

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

AMÉLIA DALANORA

**TRANSTORNO DO HUMOR BIPOLAR EM ADULTOS E DOENÇA
DE BEHÇET: RELAÇÃO AUTOIMUNE?**

**CURITIBA
2012**

AMÉLIA DALANORA

**TRANSTORNO DO HUMOR BIPOLAR EM ADULTOS E DOENÇA
DE BEHÇET: RELAÇÃO AUTOIMUNE?**

Trabalho de conclusão apresentado ao Curso de Especialização em Psiquiatria do Departamento de Psiquiatria e Medicina Forense da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à conclusão do curso de especialização em Psiquiatria.

Orientador: Prof. Ms. Roberto Ratzke.

**CURITIBA
2012**

TERMO DE APROVAÇÃO

AMÉLIA DALANORA

Transtorno do Humor Bipolar em Adultos e Doença de Behçet:
relação autoimune?

COMISSÃO AVALIADORA

Orientador: Prof. Ms. Roberto Ratzke

Prof. Ms. Osmar Ratzke

Prof. Ms. Francisco Jaime Barbosa

Curitiba, 09 de abril de 2012

AGRADECIMENTOS

A Deus, por permitir saúde e firmeza nessa caminhada, à família e aos amigos.

RESUMO

A Doença de Behçet (DB) é uma doença inflamatória multissistêmica caracterizada por úlceras na mucosa oral e genital, inflamação ocular e lesões cutâneas. Pode haver envolvimento do sistema nervoso central (SNC), sistema gastrointestinal e grandes vasos. Acredita-se que DB é causada por uma vasculite autoimune desencadeada por um agente infeccioso ou ambiental em indivíduos predispostos geneticamente. O antígeno de histocompatibilidade HLA-B51 é o marcador genético mais consistente de suscetibilidade para a DB com uma forte associação encontrada em pacientes turcos e japoneses em relação aos caucasianos¹. Dados sugeriram que o HLA fosse um marcador biológico no Transtorno do Humor Bipolar (THB)². Neste trabalho há o objetivo de pesquisar se há relação autoimune entre o Transtorno do Humor Bipolar e a Doença de Behçet.

Palavras-chave: autoimune, transtorno bipolar, doença de Behçet.

ABSTRACT

Behçet's disease (BD) is a multisystem inflammatory disease characterized by ulcers in the mouth and genital, eye inflammation and skin lesions. May be involved central nervous system (CNS), gastrointestinal system and large vessels. It is believed that DB is caused by an autoimmune vasculitis triggered by an infectious agent or environmental in genetically predisposed individuals. The histocompatibility antigen HLA-B51 is the most consistent genetic marker of susceptibility to the DB with a strong association found in Turkish and Japanese patients in relation to caucasianos¹. Data suggested that HLA was a biological marker in Bipolar Disorder (BD) ². This work is aimed to find out whether there is a relationship between autoimmune Bipolar Mood Disorder and Behçet's disease.

Keywords: autoimmune disease, bipolar disorder, Behçet's disease.

SUMÁRIO

RESUMO	5
ABSTRACT	6
SUMÁRIO.....	7
1 INTRODUÇÃO.....	8
2 METODOLOGIA	9
3 TRANSTORNO DE HUMOR BIPOLAR.....	10
3.1 Panorama Geral.....	10
3.2 Epidemiologia.....	11
3.3 Etiologia.....	11
3.3.1 Fatores biológicos.....	11
3.3.2 Fatores Genéticos	12
3.3.3 Fatores Psicológicos.....	13
3.4 Diagnóstico.....	14
4 DOENÇA DE BEHÇET.....	20
4.1 Manifestações Clínicas.....	20
4.1.1 Lesões mucocutâneas.....	20
4.1.2 Manifestações oculares.....	20
4.1.3 Manifestações musculoesqueléticas	21
4.1.4 Manifestações neurológicas.....	21
4.1.5 Manifestações venosas e arteriais.....	22
4.1.6 Manifestações cardíacas.....	22
4.1.7 Manifestações gastrointestinais.....	22
4.2 Patogênese.....	22
4.3 Diagnóstico.....	23
4.4 Investigação laboratorial.....	24
4.5 Prognóstico.....	24
5 DISCUSSÃO.....	25
CONCLUSÃO.....	28
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	29

