburten)
Carol und Ruys, 1928	Amsterdam	Mukokutane Läsionen, Arthralgie, Allgemeinzeichen (1 weiblicher Patient)
Samek und Fischer, 1929	Prag	Rezidivierende mukokutane Läsionen, Allgemeinzeichen, erstmalige Anwendung des Pathergie-Tests (1 weiblicher Patient)
Walter und Roman, 1930	Krakaw	Rezidivierende mukokutane Läsionen, Allgemeinzeichen (2 weibliche Patienten); histologischer Nachweis von leukozytoklastischer Vasculitis bei einem Genitalulkus und einer Hautläsionen
Kumer, 1930	Innsbruck	EEM, ZNS-Zeichen, mukokutane Läsionen (1 weiblicher Patient); histologischer Nachweis von leukozytoklastischer Vasculitis bei einem Genitalulkus und einer Erythema nodosum-Läsion
Adamantiades, 1930 1931, 1946, 1953, 1958	Athen	Erstbeschreibung der Erkrankung, erste Klassifikation
Dascalopoulos, 1932; 1941	Athen	Rezidivierende Hypopyon-Iridozyklitis, orale und genitale Ulzera, Allgemeinzeichen, Hämoptyse und radiologische Zeichen von Lungenbefall (2 männliche Patienten); Einführung des Begriffes „Uveitis recidivans aphthosa“
Matras, 1932	Wien	Mukokutane Läsionen, Arthritis, Allgemeinzeichen (1 weiblicher Patient)
Whitwell, 1934	London	Mukokutane Läsionen, Iritis (2 weibliche und 1 männlicher Patient)
Nishimura, 1936	Japan	Allgemeinzeichen, orale und genitale aphthöse Ulzera, Iritis (1 weiblicher Patient)
Blobner, 1937	Prag	Rezidivierende Arthralgie, Hypopyon-Iritis, Erythema nodosum, Kopfschmerzen, zweite Anwendung des Pathergie-Tests (1 männlicher Patient); histologischer Nachweis von Retinitis und Atrophie des Nervus opticus
Behçet, 1937, 1938, 1939, 1940	Istanbul	Veröffentlichungen in mehreren Sprachen, Einführung des Begriffes „Trisymptomenkomplex“
Weekers und Reginster, 1938	Brüssel	Rezidivierende orale und genitale aphthöse Ulzera, Hypopyon-Iritis, sterile Pleuritis (1 männlicher und 1 weiblicher Patient)
Knapp, 1938/39	Basel	Rezidivierende mukokutane Läsionen, Hypopyon-Iritis, neurologische Manifestation (1 weiblicher Patient)

Tab.2 Klinische Beobachtungen von 1772 bis 1940, die einem Morbus Adamantiades-Behçet entsprechen könnten (modifiziert nach [18]).

Tabela 2: Publicações com observações clínicas que poderiam corresponder à síndrome desde 1772. Fonte: Zouboulis¹⁴, p. 21.

De acordo com os pesquisadores da História da Medicina, Hipócrates de Kós¹⁴ (p. 20),¹⁶ (p. 18),¹⁷ (p. 303) (460-377 a.C.) em 500 a.C., no Epidimion livro III caso 7, descreve lesões que são compatíveis com a síndrome descrita por

Adamantiades e Behçet: refere sobre os genitais em conexão com inflamação aquosa dos olhos, lesões em cavidade oral marcadas por ulcerações aftosas, úlceras purulentas ao redor dos órgãos genitais, furúnculos por fora, por dentro e ao redor da virilha, inflamação ocular lacrimante com evolução crônica e dor, além de crescimentos nas pálpebras externas e internas que reduziram a visão de muitos pacientes, assim como grandes alterações herpéticas em muitos pacientes.¹⁴ (p. 20):

*Ἦσαν δὲ καὶ ἄλλοι πυρετοί, περὶ ὧν γε-
γρίψεται. στόματα πολλοῖσιν ἀφθώδεα, ἐλκώδεα.
ἰεῦματα περὶ αἰδοῖα πολλή, ἐλκώματα, φύματα
ἔξωθεν, ἔσωθεν· τὰ περὶ βουβῶνας. ὀφθαλμῖαι
ὕγραί, μακροχρόνιοι μετὰ πόνων. ἐπιφύσεις βλεφί-
ρων ἔξωθεν, ἔσωθεν, πολλῶν φθείροντα τὰς ὄψιας,
ἃ σῦκα ἐπονομάζουσιν. ἐφύετο δὲ καὶ ἐπὶ τῶν
ἄλλων ἐλκείων πολλὰ καὶ ἐν αἰδοίοισιν. ἄνθρακες
πολλοὶ κατὰ θέρος καὶ ἄλλα, ἃ σήψ καλεῖται.
ἐκθύματα μεγάλα. ἔρπητες πολλοῖσι μεγάλοι.*

Abb. 3 Mögliche Beschreibung der Erkrankung durch Hippokrates von Kos (altgriechischer Text, Epidimion-Buch III, Fall 7).

Figura 2: trecho do livro Epidimion de Hipocrates de Kos.
Fonte: Zouboulis¹⁴, p. 19.

A síndrome acabou ficando mais conhecida por doença de Behçet, pois após as publicações deste médico, os trabalhos dos pesquisadores que o sucederam, acabaram referenciando a ele de maneira quase que exclusiva, em detrimento de Adamantiades. Entretanto, não podemos deixar de reconhecer a importância do médico grego para o entendimento do objeto de estudo deste trabalho.

Após essa breve revisão histórica, não faz mais sentido continuar referindo a essa entidade clínica como doença ou síndrome de Behçet, e a partir deste ponto, neste trabalho, será referida como síndrome de Adamantiades-Behçet, assim como também é referida por alguns autores.¹⁶ (p. 18)

A maioria dos artigos contemporâneos define a doença como uma síndrome multissistêmica, sinalizada por processo inflamatório: vasculite sistêmica e autoimune, de etiologia desconhecida, sendo marcada por períodos de exacerbação e remissão. Dentre as manifestações mais usuais da doença estão: úlceras orais recorrentes, úlceras genitais dolorosas e uveíte. Porém, ao longo do tempo, outros sinais e sintomas foram sendo reconhecidos também como parte da apresentação clínica da síndrome: alterações articulares (artrite), vasculares, cutâneas, gastrointestinais, cardiopulmonares, neurológicas e psiquiátricas.

Durante muito tempo foi considerada por pesquisadores como uma doença rara em países que não fazem parte rota da seda (Mediterrâneo, Oriente Médio e Leste Asiático: Japão, Coreia e China), não obstante, a prevalência tem aumentado.¹⁵ (p. 01). O que se verifica, portanto, é que existe uma grande variação geográfica tanto na prevalência da doença, como nas formas de manifestações da doença. Destarte, estudiosos tem se empenhado em rever os critérios internacionais de diagnóstico e inclusão para a síndrome, tendo em vista a presença marcante de manifestações neurológicas, vasculares e gastrointestinais, assim como a urgência do diagnóstico mais precoce da síndrome.

Ademais, muitos pacientes que apresentam esses sinais e sintomas têm sido diagnosticados como doença de Adamantiades-Behçet incompleta¹⁴ (p. 20), permanecem sem diagnóstico devido aos critérios de exclusão¹⁵ (p. 02), ou quando são diagnosticados já desenvolveram formas graves da doença. Apesar de diversos esforços da comunidade científica internacional, ainda não estão disponíveis testes laboratoriais, histopatológicos ou genéticos específicos para diagnóstico da síndrome.¹⁵ (p. 02)

De acordo com o artigo de atualização do diagnóstico de Behçet publicado por Alibaz-Oner e Direskeneli¹⁵:

Dados recentes destacam um aumento na frequência de TB incompleta em países do Extremo Oriente, como Japão e Coreia. Neste grupo de pacientes, o diagnóstico é feito de acordo com a presença de manifestações clínicas específicas de DB por 'opinião de especialistas'. Os achados clínicos específicos, como úlceras genitais, envolvimento neurológico ocular, vascular e parenquimatoso, foram propostos para serem definidos como elementos fortes por Yazici et al. para o diagnóstico diferencial da doença de Behçet.¹⁵ (p. 02). [Tradução nossa].

Acontece que quando determinados pacientes apresentam apenas envolvimento de órgãos nobres, como olhos com uveíte posterior, manifestações neurológicas, vasculares e gastrointestinais e não apresenta o desenvolvimento mucocutâneo com presença de úlceras ou uveíte anterior (tríade clássica da doença) e que auxiliam no diagnóstico definitivo da síndrome, esses pacientes podem

demorar meses ou até anos sem diagnóstico, tratamento e acompanhamento adequados.

Manifestação	Frequência (%)
Úlceras orais	97–99
Úlceras genitais	85
Cicatriz genital	50
Lesões papulopustulosas	85
Eritema nodoso	50
Reação de patergia	40–60
Uveíte	50
Artrite	30–50
Tromboflebite subcutânea	25
Trombose venosa profunda	15
Oclusão arterial/aneurisma	5–10
Envolvimento do sistema nervoso central	20
Epididimite	5
Lesões gastrointestinais	1–58

Tabela 3: Frequência das manifestações da doença de Behçet.

Fonte: Alibaz-Oner e Direskeneli¹⁵, p. 2.

De acordo com alguns autores, dentre as vasculites, a doença afeta particularmente vasos de diversos calibres (pequeno, médio e grande porte), com tendência a envolver mais a circulação venosa¹⁵ (p. 03) em detrimento da circulação arterial, e desta forma, seus efeitos na circulação pulmonar (ruptura de artéria pulmonar, tromboembolismo) tem grande impacto na mortalidade da doença.¹⁵ (p. 03),¹⁶ (p. 19)

De acordo com Alibaz-Oner e Direskeneli¹⁴ (p. 01), atualmente, os critérios do *International Study Group* (ISG) ainda são os mais utilizados no *score* para diagnóstico da síndrome. Entretanto, há uma limitação para utilização do *score* tendo em vista a falta de inclusão de outras manifestações orgânicas apresentadas pela doença, tais como o envolvimento vascular, neurológico e gastrointestinal. Os

critérios da *The International Criteria for Behçet's Disease* (ICBD) estabelecidos após o estudo publicado em 2013 envolvendo 27 países, e propostos em 2014, são mais sensíveis, especialmente na fase inicial da doença. Entretanto, pacientes que espondiloartrite podem facilmente atender a esse conjunto de critérios, causando sobrediagnóstico.

Ainda de acordo com os autores supracitados, as primeiras manifestações da doença geralmente ocorrem entre a segunda e a terceira décadas de vida, apresentando caráter remitente-reativante e geralmente ocorre diminuição da atividade da doença em idade avançada, tendo sido observada a remissão completa em aproximadamente 60% dos pacientes que foram acompanhados pelo período de 20 anos. Geralmente, a síndrome cursa com mais gravidade em pacientes jovens (na faixa etária <25 anos de idade), do sexo masculino, tendo sido essa condição constatada desde os estudos de Adamantiades.¹⁴ (p. 01)

Uma das primeiras manifestações da síndrome são as úlceras orais (aftas), de caráter recorrente, e se manifestam em aproximadamente 95–97% dos pacientes. Esse sinal geralmente se desenvolve cerca de 6–7 anos antes do diagnóstico da doença.¹⁵ (p. 02)

Úlceras genitais são manifestações importantes da síndrome de Adamantiades-Behçet. Geralmente, num primeiro momento, são investigadas pela etiologia das ISTs, principalmente na ausência manifestações oculares associadas. Epidemiologicamente essa abordagem faz sentido, tendo em vista a prevalência de úlceras genitais causadas por IST que correspondem a cerca de 70% dos casos. Somente quando há falha terapêutica, e sorologias negativas para as principais infecções sexualmente transmissíveis, é que se começa a pensar em diagnósticos diferenciais de úlceras genitais: herpes genital (HSV), cancro mole, linfogranuloma venéreo (LGV), donovanose e sífilis, conforme o Fluxograma Para Manejo Clínico das Úlceras Genitais do Ministério da Saúde do Brasil (2010)¹⁸:

FLUXOGRAMA PARA O MANEJO CLÍNICO DE ÚLCERA GENITAL

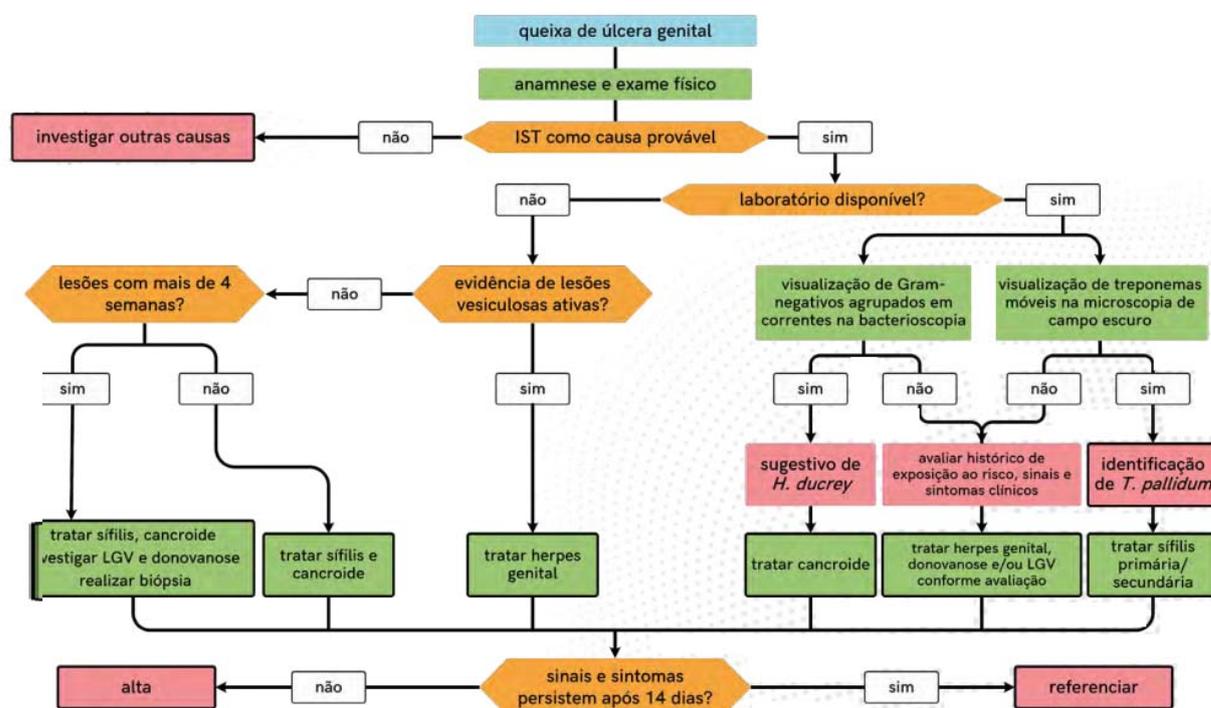


Figura 3: Fluxograma para o manejo clínico de úlcera genital.
Fonte: Ministério da Saúde¹⁸, p. 29.

Dentre o grupamento das úlceras genitais, o que vai guiar o raciocínio clínico nesse primeiro momento, é a diferenciação entre úlceras dolorosas e indolores. As úlceras que cursam com dor associada são as causadas por herpes e cancroide (cancro mole), e as úlceras indolores são as provocadas por sífilis, donovanose e LGV.

ÚLCERAS GENITAIS CAUSADAS POR IST	
DOLOROSAS	INDOLORES
CANCRO MOLE (<i>Haemophilus ducreyi</i>)	SÍFILIS (<i>Treponema pallidum</i>)
HERPES SIMPLEX (HSV-1 e HSV-2)	DONOVANOSE (<i>Klebsiella granulomatis</i>)
	LINFOGRANULOMA VENÉREO (<i>Chlamydia trachomatis</i> , sorotipos L1, L2 e

Tabela 4: Úlceras genitais causadas por IST.

Fonte: adaptado de Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis.² (p. 3-4)

As úlceras que não são relacionadas à IST podem ter etiologias distintas, podendo ser de origem infecciosa, traumática, neoplásica ou relacionadas à doenças sistêmicas, conforme tabela abaixo:

ÚLCERAS GENITAIS NÃO IST	
	CAUSA
CARCINOMA BASOCELULAR/ESCAMOSO, PAGET EXTRAMAMÁRIO, LEUCEMIA, LINFOMA	NEOPLASIA MALIGNA
CAUSAS TRAUMÁTICAS	TRAUMA
BALANOPOSTITE	INFECÇÃO
EPSTEIN-BARR VÍRUS	INFECÇÃO
CITOMEGALOVÍRUS	INFECÇÃO
MYCOPLASMA	INFECÇÃO
CÂNDIDA	INFECÇÃO
LIPSCHUTZ	DOENÇA SISTÊMICA
SÍNDROME DE ADAMANTIADES-BEHÇET	DOENÇA SISTÊMICA
AFTAS VULVARES	DOENÇA SISTÊMICA
DOENÇA DE CHRON	DOENÇA SISTÊMICA
REAÇÃO A FÁRMACOS	DOENÇA SISTÊMICA
LÍQUEN	DOENÇA SISTÊMICA
PÊNFIGO	DOENÇA SISTÊMICA

Tabela 5: Úlceras genitais não relacionadas a ISTs.

Fonte: adaptado de: FEBRASGO¹⁹

A importância das úlceras genitais para início de investigação da síndrome de Adamantiades-Behçet consiste no fato de ser a manifestação mucocutânea mais importante da doença, e são observadas em 50–85% dos pacientes. As úlceras geralmente localizam-se no escroto ou lábios vaginais. Podem deixar cicatrizes em cerca de metade dos pacientes¹⁵ (p. 02).

De acordo com o fluxograma para seguimentos de casos suspeitos de Adamantiades-Behçet, parte-se da queixa de úlceras orais recorrentes, para verificar a coexistência de outros critérios como úlceras genitais, lesões cutâneas, lesões

oculares, teste de patergia, inflamações articulares, em TGI ou SNC, trombose ou epididimite. Na ausência destes sintomas, a recomendação é tratar com sintomáticos e realizar reavaliação periódica.²⁰

Na presença de úlceras orais recorrentes e qualquer outro achado característico, verificar a ocorrência de exacerbações mucocutâneas/articulares frequentes ou intensas, acometimento visceral/ocular. Se negativo, tratar sintomaticamente e reavaliar periodicamente; se positivo, iniciar imunossupressão, encaminhar para acompanhamento multidisciplinar: reumatologia, oftalmologia, gastroenterologista, etc e realização de anticoagulação nas trombozes.²⁰

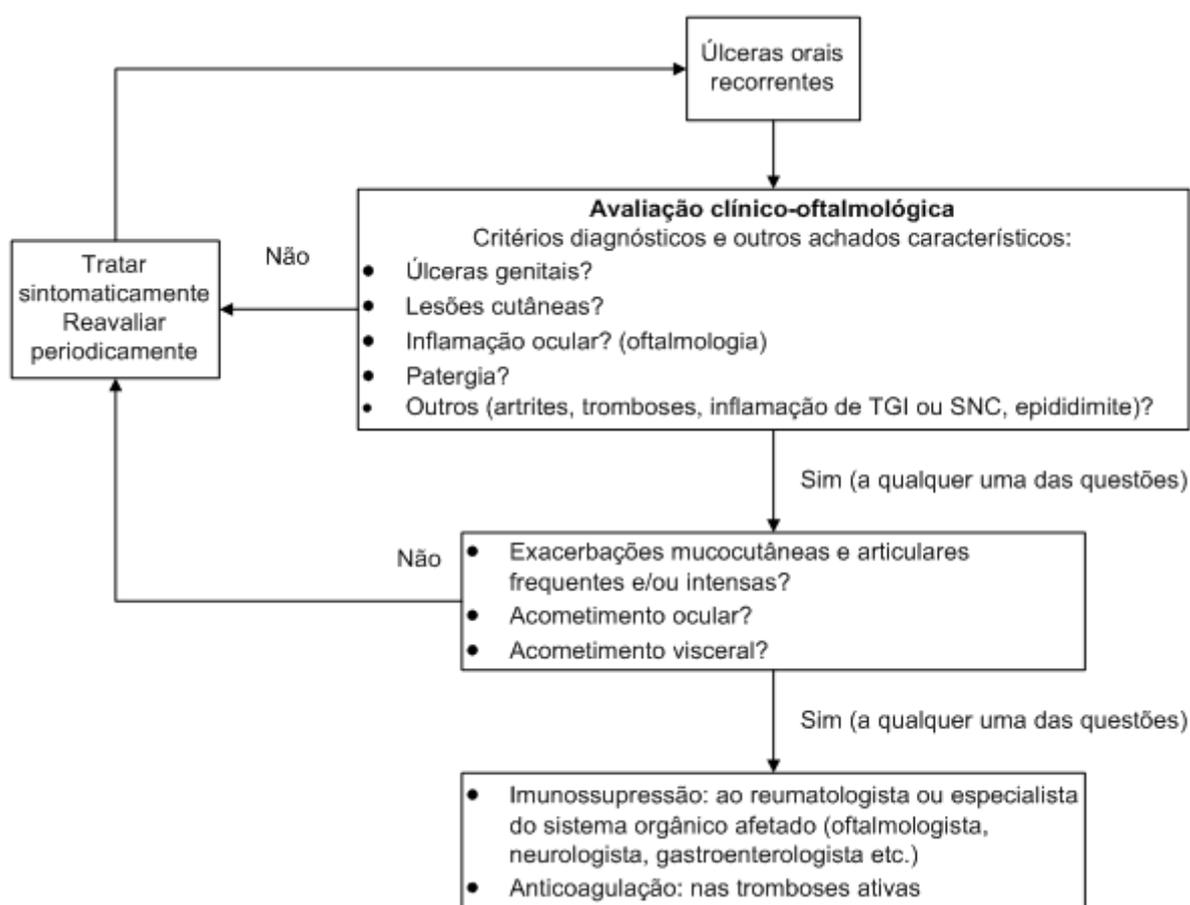


Figura 4: fluxograma para seguimento de casos suspeitos de Adamantiades-Behçet.
Fonte: Neves e Gonçalves²⁰.