1. INTRODUÇÃO

A Doença de Behçet (DB) é um transtorno sistêmico imunoinflamatório que afeta com maior frequência adultos jovens. Caracteriza-se por vasculite sistêmica de artérias e veias. É uma doença de etiopatogênese desconhecida embora, se suspeite de suscetibilidade genética e envolvimento de fatores autoimunes. Um marcador relacionado a essa síndrome é o antígeno de histocompatibilidade HLA-B51¹. Dados pregressos sugeriam a presença desse antígeno também no transtorno afetivo bipolar². Além disso, essas desordens apresentam características em comum: curso recidivante e remitente e gatilhos virais dando início a sintomatologia tem sido sugerido para ambas³. Então, uma alteração autoimune havia sido proposta para o Transtorno do Humor Bipolar.

2. METODOLOGIA

Dados do MEDLINE, com os seguintes termos pesquisa: bipolar disorder and Behçet disease, bipolar disorder genetic, bipolar disorder autoimmune, mental disorder and Behçet disease e affective disorder and Behçet disease. Livros da área de psiquiatria e reumatologia foram usados como base para esse trabalho.

3. TRANSTORNO DE HUMOR BIPOLAR

3.1 Panorama Geral

Os transtornos do humor consistem em um conjunto de sinais e sintomas persistentes por semanas ou meses que representam um desvio marcante do desempenho habitual do indivíduo e que tendem a recorrer de forma periódica ou cíclica⁴.

O estado de humor pode apresentar-se como normal, deprimido ou elevado. A sensação de controle é perdida e há uma experiência subjetiva de grande sofrimento.

Os pacientes com estado de humor elevado demonstram expansividade, fuga de ideias, redução do sono, elevada autoestima e ideias grandiosas. O humor deprimido caracteriza-se pela perda de energia e interesse, sentimentos de culpa, dificuldade de concentração, perda do apetite e pensamentos de morte ou suicídio. Essas alterações levam a comprometimento do desempenho interpessoal, social e ocupacional do indivíduo.

Denomina-se portador de Transtorno de Humor Bipolar (THB) o paciente que apresenta episódios de humor elevado isoladamente ou intercalados por episódios de humor deprimido.

O constructo doença maníaco-depressiva foi elaborado por Kraepelin em 1896. Houve precursores: Falret, Baillarger em 1854, mas foi Kraepelin nesse ano quem fez a grande divisão entre doença maníaco-depressiva e processos que levam a deterioração, ou seja, as doenças psicóticas periódicas intercaladas por períodos de normalidade e os processos que levavam à demência. Em 1899, na sexta edição de seu tratado, Kraepelin dividiu as psicoses em *dementia praecox*, depois chamada de esquizofrenia, e a doença maníaco-depressiva. Esta se referia a uma doença com sintomatologia desde quadros brandos e de duração mais curta até formas mais graves e/ou psicóticas.

Jaspers opinou sobre a divisão de Kraepelin das psicoses endógenas em doença maníaco-depressiva e *dementia praecox*. Ele assinalou que nenhuma entidade-doença real tinha sido descoberta com isso, porque

causas e patologias cerebrais eram desconhecidas. São desconhecidas até hoje. Os dois grupos são definidos pelas formas psicopatológicas e pelo curso, com ênfase maior ora num, ora no outro aspecto. Jaspers escreveu que na depressão o mais importante, na realidade não seria o humor triste ou o humor depressivo, porque este seria uma variação da tristeza normal. Como sintoma importante ele procurou identificar o “sentimento de não ter sentimento”.

No seu livro *General Psychopathology*, 1963, escreveu: “aparece na depressão. Não é apatia, mas um sentimento de não ter qualquer sentimento. Os pacientes se queixam de não sentir mais alegria ou dor, não amam mais seus parentes, sentem indiferença em relação a tudo. Sentem-se vazios, devastados, mortos”⁵.