Para a investigação de úlceras genitais recorrentes, a FEBRASGO¹⁹ orienta a realização de anamnese e exame físico detalhados, sorologias para micro-organismo que podem cursar com úlcera genital e ISTs (herpes, HIV, Epstein-Barr (EBV), citomegalovírus (CMV), hepatites B e C, raspado da lesão para bacterioscopia, PCR para EBV, CMV e HSV, cultura de urina para pesquisa de CMV,

em casos inconclusivos, realizar *punch* para histopatologia ou PCR, e nos casos recidivantes descartar doença de Behçet com avaliação reumatológica e oftalmológica.

Outra manifestação cutânea pode se apresentar como lesões papulopustulosas que são observadas em locais habituais de acne: face, parte superior do tórax/dorso, membros superiores e membros inferiores, podendo não ser distinguidos da acne vulgar¹⁵ (p. 02), ¹⁶ (21).

O eritema nodoso se apresenta como nódulos vermelhos, dolorosos, e não ulcerativos, e são frequentemente localizados nos membros inferiores, podendo acometer 50% dos pacientes, e são observados em maior número em pacientes do sexo feminino.¹⁵ (p. 02)

Em 1990 foi publicado na *The Lancet* o resultado de uma pesquisa realizada com 914 pacientes em 12 centros de sete países, com sensibilidade de 92% e especificidade de 97%, o qual influenciou o estabelecimento dos cinco critérios diagnósticos estabelecidos pelo *International Study Group for Behçet's Disease* (ISGBD). O score baseado nesses critérios ainda é utilizado, mas é considerado rígido demais para diagnóstico precoce, tendo em vista não abranger outras manifestações sistêmicas da doença. Os critérios de inclusão para diagnóstico foram: ulcerações orais recorrentes, ulceração genital recorrente, lesões oftálmicas, lesões cutâneas e teste de patergia positivo.*

* Sobre o teste de patergia, Alibaz-Oner e Direskeneli (p. 6)¹⁵ esclarecem que:

A reação patérgica cutânea (RPC) é o único teste diagnóstico atualmente existente para TB. É uma resposta hiperinflamatória inespecífica ao dano tecidual induzido por agulha estéril, descrita pela primeira vez por Blobner e Jensen. Apesar da falta de consenso sobre a metodologia do teste de patergia, no total, são realizadas 4 a 6 picadas com agulha pontiaguda ou romba. Agulhas de calibre vinte são inseridas perpendicularmente ou obliquamente através da pele glabra de ambos os antebraços após limpeza com antisséptico. Fresko et al. mostraram que a limpeza cirúrgica da pele com desinfetantes reduz a taxa de positividade do teste de patergia na DB. Quando as agulhas 20 G e 26 G foram testadas em DB, foi adquirida maior taxa de positividade com agulhas 20G. A positividade da RPC é definida como a presença de pápula eritematosa ≥ 2 mm ou pústula após 24–48 horas. A positividade é afetada por muitos fatores, como o uso de agulhas afiadas ou rombas, número de picadas, sexo e atividade da doença. Também há grande variação geográfica. A taxa de positividade varia entre 7,7 e 84%. Enquanto os pacientes com DB apresentavam uma baixa taxa de positividade no Norte da Europa, os pacientes da Turquia, China e países do Médio Oriente apresentavam taxas de positividade mais elevadas. A RPC também pode ser positiva em outras doenças, como síndrome de Sweet, doença de Crohn, pioderma gangrenoso, haploinsuficiência A20 e algumas

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1.Ulcerações orais recorrentes (pelo menos três vezes no período de 12 meses) 2.Ulceração genital recorrente 3.Lesões oculares (uveíte anterior, uveíte posterior, células no vítreo ou vasculite retiniana) 4.Lesões cutâneas. (eritema nodoso, pseudofoliculite, lesões papulopustulares ou acneiformes) 5.Teste de patergia positivo |
|---|

Tabela 6: critérios diagnósticos do ISGBD de 1990.

Fonte: Baradelli e Silva¹⁷, p. 305.

A dificuldade diagnóstica baseada no modelo de 1990 consiste no fato de um paciente nem sempre apresentar todos os sinais e sintomas da doença, principalmente o envolvimento ocular, pois raramente as características clínicas vão ter se apresentado no mesmo momento. Por isso, começou-se a elaborar um modelo no qual a doença poderia ser considerada completa, ou incompleta.²¹

Em 2004, um grupo de estudiosos japoneses publicou uma revisão de critérios diagnósticos. Foram adicionadas manifestações clínicas, que foram divididas em dois grupos: critérios principais e adicionais. Os pacientes que apresentassem quatro sintomas principais foram diagnosticados como TB completa, enquanto os pacientes que apresentassem três sintomas principais, ou dois sintomas principais e dois sintomas adicionais, ou ainda, com lesões oculares típicas somado a um sintoma principal ou ainda, que apresentassem lesões oculares típicas com dois sintomas adicionais seriam diagnosticados como DB incompleta: conforme esquematização abaixo:¹⁴

outras. Embora a RPC seja bastante específica para TB, a sensibilidade diminuiu nas últimas décadas, possivelmente devido a punções menos traumáticas e à alteração da flora microbiana da pele.

Principais sintomas
<p>Úlceras aftosas recorrentes na mucosa oral</p> <p>Lesões cutâneas</p> <ol style="list-style-type: none"> Lesão cutânea com eritema nodoso Tromboflebite subcutânea Pápulas foliculares, pápulas acneiformes cf.) Hipersensibilidade cutânea <p>Lesões oculares</p> <ol style="list-style-type: none"> Iridociclite Uveíte posterior (retinocoroidite) Se os pacientes apresentarem os seguintes sintomas oculares após (a) e (b), diagnosticar como lesões DB de acordo com (a) e (b) c. <ul style="list-style-type: none"> Adesão posterior da íris, pigmentação do cristalino, atrofia retinocoroidiana, atrofia do nervo óptico, catarata complicada, secundária c. glaucoma, vazamento do bulbo ocular <p>Úlcera genital</p>
Sintomas adicionais
<p>Artrite sem deformidade ou esclerose</p> <p>Epididimite</p> <p>Lesão gastrointestinal representada por ulceração ileocecal</p> <p>Lesões vasculares</p> <p>Lesões do sistema nervoso central, moderadas ou graves</p>
Critérios para diagnóstico de tipos de doenças
<p><i>Tipo completo:</i></p> <p>Os quatro sintomas principais apareceram durante o curso clínico</p> <p><i>Tipos incompletos:</i></p> <p>Três dos quatro sintomas principais, ou dois sintomas principais e dois sintomas adicionais, apareceram durante o curso clínico</p> <p>Lesão ocular típica e outro sintoma principal, ou dois sintomas adicionais apareceram durante o curso clínico</p> <p><i>suspeita de TB:</i></p> <p>Embora alguns sintomas principais apareçam, o caso não preenche os critérios para o tipo incompleto O</p> <p>sintoma adicional típico é recorrente ou torna-se mais grave</p> <p><i>Lesões especiais:</i></p> <p>Lesões gastrointestinais — presença de dor abdominal e sangue oculto deve ser confirmada</p> <p>Lesões vasculares — vasculite da aorta, artéria, veias grandes ou pequenas veias devem ser diagnosticadas diferencialmente</p> <p>Lesões neuronais — presença de cefaleia, parestesia, lesões do cérebro e da medula espinhal, sintomas mentais e outros sintomas devem ser confirmados</p>

Tabela 7: Critérios diagnósticos do Comitê de Pesquisa de Doença de Behçet do Japão de 2004.
 Fonte: Alibaz-Oner e Direskeneli¹⁴, p.5

Essa categorização não foi amplamente aceita. Entretanto, a categoria de DB incompleta foi positiva, pois contribuiu com o diagnóstico precoce de pacientes com manifestações limitadas da doença e possivelmente evitou o atraso no tratamento. Além disso, chamou a atenção para sintomas adicionais, enquadrados como lesões especiais, que devem chamar a atenção para um possível diagnóstico da doença: dor abdominal com presença de sangue oculto, vasculite de aorta, cefaleia, parestesia, lesões cerebrais e de medula espinhal, psicopatologias¹⁴.

Manifestation	Prevalence (%)	Time after disease onset	Prognosis	Comments
Oral ulcers	47-86	-	Favorable	Appear in all patients during their clinical course
Genital ulcers	57-93	-	Favorable	Lesions of the scrotum will leave a scar
Ocular	30-70	2-3 years	Poor	More frequent in males, high morbidity
Skin	38-99	-	Favorable	Erythema nodosum more frequent in females
Joints	45-60	-	Favorable	Non-erosive, non-deforming
Cardiovascular	7-49	3-16 years	Poor	More frequent in males, high morbidity and mortality
Neurological	5-10	5 years	Poor	More frequent in males, long-term morbidity and mortality
Gastrointestinal	3-26	-	Poor	More frequent in Japan, ileocecal region

Tabela 8: Principais manifestações da Doença de Behçet e tempo de aparecimento dos sintomas após início da doença.

Fonte: Zeidan et al.¹⁶

Com base nos estudos desenvolvidos em 2004 pelo pesquisador F. Davatchi no âmbito do *International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease* (ITR-ICBD) os critérios de 1990 foram revisados e foram realizadas propostas de atualizações dos scores em 2006 e 2010.

A partir desses novos critérios, o diagnóstico é realizado de acordo com a estratificação dos sintomas atribuídos à síndrome de Adamantiades-Behçet, estabelecendo-se um *score*. De acordo com a pontuação obtida, o paciente pode ser diagnosticado clinicamente como sendo ou não portador da doença.

O critério de 2006 incluiu as lesões vasculares nos parâmetros de *score*. Foram atribuídos dois pontos para úlceras genitais e dois pontos para lesões oculares. Úlceras orais, manifestações cutâneas, lesões vasculares e teste de patergia somam um ponto cada. É diagnosticado com doença de Adamantiades-Behçet o paciente que alcança um somatório ≥ 3 pontos.

Critérios de diagnósticos	Pontos
Úlceras orais	1
Manifestações cutâneas	1
Lesões vasculares (tromboses arterial e venosa, aneurisma)	1
Teste de patergia	1
Úlceras genitais	2
Lesões oculares	2
Doença de Behçet	3 ou mais pontos

Tabela 9: Critérios diagnósticos/classificação da Doença de Behçet do ICBD de 2006.

Fonte: Baradelli e Silva¹⁷, p. 308.

A atualização de 2010 incorporou as lesões com manifestações do sistema nervoso central (SNC) nos parâmetros de *score* e atribuiu a elas um ponto, além da atribuição de dois pontos para aftose oral recorrente (aftose oral recebia 1 ponto em 2006). Desta forma, úlceras genitais, aftose oral e lesões oculares recebem dois pontos cada. Manifestações cutâneas, lesões vasculares, manifestações neurológicas e teste de patergia somam um ponto cada. É diagnosticado com a síndrome o paciente que alcança um somatório ≥ 4 pontos.