3.2 Epidemiologia

De acordo com Kaplan (2007) o transtorno bipolar I é menos comum que o transtorno depressivo maior, com uma prevalência durante a vida de cerca de 1%, semelhante às taxas de esquizofrenia. Ele tem uma prevalência semelhante entre homens e mulheres. Sendo que os episódios maníacos são mais comuns em homens e os depressivos em mulheres.

A idade de início vai da infância (desde os 5 ou 6 anos) até os 50 anos ou mesmo mais tarde em casos raros, com uma idade média de 30 anos.

É mais comum em pessoas divorciadas e solteiras do que entre as casadas.

Uma incidência mais alta do que a média do transtorno bipolar é identificada entre pessoas de grupos socioeconômicos mais altos.

3.3 Etiologia

Sugerida por 3 fatores: biológicos, genéticos, psicossociais.

3.3.1 Fatores biológicos

Compreende a teoria da alteração das aminas biogênicas (serotonina,

noroadrenalina e dopamina), alterações de outros fatores neuroquímicos (GABA, vasopressina, opióides endógenos, sistemas de segundos mensageiros, glutamato e glicina), a regulação anormal do eixo neuroendócrino (cortisol, hormônio tireoidiano, hormônio do crescimento, somatostatina, prolactina).

Segundo Kaplan (2007) pesquisadores relataram anormalidades imunológicas em indivíduos deprimidos e entre aqueles em luto por um parente, esposo ou amigo íntimo. A desregulação do eixo do cortisol pode afetar o estado imunológico. Uma possibilidade menos provável é que, em alguns pacientes, um processo fisiológico primário envolvendo o sistema imune leve a sintomas psiquiátricos de transtornos do humor.

Tanto os sintomas como os achados de pesquisa biológica apoiam a hipótese de que os transtornos do humor envolvem patologia do sistema límbico, gânglios da base e do hipotálamo.

3.3.2 Fatores genéticos

Há dados que sustentam o envolvimento genético no desenvolvimento do Transtorno do Humor Bipolar e que essa transmissão seria mais significativa neste que no transtorno depressivo maior.

Segundo Kaplan (2007) esses dados são baseados em estudos de famílias, estudos de adoção, estudos de gêmeos, estudos de ligação.

Muitos estudos têm sido dedicados em determinar as predisposições genéticas para o transtorno bipolar e os possíveis genes candidatos para esta doença têm sido presumivelmente localizados em três regiões específicas: (i) o fim do braço curto do cromossomo 11; (ii) o braço longo do cromossoma X, e (iii) o complexo antígeno de histocompatibilidade (antígeno de leucócitos humanos (HLA)) no cromossomo 6. Destes três candidatos, o HLA tem atraído grande interesse como um marcador biológico para o transtorno bipolar, o que levou a uma rápida expansão no número de investigações na associação de HLA com THB. No que diz respeito HLA-A10, alguns autores relataram que era maior em pacientes com THB, enquanto outros demonstraram que o HLA-A10 é maior em pacientes com distúrbio afetivo unipolar². Smeraldi et al.(1978) sugerem o aumento da expressão

desse antígeno em doentes que fazem uso de neurolépticos, especialmente a sulpirida e o haloperidol e em pacientes com esquizofrenia⁶. Estudos sobre a relação genética entre HLA e transtornos de humor foram feitos com base na frequência do antígeno HLA, que é principalmente investigado sorologicamente e que varia conforme a etnia e a região geográfica. No entanto, o método sorológico tem limitação na especificidade, de modo que é difícil de detectar diferenças nas frequências de alelos específicos, mesmo se não há reação cruzada. Portanto, para se distinguir subtipos semelhantes de antigenicidade apenas por tipagem sorológica de HLA tem-se dificuldades em elucidar a exata relação entre um subtipo de HLA preciso e um transtorno de humor específico².

Em outros estudos, as associações entre os transtornos do humor, principalmente THB tipo I, e marcadores genéticos foram relatadas para os cromossomos 5,11,18 e X, Em um estudo, marcadores do cromossomo 18 foram encontrados em 28 famílias nucleares com THB⁴.