ICBD (2006)	ICBD (2010)
2 pontos	
Aftose genital	Aftose oral recorrente
Manifestações oculares	Aftose genital
	Manifestações oculares
1 ponto	
Aftose oral recorrente	Manifestações do sistema nervoso central
Lesões cutâneas	Lesões cutâneas
Teste da patergia positivo	Teste da patergia positivo
Manifestações vasculares	Manifestações vasculares
Diagnóstico	
≥ 3 pontos	≥ 4 pontos

Tabela 10: Comparação entre os scores do critério do ITR-ICBD de 2006 e 2010.
Fonte: Adaptado de Santos²¹, p. 11.

Uma Equipe Internacional para a Revisão dos Critérios Internacionais para DB se reuniu com a intenção de realizar um trabalho de revisão dos critérios diagnósticos até então adotados, e foi realizado um estudo prospectivo, internacional e multicêntrico com a finalidade de buscar maior precisão diagnóstica. Ao todo, participaram desse time de trabalho cientistas de 32 países, que juntaram-se sob a organização da ITR-ICBD, tendo envolvido estudo colaborativo de 27 países (Áustria, Azerbaijão, China, Egito, França, Alemanha, Grécia, Índia, Irão, Iraque, Israel, Itália, Japão, Jordânia, Líbia, Marrocos, Paquistão, Portugal, Rússia, Arábia Saudita, Singapura, Espanha, Taiwan, Tailândia, Tunísia, Turquia e EUA), que

forneceram os dados sobre pacientes que foram divididos entre pacientes com diagnóstico de síndrome de Adamantiades-Behçet (2.556 pacientes) e grupo controle com doenças que mimetizam DB ou apresentam um critério para a doença (1.163 pacientes), no período entre 1º de janeiro de 2005 e 1º de junho de 2006.²² (p. 340-341)

O objetivo do trabalho do ITR-ICBD consistiu em desenvolver novos critérios internacionais para a síndrome baseados em dados de treinamento de acordo com os critérios existentes e a testagem de novos métodos quanto ao seu desempenho no conjunto de validação.

De acordo com Davachi et al²³:

No conjunto de treinamento, foram avaliadas 93,9% de sensibilidade e 92,1% de especificidade, em comparação com 81,2% de sensibilidade e 95,9% de especificidade para os critérios ISG. No conjunto de validação, o ICBD demonstrou uma estimativa imparcial de sensibilidade de 94,8% (IC 95%: 93,4–95,9%), consideravelmente superior à dos critérios ISG (85,0%). A especificidade (90,5%, IC 95%: 87,9–92,8%) foi inferior à dos critérios ISG (96,0%), mas ainda assim razoavelmente elevada. Para países com pelo menos 90% de casos e controles submetidos a um teste de patergia, adicionar 1 ponto para o teste de patergia aumentou a estimativa de sensibilidade de 95,5% para 98,5%, ao mesmo tempo que reduziu ligeiramente a especificidade de 92,1% para 91,6%. Os novos critérios propostos derivados de dados multinacionais apresentam uma sensibilidade muito melhorada em relação aos critérios do ISG, mantendo ao mesmo tempo uma especificidade razoável. Os critérios do Grupo Internacional de Estudos (ISG) para DB foram desenvolvidos como uma colaboração de cientistas de sete países para chegar a um acordo internacional sobre um conjunto de critérios de diagnóstico. No entanto, quando posteriormente avaliado em países individuais, constatou-se repetidamente que tinha baixa sensibilidade em relação a outros critérios que foram propostos. Os critérios do ISG também não permitiram variações nos sintomas de DB, uma vez que lesões oculares foi considerada uma manifestação obrigatória para o diagnóstico de DB.²² (p.340)

Os autores acrescentam ainda que:

Com o conjunto de dados de treinamento, este esquema exibiu uma sensibilidade estimada de 93,9% e uma especificidade de 92,1%. [...] A ICBD demonstrou uma sensibilidade estimada de 94,8% (IC 95%: 93,4–95,9%), consideravelmente superior à dos critérios originais do

ISG (85,0%); a especificidade foi inferior à dos critérios originais em 90,5% (IC 95%: 87,9–92,8%) em comparação com 96,0%, mas ainda assim aceitavelmente alta.²² (p.343)

Embora concorde em partes com a proposta desenvolvida pelo ITR-ICDB de 2014, Alibaz-Oner e Direskeneli¹⁵ consideram que:

No entanto, os critérios da ICBD, que parecem mais sensíveis, especialmente no início da doença, podem causar sobrediagnóstico e pacientes com características espondiloartropáticas podem ser erroneamente rotulados como DB¹⁵ (p. 4). [Tradução nossa]

Desta forma, assim como o critério de 2010, o critério de 2014 baseia-se no *score* das manifestações da doença para diagnóstico clínico: lesões oculares (uveíte anterior, uveíte posterior ou vasculite retiniana), aftose oral e aftose genital recebem dois pontos cada no *score*, enquanto lesões cutâneas (pseudofoliculite, aftose cutânea, eritema nodoso), envolvimento do sistema nervoso central e manifestações vasculares (trombose arterial, trombose de grandes veias, flebite ou flebite superficial) recebem um ponto cada. O teste de patergia, quando utilizado, recebeu 1 ponto. Um paciente com pontuação de ≥ 4 pontos é classificado como tendo TB. Nesse esquema o teste de patergia passa a ser opcional*, mas em caso de positividade, recebe um ponto no *score*.

Sinal/sintoma	Pontos
Lesões oculares	2
Aftose genital	2
Aftose oral	2
Lesões de pele	1
Manifestações neurológicas	1
Manifestações vasculares	1
Teste de patergia positivo*	1*

* O teste de patergia é opcional e o sistema de pontuação primário não inclui o teste de patergia. No entanto, quando o teste de patergia é realizado, um ponto extra pode ser atribuído a um resultado positivo.

Tabela 11: Critério internacional do ITR-ICBD de 2014.

* Alguns pesquisadores consideram que a baixa positividade do teste de patergia pode estar relacionada à falta de padronização dos testes, tendo em vista que punções menos traumáticas, alteração microbiota da pele, além do uso de determinados calibres de agulhas que podem interferir no resultado do teste, fazendo com que ocorra limitação do conjunto de critérios do ISG.

Fonte: Davatchi et al²², p. 344.

De maneira geral, alguns pesquisadores consideraram o modelo diagnóstico proposto em 1990 pela ISGB muito rígido, tendo em vista a multiplicidade de sintomas e sistemas que podem ser afetados pela doença. Por outro lado, devido à característica de exacerbação e remissão da doença, do intervalo significativo que pode estar presente no surgimento dos diferentes sintomas, e dada distribuição geográfica da doença, estudiosos tem se esforçado para desenvolver sistemas de investigação da doença que visem o diagnóstico de forma precoce. A tabela a seguir realiza a síntese das alterações que ocorreram ao longo do século XX e XXI para reconhecimento da síndrome:

EVOLUÇÃO HISTÓRICA DOS CRITÉRIOS PARA SÍNDROME DE ADAMANTIADAS-BEHÇET			
RESPONSÁVEL (EIS)	ANO	CRITÉRIOS	SCORE
BENEDICT ADAMANTIADAS	1930	<ul style="list-style-type: none"> • ÚLCERAS GENITAIS • ARTRITE • INFLAMAÇÕES OCULARES • TROMBOFLEBITE (ACRESCENTADO POSTERIORMENTE) 	
HULÜSI BEHÇET	1941	<ul style="list-style-type: none"> • ÚLCERAS ORAIS • ÚLCERAS GENITAIS • INFLAMAÇÃO OCULAR 	
ISGBD	1990	<ul style="list-style-type: none"> • ÚLCERAS ORAIS RECORRENTES (MÍN. 3X / 12 MESES) • ÚLCERA GENITAL RECORRENTE • LESÕES OCULARES • LESÕES CUTÂNEAS • TESTE DE PATERGIA POSITIVO 	
COMITÊ DE PESQUISA DE DOENÇA DE BEHÇET DO JAPÃO	2004	<p>SINTOMAS MAIORES</p> <ul style="list-style-type: none"> • LESÕES CUTÂNEAS (ERITEMA NODOSO, TROMBOFLEBITE SUBCUTÂNEA, PÁPULAS FOLICULARES/ACNEIFORMES) • LESÕES OCULARES (IRIDOCICLITE, UVEÍTE POSTERIOR, SINÉQUIA POSTERIOR DA ÍRIS, PIGMENTAÇÃO DO CRISTALINO, ATROFIA DO NERVO ÓPTICO/RETINOCOROIDIANA, CATARATA COMPLICADA, GLAUCOMA, VAZAMENTO DO BULBO OCULAR • ÚLCERA GENITAL <p>SINTOMAS ADICIONAIS</p> <ul style="list-style-type: none"> • ARTRITE NÃO DEFORMANTE/ESCLEROSANTE • EPIDIDIMITE • TGI COM ÚLCERAÇÃO ILEOCECAL • LESÃO VASCULAR • LESÕES DO SNC MODERADAS/GRAVE 	<p>TIPO COMPLETO → PRESENÇA DOS QUATRO PRINCIPAIS SINTOMAS</p> <p>TIPO INCOMPLETO → TRÊS DOS QUATRO SINTOMAS PRINCIPAIS OU; → DOIS SINTOMAS PRINCIPAIS + DOIS SINTOMAS ADICIONAIS OU; → LESÃO OCULAR TÍPICA + SINTOMA PRINCIPAL OU DOIS SINTOMAS ADICIONAIS QUE APARECEREM NO CURSO CLÍNICO.</p> <p>CASOS SUSPEITOS → LESÃO PRINCIPAL SEM OUTROS CRITÉRIO OU; → SINTOMA ADICIONAL TÍPICO RECORRENTE/GRAVE</p>
ITR-ICBD	2006	<ul style="list-style-type: none"> • ÚLCERAS ORAIS = 1 PONTO • MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS = 1 PONTO • LESÕES VASCULARES (TROMBOSE ARTERIAL/VENOSA, ANEURISMA) = 1 PONTO • TESTE DE PATERGIA = 1 PONTO • ÚLCERAS GENITAIS = 2 PONTOS • LESÕES OCULARES = 2 PONTOS 	DIAGNÓSTICO PARA SÍNDROME QUANDO HÁ SOMA DE ≥3 PONTOS.
ITR-ICBD	2010	<ul style="list-style-type: none"> • ÚLCERAS GENITAIS = 2 PONTOS • LESÕES OCULARES = 2 PONTOS • ÚLCERAS ORAIS RECORRENTES = 2 PONTOS • MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS = 1 PONTO • LESÕES VASCULARES (TROMBOSE ARTERIAL/VENOSA, ANEURISMA) = 1 PONTO • TESTE DE PATERGIA = 1 PONTO • MANIFESTAÇÕES DO SNC = 1 PONTO 	DIAGNÓSTICO PARA SÍNDROME QUANDO HÁ SOMA DE ≥4 PONTOS OU MAIS.
ITR-ICBD	2014	<ul style="list-style-type: none"> • ÚLCERAS GENITAIS = 2 PONTOS • LESÕES OCULARES = 2 PONTOS • ÚLCERAS ORAIS RECORRENTES = 2 PONTOS • MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS = 1 PONTO • LESÕES VASCULARES (TROMBOSE ARTERIAL/VENOSA, ANEURISMA) = 1 PONTO • MANIFESTAÇÕES DO SNC = 1 PONTO • TESTE DE PATERGIA = 1 PONTO* 	PONTUAÇÃO ≥4 FECHA DIAGNÓSTICO DA DOENÇA. TESTE DE PATERGIA PASSA A SER OPCIONAL, MAS EM CASO DE POSITIVIDADE, RECEBE UM PONTO NO SCORE.

Tabela 12: Evolução histórica dos critérios diagnósticos da síndrome de Adamantiades-Behçet.
Fonte: NEVES²³, p. 37, adaptado de Davachi et al.

Ao nível imunológico, é reconhecida como uma síndrome marcada pela presença de imunocomplexos, dano endotelial, reação patérgica e segundo pesquisas, pessoas com a presença do alelo HLA-B51 podem ser mais suscetíveis à doença.^{15, 16} Entretanto, Alibaz-Oner e Direskeneli¹⁵ salientam que: o HLA-B51 tem baixo valor diagnóstico para uso na prática diária devido à sua alta frequência na população em geral nos países com alta prevalência de DB. Os estudos de associação genômica mostraram associações com interleucina (IL) -10 e IL23R-IL12RB2 *loci*, ERAP-1, CCR1-CCR3, KLRC4 e STAT4.¹⁵ (p.04)

Bulur e Onder²⁴ referem a presença de estomatite aftosa recorrente (EAR), como doença ulcerativa intraoral idiopática que se desenvolve em um indivíduo saudável, que pode ser encontrada de duas formas: aftose simples e aftose complexa, sendo a aftose (oral ou genital) complexa encontradas em pacientes que apresentam três ou mais aftas orais quase constantemente presentes. Na ausência de diagnóstico de síndrome de Adamantiades-Behçet, esses casos podem ser considerados também no diagnóstico diferencial da doença, tendo em vista que as úlceras genitais/orais são frequentemente as primeiras manifestações da doença: estomatite aftosa recorrente estão presentes em 86% a 100% dos pacientes com DB e geralmente são o achado clínico inicial, sendo o sintoma mais comum na faixa etária infanto-juvenil.

Bulur e Onder²⁴, assim como Van der Howen, van Hagen e van Laar²⁵ caracterizam a síndrome como uma doença autoinflamatória, cujas principais características são ulcerações mucocutâneas, desencadeada por fatores genéticos, que necessita de gatilho externo - agente infeccioso como estreptococos^{25, 26} (*S. sanguis*²⁶ – devido à alta homologia com proteínas humanas, proteínas de choque térmico (HSP)), microbioma (oral e intestinal) desequilibrado ou mimetismo molecular: mimetismo entre antígenos bacterianos e peptídeos humanos – para a ativação imunológica, favorecendo o aumento da produção de mediadores pró-inflamatórios da imunidade inata (TLR, neutrófilos, células NK ou linfócitos T $\gamma\delta$) resultando sintomas inflamatórios, e favorecendo a patogênese da síndrome, ou seja, uma doença epigenética. Lecese e Alpsoy²⁷ descrevem em seu artigo a maioria das informações citadas pelos autores anteriormente mencionados, entretanto, discordam na classificação da doença como autoimune, autoinflamatórias ou como espondiloartropatias, por considerar como uma abordagem simplificada da síndrome.²⁷ (p. 02-04).

Ainda de acordo com Van der Howen, van Hagen e van Laar²⁵, além da hiperexpressão da resposta inflamatória, evidencia-se desregulação do sistema imunológico adaptativo, com alteração do equilíbrio das respostas Th1/Th2, expansão de células Th17 e provável diminuição nas células T reguladoras, resultando em um excedente de citocinas pró-inflamatórias.²⁵ (p. 06)

O envolvimento do gene HLAB-51 foi descoberto em 1982, e mais recentemente, tem se investigado a associação do gene ERAP1, responsável pela expressão de MHC classe I, HLA-B27 e o envolvimento dos alelos IL-10 rs1800871, rs1518111 (diminuição de IL-10, citocina anti-inflamatória), rs1800872, rs1554286 e rs1800896 (maior frequência em pacientes egípcios) da IL-10, além de polimorfismos em TNF- α , IL-2, IL23R-IL12RB2.²⁵ (p. 01-02)

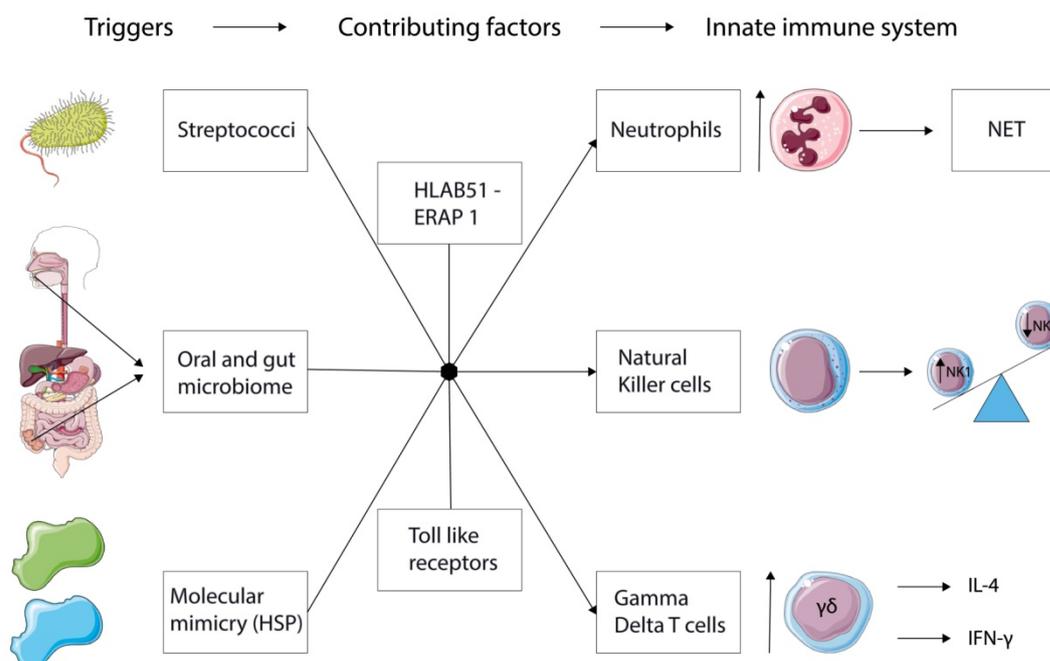


Figura 5: Resumo da teoria da patogênese da DB com foco no sistema imunológico inato. Possíveis gatilhos, como estreptococos, microbioma oral e intestinal ou mimetismo molecular (como proteínas de choque térmico) ativam o sistema imunológico inato. A expressão e atividade aumentadas dos TLRs e a possível apresentação perturbada do antígeno devido a polimorfismos na molécula MCH-I e ERAP-1 contribuem com fatores pró-inflamatórios. Os neutrófilos são ativados, liberando armadilhas extracelulares de neutrófilos. As células NK são direcionadas para subconjuntos NK-1 pró-inflamatórios e há um aumento nas células T gama-delta, produzindo IL-4 e IFN- γ .²⁵ (p. 05) [Tradução nossa].

De maneira geral, a hipótese é de que há uma desregulação do sistema imune adaptativo, com aumento exacerbado de produção de citocinas pró-inflamatórias, com alteração no equilíbrio da interação entre Th1-Th2, com associação de IFN- γ , TNF- α e IL-6 e IL-12 relacionadas a Th1 e IL-4, IL-10 e Th2, assim como aumento de Th-17 (responsável pelo recrutamento de neutrófilos e alteração na homeostase) e CD4+, diminuição do número de T-regs e números elevados de células B ativadas.

Várias pesquisas relacionam a ação de células T e monócitos na patogênese da síndrome de Adamantiades-Behçet, principalmente quando há estimulação do sistema imune por proteínas de choque térmico (produzidas em resposta ao stress oxidativo) e antígeno estreptocócico.

Estudiosos investigaram uma possível associação entre o gatilho para desenvolvimento da síndrome e alguns micro-organismos como bactérias do gênero *Borrelia burgdorferi* e/ou *Helicobacter pylori*, e vírus como citomegalovírus, vírus EBV, parvovírus B19, vírus varicela zoster, HSV e vírus da hepatite, entretanto os resultados foram caracterizados por baixo nível de evidências.

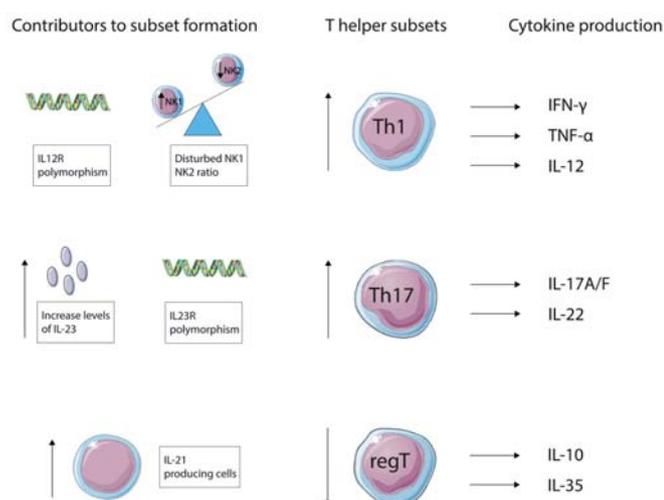


Figura 6: Resumo da teoria da patogênese da DB com foco no sistema imunológico adaptativo. As células Th1 são aumentadas e ativadas pelo subconjunto NK-1 aumentado, possivelmente também influenciado pelo polimorfismo da IL-12R. As células Th1 produzem os pró-inflamatórios IFN- γ , TNF- α e IL-12. A expansão das células Th17 é causada pelo aumento dos níveis de IL-23, possivelmente influenciado também pelo polimorfismo da IL-23R. As células Th17 produzem citosinas pró-inflamatórias como IL-17A e IL-17F e IL-22. Há uma diminuição nas células T reguladoras que causa uma diminuição nas citosinas anti-inflamatórias IL-10 e IL-35. A diminuição das células T reguladoras é o efeito das células produtoras de IL-21.²⁵ (p. 06) [Tradução nossa].

Não existe tratamento específico para a síndrome de Adamantiades-Behçet, sendo a maioria dos casos tratados com base na sintomatologia da doença. A FEBRASGO¹⁹ orienta tratamento sintomático e das infecções associadas além de medidas de proteção das ulcerações:

Tratamento:

O tratamento visa aliviar os sintomas locais e tratar a infecção associada.

- Tratamento específico para agentes identificados.
- Anestésicos tópicos (xylocaina spray ou gel) cobrindo a área com filme plástico por 20 a 30 minutos.
- Após banho, aplicação de pomada contendo óxido de zinco para formar uma barreira protetora. Para remover, utilizar algodão embebido em óleo suave.
- Se infecção associada, proceder a antibioticoterapia.
- Analgésicos e antiinflamatórios e, em casos específicos, corticoterapia local.

Figura 7: recomendações de tratamento para úlceras genitais.

Fonte: FEBRASGO¹⁹.

Além do alívio dos sintomas, outra meta terapêutica é resolver a inflamação, com o uso de anti-inflamatórios e imunossupressores, limitar os possíveis danos teciduais, reduzir a frequência e a gravidade das recorrências e principalmente, evitar as complicações potencialmente fatais. Desta forma, a prescrição medicamentosa pode variar de acordo com as combinações de sintomas clínicos assim como a gravidade do envolvimento de órgãos, sendo considerada como prioridade para o tratamento as manifestações oculares, gastrointestinais, do SNC e cardiovasculares. Quando as manifestações se tornam refratárias às medicações, é utilizada uma combinação de corticoterapia, imunossupressores químicos/anticorpos monoclonais.²⁶ (p. 8) A tabela abaixo ilustra os fármacos de acordo com a classe farmacológica, mecanismo de ação e indicação de acordo com o órgão acometido pela doença:

Terapias características para a doença de Behçet

Tratamento	Foco característico da manifestação clínica	Mecanismos de ação imunossupressora
Apremilaste	Mucocutâneo	Inibidor da fosfodiesterase-4
Fator de Necrose Antitumoral- α	Ocular Neurológico Cardiovascular Gastrointestinal	Neutralizar a atividade biológica do TNF- α
Azatioprina	Articular Ocular Cardiovascular Mucocutâneo	Inibir a síntese de DNA e RNA e a proliferação de linfócitos T e B
Inibidores de calcineurina	Refratário	Inibir a ativação e recrutamento de linfócitos T
Colchicina	Articular Mucocutâneo Ocular Neurológico Cardiovascular Gastrointestinal	Inibir a função dos neutrófilos
Corticosteróides	Articular Mucocutâneo Ocular Neurológico Cardiovascular Gastrointestinal	Inibir a função dos neutrófilos Atividade imunossupressora geral
Ciclosporina A (agentes alquilantes)	Ocular Neurológico	Inibir a função dos linfócitos
Dapsona	Mucocutâneo	Agente antibacteriano
Interferon- α	Ocular Neurológico Cardiovascular Gastrointestinal	Atividade antiviral
Metotrexato	Articular Ocular Neurológica Mucocutânea	Inibir a síntese de DNA, RNA e timidilatos
Pentoxifilina	Mucocutâneo	Inibir a síntese de citocinas
Sulfassalazina	Articular Gastrointestinal	Atividade imunossupressora geral
Talidomida	Gastrointestinal Mucocutâneo	Atividade imunomoduladora não identificada

Tabela 13: Terapias características para a Doença de Adamantiades Behçet.
 Fonte: Zeidan²⁶, p. 04.

A EULAR (apud Zeidan²⁶, p. 09) recomenda ainda que pacientes portadores de DB com doença inflamatória ocular que afete o segmento posterior deve incluir no regime terapêutico azatioprina associada a corticosteroides sistêmicos. No caso de oftalmopatia grave, definida como >2 linhas de queda na acuidade visual em uma escala 10/10 e/ou doença retiniana (vasculite retiniana / envolvimento macular), deve-se prescrever ciclosporina A ou infliximabe em combinação com azatioprina e corticosteroides. Alternativamente pode-se lançar mão de IFN- α com ou sem corticosteroides associados.

Na ocorrência de trombose venosa profunda aguda são recomendados agentes imunossupressores como corticosteroides, azatioprina, ciclofosfamida ou ciclosporina A. E para o manejo de aneurismas arteriais pulmonares e periféricos, são recomendados ciclofosfamida e corticosteroides. Ainda não há evidências que apoiem a anticoagulação baseada em antiplaquetários ou antifibrinolíticos para profilaxia ou tratamento de trombose.

Não há recomendação específica para tratamento das manifestações do TGI, entretanto, está indicada a profilaxia pré-operatória com sulfasalazina, corticosteróides, azatioprina, antagonistas do TNF- α e talidomida (não usar em mulheres com idade fértil, pois é teratogênico), exceto em emergências.

A recomendação para tratamento da artrite e eritema nodoso é o uso da colchicina (em doses baixas).

Manifestações parenquimatosas do SNC tem indicação de corticosteróides, IFN- α , azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato e antagonistas do TNF- α , em caso de trombose do seio dural são recomendados corticosteroides. A ciclosporina A é contraindicada em pacientes com DB com envolvimento do sistema nervoso central, exceto quando o uso é indispensável para inflamação intraocular.

Lesões mucocutâneas podem ser tratadas com corticosteroide tópico, e em caso de resistência, utilizar antagonistas de azatioprina, IFN- α e TNF- α .

4. DISCUSSÃO

Como dito anteriormente, a síndrome de Adamantiades-Behçet é considerada uma doença rara, para a qual não há exames complementares que sirvam para diagnóstico da enfermidade.

Tendo em vista seu caráter de manifestação-remissão, além de, o conjunto de sintomas não aparecerem ao mesmo tempo, o diagnóstico da doença pode ser muito difícil de ser realizado, podendo um paciente permanecer por anos a fio sem diagnóstico, sem conhecimento sobre a sua doença e sem tratamento adequado.

Durante esse tempo, uma pessoa que passa por esse tipo de problema de saúde, pode enfrentar diversos outros transtornos para além da doença física: problemas de ordem emocional como inseguranças e medo relacionados à doença – ao desconhecido –, problemas nos relacionamentos conjugais como desconfianças mútuas sobre traições, medo de infectar o/a parceiro/a com alguma doença obscura, além de problemas na vida social, como no trabalho e estudos, nos quais a pessoa muitas vezes não consegue deambular, nem sentar, e com isso precisa faltar aos seus compromissos, e por ser um problema tão íntimo, é constrangedor falar sobre uma possível causa de absentismo no trabalho, por exemplo.

Desta forma, é importante pensar no impacto da doença, e buscar alternativas que aliviem não apenas o sofrimento físico, mas também as circunstâncias do adoecimento, quais fatores físicos, emocionais ou ambientais podem estar relacionados ao estado de manifestação dos sintomas, e quais medidas podem ser tomadas com o objetivo de proporcionar uma melhor qualidade de vida às pessoas que convivem com a síndrome de Adamantiades-Behçet.

No artigo *The Patients' Beliefs Regarding the Role of Food, Mucosal Trauma, Menstruation, and Psychological Stress in the Recurrence of Behçet's Disease Symptoms*²⁸ os autores abordam sobre a influência do stress emocional e a relação de gatilho para manifestação da doença (tabela 14). Haynal e Pasini²⁹ esclarecem que:

A experiência emocional estabelece vínculo entre os fenômenos psíquicos e somáticos, mesmo no caso de emoções abortadas ou frustradas que se exprimem apenas pela modificação de alguns parâmetros corporais, sem que a emoção atinja a consciência.²⁹ (p. 09)

Distribuição de frequência de seis domínios do estresse psicológico como desencadeadores das manifestações da doença de Behçet.

	Gatilho para úlceras aftosas orais	Gatilho para úlceras genitais	Gatilho para lesões de pele	Gatilho para inflamação ocular	Gatilho para inflamação das articulações
Tensão nervosa	50 (83,3%)	3 (5%)	4 (6,7%)	2 (3,33%)	2 (3,33%)
Argumento irritante	27 (45%)	1 (1,67%)	2 (3,33%)	0	0
Eventos dolorosos da vida	23 (38,3%)	0	3 (5%)	0	1 (1,67%)
Apreensão sobre o futuro	23 (38,3%)	1 (1,67%)	1 (1,67%)	0	0
Privação de sono	20 (33,3%)	0	3 (5%)	1 (1,67%)	0
Falar em público	4 (6,7%)	0	0	0	0

Tabela 14: Stress como gatilho

Fonte: Shenavandeh, Asis, Eftekhari, Aflaki, Abdollahifard, Abnavi, Ahmadi.²⁸ [Tradução nossa]

Num primeiro momento, pode parecer difícil relacionar um sentimento ao surgimento de um sinal ou sintoma físico; entretanto, Haynal e Pasini²⁹ exemplificam as alterações orgânicas que podem ocorrer quando determinadas emoções se manifestam:

Os afetos (emoções) são acompanhados de modificações somáticas, por exemplo, de oscilações da tensão arterial ou da secreção do suco gástrico e da motilidade gástrica [...] A importância sempre crescente da linguagem na comunicação e no manejo interior das emoções caminha junto com uma separação da vida psíquico-afetiva com relação às funções fisiológicas, processo que foi denominado por Schur “dessomatização”. Em certas doenças com forte participação psíquica, parece que, em lugar da sequência angústia-regressão ao ponto de fixação-aparição do sintoma neurótico (sendo este um compromisso entre o desejo e a defesa), nos encontramos diante de uma regressão mais profunda, com ressomatização.²⁹ (p. 20)

Alexander e Selesnick³⁰ simplificam essa questão, referenciando que as emoções são parte comum da vida cotidiana, mas ao mesmo tempo, os sentimentos podem influenciar diretamente no modo de funcionamento dos diferentes órgãos e sistemas corporais. Sentimentos como medo, cólera, alegria, tristeza, repugnância, dentre outros, podem influenciar no disparo de diferentes mediadores químicos como catecolaminas que podem ativar sistemas de prazer ou áreas do sistema de luta-fuga.

Jung (2016)³¹ também chama a atenção para como problemas psíquicos podem se manifestar clinicamente na forma de sinais e sintomas físicos:

Um paciente, por exemplo, que enfrenta uma situação intolerável pode ter espasmos cada vez que tenta engolir: 'não consegue engolir' a situação. Em condições psicológicas análogas, outro paciente terá acesso de asma: ele 'não pode respirar a atmosfera de sua casa'. Um terceiro sofre de uma estranha paralisia nas pernas: não pode andar, isto é, 'não pode continuar assim'. Um quarto paciente, vomita o que come, 'não pode digerir' um determinado fato. Poderia citar inúmeros exemplos deste gênero, mas estas reações físicas são apenas uma das formas pelas quais se manifestam os problemas que nos afligem inconscientemente.³¹ (p. 26)

Segundo Perestrelo³²

A doença, portanto, não é algo que vem de fora e se superpõe ao homem, é sim um modo peculiar de a pessoa se expressar em circunstâncias adversas.

É, pois, como suas várias outras manifestações um modo de existir, ou melhor, de coexistir, já que, propriamente, o homem não existe, coexiste.

E como o ser humano não é um sistema fechado, todo o seu ser se comunica com o ambiente, com o mundo, e mesmo quando aparentemente não existe comunicação, isto já é uma forma de comunicação, com o silêncio, às vezes, é mais eloquente do que a palavra. (p. 43).

Dejours³³ esclarece-nos sobre a manifestação de sintomas físicos relacionados a sentimentos, sob a ótica da psicossomática, que tem como objeto de estudo os processos de somatização, deslocando o foco dos processos fisiológicos apenas do corpo, mas buscando compreender a influência do funcionamento mental

para tentar elucidar como os movimentos psíquicos podem estar relacionados ao aparecimento, evolução e crises das doenças físicas.

Ey, Bernard e Brisset³⁴ consideram que medicina psicossomática é a área do conhecimento que trata das neuroses orgânicas ou de afeições que estão relacionados ao campo da patologia geral, mas que também estão relacionados com aspectos da vida psíquica consciente ou inconsciente.

De acordo com os autores supracitados, a medicina psicossomática pode ser entendida a partir de três categorias essenciais: sob o viés filosófico, a medicina psicossomática não é uma parte da medicina, mas uma concepção sobre a Medicina, podendo considerar todas as doenças como psicossomáticas, e não relegando apenas aos transtornos relacionados ao psiquismo. Como conceito, pode ser aplicada também a todo sintoma ou síndrome funcional no qual o médico pode correlacionar a uma unidade patológica, uma expressão física e uma expressão psicológica manifestamente coordenada, descritos como sintomas físicos que expressam diretamente transtornos emocionais.³⁴ E por fim, está relacionada a fatores bio-psico-sociais, o modo como a pessoa se relaciona com o mundo e suas condições de vida:

Se trata de verdaderos hábitos patológicos de larga duración o cíclicos, verdaderas 'enfermidades' (tuberculosis, asma, hipertensión, etc.), que expressan um estilo particular de personalidad. Es este último grupo de hechos El que ha retenido especialmente La atención de los médicos psicomaticistas y el que forma las 'verdaderas' afecciones psicossomáticas.³⁴ (p. 903)

Haynal e Pasini²⁹ referem que a psicossomática poderia apresentar dois tipos de abordagem: uma com proposta de prática integrativa, na qual o médico desempenha o papel de espécie de detetive, cujo papel é investigação da doença através de diferentes ferramentas como exames clínicos, laboratoriais, observação da relação médico-paciente, expressões psíquicas do doente, informações colhidas com pessoas próximas e análise do ambiente. (p. 08)

A outra abordagem seria a medicina psicossomática como especialidade que abrangeria equipes multidisciplinares (Psicologias, Sociologia, Antropologia, dentre outras) com propósito investigativo no campo da psique-soma.²⁹

Outro aspecto importante relativo à síndrome de Adamantiades-Behçet é o fato de não existir um tratamento específico para a doença, sendo a terapêutica baseada na sintomatologia e imunossupressão, basicamente. Em certos casos, as medicações podem causar efeitos indesejáveis, ou ainda, servirem como gatilho para surgimento de outros transtornos, e essa questão quase não é abordada pelos artigos sobre a doença. São raras as literaturas em que as prescrições médicas se refiram ao apoio ou tratamento psicológico, por exemplo.

O artigo Alterações Psiquiátricas Após Corticoterapia em Paciente com Rara Manifestação Neurológica de Síndrome de Behçet e o Papel da Interconsulta Psiquiátrica³⁵ apresenta o caso clínico de uma paciente do sexo feminino, com 47 anos, com diagnóstico prévio de Síndrome de Adamantiades-Behçet, que cursou com manifestação do SNC de neuro-Behçet com apresentação pseudotumoral, cursando com sintomas neuropsiquiátricos, levando alterações de humor e comportamento: agitação psicomotora, agressividade, desinibição sexual, loquacidade, perda de memória, diminuição da necessidade de sono e alucinações visuais (hipnagógicas e liliputianas). No processo de manifestação da neuro-Behçet, a paciente necessitou ser hospitalizada, e durante esse período apresentou labilidade emocional, teve comportamento rude com a equipe, fazia anotações desconexas, apresentou disforia e hipersexualidade, sendo tratada com benzodiazepínicos.

Santos Júnior et al³⁵ chamam a atenção para temas importantes relacionados a questão: a associação entre uso de corticosteroides e distúrbios de comportamento, a importância da interconsulta psiquiátrica e a importância da interdisciplinaridade no tratamento da doença de Adamantiades-Behçet.

O uso de corticosteroides em altas doses (ou durante a retirada da medicação) pode desencadear sintomas neuropsiquiátricos que podem cursar com quadros de ansiedade, insônia, mania, depressão, confusão, alucinações, sintomas paranoides, psicoses, catatonia e *delirium*. No caso apresentado, a paciente era portadora de uma psicopatologia com etiologia de transtorno mental orgânico, cujo gatilho para surgimento das manifestações, foi o uso do corticosteroide para a síndrome de Adamantiades-Behçet. A terapêutica proposta para a paciente foi o uso de benzodiazepínicos, estabilizadores de humor e antipsicóticos.

Santos Júnior et al³⁵ consideram que:

A Interconsulta Psiquiátrica (IP) é uma disciplina que se propõe a estudar os fenômenos que ocorrem na relação entre a psiquiatria e todas as outras áreas dos conhecimentos do processo saúde-doença, bem como propõe condutas a seus problemas clínicos (prestação da assistência ao paciente) ou institucionais (demanda dos serviços). A IP ancora-se numa perspectiva biopsicossocial do adoecer e, desse modo, visa uma abordagem mais integral e eficaz dos portadores de transtornos mentais e comorbidades físicas. Nesse sentido, no atendimento das intercorrências médicas relativas a fenômenos mentais e comportamentais, um trabalho de cooperação interdisciplinar compreenderá um projeto terapêutico conjunto entre o profissional de saúde mental e colegas das demais áreas da saúde.³⁵ (p. 219)

O texto aborda ainda a questão da interdisciplinaridade e os benefícios da atuação conjunta e planejada entre a psiquiatria e outras especialidades médicas, tendo em vista otimizar o tratamento do paciente como um todo, além do desenvolvimento de estratégias e metas terapêuticas, podendo-se mitigar possíveis ações iatrogênicas.³⁵

No artigo Características Psicológicas e Força de Ego dos Pacientes com Uveíte de Behçet Comparados a Outras Uveítes³⁶, os autores relatam o resultado de um estudo que buscou verificar identificação dos traços de personalidade de portadores de Behçet em comparação a pacientes acometidos por uveítes de outras etiologias.

As questões norteadoras desse trabalho foram: a) situações de estresse funcionam como fator de desencadeamento de uveítes, b) pacientes com uveítes de Behçet apresentam um perfil de personalidade e uma força de ego diferente dos pacientes com outros tipos de uveítes, c) os pacientes com uveítes apresentam dificuldade na manifestação de emoções e afetos.

As pesquisas foram desenvolvidas com base na avaliação da personalidade através de duas entrevistas semidirigidas e realização de teste projetivo Desiderativo. Os aspectos pessoais abordaram perguntas referentes a infância, vida (escola, profissional, familiar, social, afetiva, sexual e religiosa), lazer, relação com a doença e fatores desencadeantes.

O resultado do estudo demonstrou não haver diferença na fragilidade do ego de portadores de uveíte, independente da etiologia. Com base nas respostas dos questionários, são pacientes que demonstram ansiedade, imaturidade emocional, e fragilidade egoica. Dentre os fatores desencadeantes da uveíte, foram relacionadas situações de perda, entretanto, os autores sinalizam que:³⁶

Não se pode estabelecer nenhuma relação causal entre a perda e o surgimento da uveíte, mas poder-se-ia sugerir que quando estes indivíduos se percebiam à mercê de si próprios, desorganizam-se de tal forma que criaram terreno propício para o surgimento de doenças orgânicas, que na realidade funcionam como defesas contra a angústia gerada pela perda.³⁶ (p. 103)

Os autores acrescentam ainda:

O primeiro dado que chamou a atenção nas entrevistas refere-se ao fato de eles, num momento inicial, descreverem a si próprios e a sua história de vida, de uma forma idealizada, como se inexistissem problemas, exceto a doença. Percebem a doença como o motivo para todas as inseguranças, dificuldades de relacionamento, de desenvolvimento pessoal e profissional. Não podem dar-se conta de que na realidade todas estas dificuldades fazem parte de seu modo de ser, que já existiam anteriormente à uveíte, e que esta apenas as agravou. Desta forma a doença física passa a ser o depositário de todos os conflitos emocionais.³⁶ (p. 103)

Sobre a problemática da perda e o envolvimento psicossomático, Haynal e Pasini²⁹ assinalam que:

Se examinarmos longitudinalmente o curso da vida, constataremos que a incidência das doenças de tipo neurótico e psicossomático aumenta nos momentos de mudanças. Isto se explica pelo fato de que toda mudança exterior recoloca em questão o equilíbrio adquirido e requer um ajustamento pessoal confrontando o indivíduo com a perda. (p. 09)

Baglan Yentür, Bilek e Koca (2022)³⁷ consideram que os sinais e sintomas relacionados à síndrome de Adamantiades-Behçet impactam negativamente na qualidade de vida dos doentes, causando disfunção física e afetando também a saúde psicossocial, sendo demonstrado em alguns estudos, que a fadiga, a

depressão e a ansiedade exercem impacto considerável na vida dos portadores de DB em relação a não portadores, afetando de forma negativa na satisfação e a qualidade de vida dos pacientes.

Sweeting e Arden-Close³⁸ consideram que o impacto psicológico da doença de Adamantiades-Behçet na intimidade e nos relacionamentos é um assunto inexplorado e desenvolveram um estudo para a investigação da questão. Foram selecionadas sete participantes para o estudo, que foi realizado através de entrevistas semiestruturadas e os dados foram analisados por meio da análise fenomenológica interpretativa.

As autoras consideram que as pacientes do sexo feminino de Behçet são vulneráveis ao desenvolvimento de problemas psicológicos e com a própria intimidade devido aos sintomas e falta de conhecimento sobre doença e os efeitos indesejados da medicação.

A vida sexual é atingida diretamente, tendo em vista os sintomas e manifestações da doença, sobretudo as manifestações genitais, dispareunia e exaustão (que pode influenciar no interesse e disposição para a atividade sexual). As dificuldades para estabelecimento de uma relação médico-paciente além da dificuldade para obtenção de apoio do parceiro são outras questões que impactam na vida de pacientes da DB.

O artigo tenta sensibilizar ainda a classe médica para a questão do reconhecimento de que os pacientes com doenças crônicas são seres integrais providos de sexualidade e que muitas vezes entram em conflito com a própria intimidade, não podendo ser considerados como seres assexuados ou que são desprovidos da libido.

O estudo de Sweeting e Arden-Close³⁸ chama a atenção para questões de foro íntimo/familiar que podem se apresentar como verdadeiro tormento psíquico na vida de pessoas que já sofrem como sintomas físicos da doença: “Em três casos, em que os participantes mantinham relacionamentos, diagnósticos errados levaram a acusações de infidelidade” (p. 258), ou ainda: “*Mas o médico acusa um de nós de trair o outro! Fiquei furioso porque se eu não estivesse naquele relacionamento*

seguro, o que isso poderia ter feito ao nosso relacionamento?” (p. 258) e outro ponto de convergência foi o fato da maioria dos pacientes que receberam diagnóstico incorreto de herpes genital, passaram por sofrimento emocional, e os levou a questionar a lealdade de seus parceiros.

Outro ponto relevante da pesquisa foi a sinalização da dor para além da dor local, vaginal, mas como a fadiga e as artralguas podem criar problemas de intimidade:

Seis participantes trabalhavam e/ou tinham responsabilidades de cuidado; encontrar energia para fazer sexo no final do dia era impossível. Para uma participante, as úlceras corroeram as terminações nervosas e, como resultado, não experimentou os mesmos níveis de excitação de antes.³⁸ (p. 263) [Tradução nossa]

Por fim, muitos artigos tratam do viés entre a doença e bem estar físico, tendo se dedicado à pesquisas relativas à qualidade de vida relacionados a fatores como sono, prática de atividade física, desenvolvimento de depressão e ansiedade, sobretudo no período de isolamento social durante a pandemia de covid-19.

A sugestão desse trabalho é de que sejam desenvolvidos mais estudos relacionados a aspectos subjetivos da síndrome de Adamantiades-Behçet como sexualidade, prazer, bem-estar, circunstâncias e possíveis gatilhos para exacerbação da doença, além de incluir a referenciação de profissionais da saúde mental para acompanhamento do portador da doença independente da associação de sintomas neuropsiquiátricos da doença.

5. REFERÊNCIAS

- 1 FREUD S. Sobre o narcisismo. ed. Stand. Brasileira das Obras Psicológicas Completas, V. XIV. Rio de Janeiro: Imago; 1974 [1914] (p. 98)
- 2 Ramos MC, Sardinha JC, Alencar HD, Aragón MG, Lannoy LH. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecções que causam úlcera genital. *Epidemiol. Serv. Saúde (Brasília)*. 2021; 30(Esp.1): 1-14. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/ress/a/t5cFGq4BcJW3b4NvDq9y7dz/?lang=pt&format=pdf>>.
- 3 Ururahy RR, Conde BV, Yamamoto FZ, Santos, GC, Macedo GC, Fazzolari JC et al. Úlceras vulvares: sistematização dos diagnósticos diferenciais. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo*. 2018; 63(3): 221-5. Disponível em: <<https://arquivosmedicos.fcmsantacasasp.edu.br/index.php/AMSCSP/article/view/497/656>>.
- 4 Marin SM, Loureiro SR. A psicossomática e as demandas da adolescência: um estudo de caso de uma adolescente portadora da doença de Behçet (2006). *Anais Encontro de Pesquisadores em Saúde Mental e Especialistas em Enfermagem Psiquiátrica Ribeirão Preto: EERP-USP*; 2006.
- 5 Koptagel-Ilal G, Tunçer Ö, Enbiyaoğlu G, Bayramoğlu Z. A psychosomatic investigation of Behçet's disease. *Psychother. Psychosom*. 1983; 40 (1-4): 263–71.
- 6 Yentür SB, Bilek F, Süleyman SK. Physical activity and psychosomatic status in patients with Behçet's disease during coronavirus disease pandem. *Eur J Rheumatol*. 2022; 9(3): 144-7. Disponível em: <<https://eurjrheumatol.org/en/physical-activity-and-psychosomatic-status-in-patients-with-behçet-s-disease-during-coronavirus-disease-pandemic-1618859>>.
- 7 Orsucci F. Behçet's disease and psychosomatic patterns of thinking: a single case study. *Psychoter Psychosom*. 1996; 65(2): 112–4. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/14491434_Behçet's_disease_and_psychosomatic_patterns_of_thinking_A_single_case_study>.
- 8 Uhl V, Reus VI, Fromm JB, Psychiatric symptoms in Behçet's syndrome. *Psychosom*. 1985; 26(6): 547-9. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0033318285728393?via%3Dihub>>.
- 9 Santos Junior A, Mella LF, Turato ER, Botega NJ. Alterações psiquiátricas após corticoterapia em paciente com rara manifestação neurológica de Síndrome de Behçet e o papel da interconsulta psiquiátrica. *Rev Psiq Clín*. 2009; 36(5): 218-20. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rpc/a/Kc6mqPX5RvYMWgQKWd3XJqD/?format=pdf&lang=p>>.
- 10 Belfort R, Yazigi L, Abreu MT, Belfort Junior R. Estudo psicológico em uveíte de Behçet pela prova de Rorschach. *Arq. bras. oftalmol*. 1996; 59(5): 476-81.

11 Belfort R, Catropa S, Toledo M, Belfort Junior R. Características psicológicas e força de ego dos pacientes com uveíte de Behçet comparados a outras uveítes. Arq. bras. oftalmol. 1992; 55(3):100-4.

Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/abo/a/CWCvpgjsr4KmnJSwZTrkgMQ/?lang=pt>>.

12 Eksterman A. O ensino de Psicologia Médica. Disponível em:

<<https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:FhRiXRKXXRIJ:https://silo.tips/download/o-ensino-de-psicologia-medica-1&cd=1&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br>>.

13 Centre for Evidence Based Conservation. Introduction to Systematic Review: What is a Systematic Review? Disponível em:

<<http://www.cebc.bangor.ac.uk/introSR.php>>.

14 Zouboulis CC. Der morbus Adamantiades-Behçet und seine Geschichte. Akt Dermatol. 2010; 36: 18-22. Disponível em: <<http://docplayer.org/83562500-Der-morbus-adamantiades-behçet-und-seine-geschichte-1.html>>.

15 Alibaz-Oner F, Direskeneli H. Update on the Diagnosis of Behçet's Disease. Diagnostics, 2023; 13(1): 11 p. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2075-4418/13/1/41>>.

16 Bonamigo R R, Razera F, Olm G S. Dermatoses neutrofílicas: parte I. Anais Brasileiro de Dermatologia, 2011; 86(1): 11-27. Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/abd/a/MHDXP3ryRFZgJd3TBdprkym/?lang=pt>>.

17 Baradelli EM, Silva EB. Síndrome de Behçet: os desafios do diagnóstico: uma revisão sistemática. Rev. Bras. An. Clin. 2020; 2(4): 303-9. Disponível em:

<<http://www.rbac.org.br/artigos/sindrome-de-behçet-os-desafios-do-diagnostico-uma-revisao-sistemica/>>.

18 Brasil. Ministério da Saúde. Fluxogramas para manejo clínico das infecções sexualmente transmissíveis. Brasília: 2021. Disponível em:

<https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/fluxograma_manejo_clinico_ists.pdf>.

19 FEBRASGO. Úlceras genitais não relacionadas a infecções de transmissão sexual (ITS). [on line]: 2018. Disponível em:

<<https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/393-ulceras-genitais-nao-relacionadas-a-infeccoes-de-transmissao-sexual-its>>.

20 Neves FS, Gonçalves CR. Doença de Behçet. MedicinaNET; 2010. Disponível em:

<https://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/2658/doenca_de_behçet.htm>.

21 Santos IFS. Doença de Behçet: novos critérios maior precocidade diagnóstica?

Dissertação. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Coimbra: 2012; p. 11. Disponível em:

<<https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/79804/1/BD.Final.pdf>>.

22 Davachi F, Assaad-Khalil S, Calamia KT, Crook JE, Sadeghi-Abdollahi B, Schirmer M et al. The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a

collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, mar 2014; 28(3): 338-47. Disponível em: <<https://behcetsuk.org/wp-content/uploads/2018/06/ICBD-New-Criteria-2013.pdf>>.

23 NEVES AL. Síndrome de Behçet e a psicossomática: uma abordagem possível? Trabalho de Conclusão de Curso. Rio de Janeiro, 2024.

24 Bulur I, Onder M. Behçet disease: new aspects. *Clinics in Dermatology*; sep-oct 2017; 35(5): 421-34. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0738081X17301001?via%3Dihub>>.

25 Van der Howen TB, Van Hagen PM, Van Laar JA. Immunopathogenesis of Behcet's disease and treatment modalities. *Sem. Arthr. Rheum.*; 2022; 52: 1-11. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0049017222000075?via%3Dihub>>.

26 Zeidan MJ, Saadoun D, Garrido M, Klatzmann D, Adrien Six A, Patrice CP. Behçet's disease physiopathology: a contemporary review. *Auto Immun Highlights*; dec 2016; v.7(1); 12 p. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4751097/>>.

27 Leccese P, Alpsoy E. Behçet's disease: an overview of etiopathogenesis. *Front Immunol*. may 2019; 10(10)1067: 01-08. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6523006/pdf/fimmu-10-01067.pdf>>.

28 Shenavandeh S, Asis M, Eftekhari MH, Aflaki E, Abdollahifard Golam R, Abnavi MA, Ahmadi A. The Patients' Beliefs Regarding the Role of Food, Mucosal Trauma, Menstruation, and Psychological Stress in the Recurrence of Behçet's Disease Symptoms. *J Med Life* ; 13(2): 2020; 164-169. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7378340/pdf/JMedLife-13-164.pdf>>.

29 Haynal A, Pasini W. *Medicina psicossomática*. São Paulo: Masson, 1983.

30 Alexander FG, Selesnick ST. *História da Psiquiatria: uma avaliação do pensamento e da prática psiquiátrica desde os tempos primitivos até o presente*. São Paulo: IBRASA, 1968. 573 p.

31 Jung CG. *O homem e seus símbolos*. 3. ed. esp. Rio de Janeiro: HarperColins Brasil; 2016. 447p.

32 Perestrello D. *A Medicina da Pessoa*. 4. ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2006. 272 p.

33 Dejours C. O corpo da psicossomática. *Psic. Rev. São Paulo*, nov. 2005;14(2): 245-56. Disponível em: <file:///C:/Users/Ad%C3%A9lia/Downloads/18103-Texto%20do%20artigo-45489-1-10-20140206.pdf>.

34 Ey H, Bernard P, Brisset CH. *Tratado de psiquiatria*. 8. ed. Barcelona: Toraymadson, 1978.

35 Santos Júnior A; Mella LFB, Turato ER, Botega NJ. Alterações psiquiátricas após corticoterapia em paciente com rara manifestação neurológica de Síndrome de Behçet e o papel da interconsulta psiquiátrica. Arch. Clin. Psychiatry (Impr.) = Rev. psiquiatr. clín. (São Paulo) = Psiquiatria clínica;36(5):203-205, 2009. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rpc/a/Kc6mqPX5RvYMWgQKWd3XJqD/?format=pdf&lang=pt>>.

36 Belfort R, Catropa S, Abreu MT, Belfort Junior R. Características psicológicas e força de ego dos pacientes com uveíte de Behçet comparados a outras uveítes. Arq. bras. oftalmol;55(3):100-4, 1992. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/abo/a/CWCvpgjsr4KmnJSwZTrkgMQ/?format=pdf&lang=pt#:~:text=Os%20pacientes%20com%20S%C3%ADndrome%20de,todos%20os%20pacientes%20com%20uve%C3%ADtes.>>>.

37 Baglan Yentür S, Bilek F, Koca SS. Physical activity and psychosomatic status in patients with Behçet's disease during coronavirus disease pandem. Eur J Rheumatol; 9(3): 2022; 144-147. Disponível em: <<https://eurjrheumatol.org/en/physical-activity-and-psychosomatic-status-in-patients-with-behcet-s-disease-during-coronavirus-disease-pandemic-1618859>>.

38 Sweeting F, Arden-Close E. The impact of Behçet's disease on intimate relationships in women: a qualitative study. Chronic Illn; 18(2): 255-267, 2022 06. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9163774/>>.