Há anos foi sugerida uma ligação entre o THB tipo I e uma região do cromossomo X que contém genes para a cegueira para as cores e para a deficiência da glicose-6-fosfato deidrogenase. As aplicações de técnicas genéticas moleculares produziram resultados contraditórios, alguns estudos encontraram ligação, outros não. A interpretação mais conservadora é a possibilidade de que o gene ligado ao X seja um fator no desenvolvimento do THB tipo I em alguns pacientes e famílias⁴.

3.3.3 Fatores Psicológicos

Há uma observação clínica de que episódios estressantes da vida mais frequentemente precedem o primeiro episódio de transtornos do humor em vez dos subsequentes. Uma teoria para explicar tal observação é que o estresse acompanhando o primeiro episódio leva a modificações duradouras na biologia do cérebro. Essas modificações podem alterar os estados funcionais de vários neurotransmissores e os sistemas intraneurais de sinalização, modificações que podem incluir até perda neuronal e a redução excessiva de contatos sinápticos. Como resultado o indivíduo fica com alto risco de desenvolver episódios de transtorno do humor mesmo sem um

estressor externo⁴.

3.4 Diagnóstico

O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais na sua 4ª edição, 2002, texto revisado – DSM-IV-TR da American Psychiatric Association define critérios para os transtornos do humor⁷.

Crítérios para Episódio Depressivo Maior:

A) No mínimo cinco dos seguintes sintomas estiverem presentes durante o mesmo período de 2 semanas e representam uma alteração a partir do funcionamento anterior; pelo menos um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda do interesse ou prazer.

Nota: não incluir sintomas nitidamente devidos a uma condição médica geral ou alucinações ou delírios incongruentes com humor.

1) Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, indicado por relato subjetivo ou observação feita por terceiros.

Nota: em crianças e adolescentes pode ser humor irritável.

2) Acentuada diminuição do interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (indicado por relato subjetivo ou observação feita por terceiros).

3) Perda ou ganho significativo de peso sem estar de dieta (p.ex., mais de 5% do peso corporal em 1 mês), ou dias.

Nota: em crianças, considerar a incapacidade de apresentar os ganhos de peso esperados.

4) Insônia ou hipersonia quase todos os dias.

5) Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observáveis por outros, não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais

lento).

6) Fadiga ou perda da energia quase todos os dias.

7) Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inadequada (que pode ser delirante), quase todos os dias (não meramente auto-recriminação ou culpa por estar doente).

8) Capacidade diminuída de pensar ou concentrar-se, ou indecisão, quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação feita por outros).

9) Pensamentos de morte recorrentes (não apenas medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.

B) Os sintomas não satisfazem os critérios para Episódio Misto.

C) Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social ou ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.

D) Os sintomas não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (p.ex., droga de abuso ou medicamento) ou uma condição médica geral (p.ex., hipotireoidismo).

E) Os sintomas não são bem explicados por luto, ou seja, após a perda de um ente querido, os sintomas persistem por mais de 2 meses, ou são caracterizados por acentuado prejuízo funcional, preocupação mórbida com desvalia, ideação suicida, sintomas psicóticos ou retardo psicomotor.

Critérios para Episódio Maníaco:

A) Um período de humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável, com duração mínima de 1 semana (ou qualquer duração se hospitalização se fizer necessária).

B) Durante o período de perturbação do humor, três (ou mais) dos seguintes sintomas persistiram (ou quatro, se o humor é apenas irritável) e estiveram presentes em grau significativo:

- 1) Autoestima inflada ou grandiosidade.
- 2) Redução da necessidade de sono (p ex., sente-se refeito depois de apenas 3 horas de sono).
- 3) Mais loquaz que o habitual ou pressão por falar.
- 4) Fuga de ideias ou experiência subjetiva de que os pensamentos estão correndo.
- 5) Distratibilidade (i.é, a atenção é desviada com excessiva facilidade por estímulos externos insignificantes ou irrelevantes).
- 6) Aumento da atividade dirigida a objetivos (socialmente, no trabalho, na escola ou sexualmente) ou agitação psicomotora.
- 7) Envolvimento excessivo em atividades prazerosas com um alto potencial para consequências dolorosas (p.ex., envolvimento em surtos incontidos de compras, indiscrições sexuais ou investimentos financeiros insensatos).

C) Os sintomas não satisfazem os critérios para Episódio Misto

D) A perturbação do humor é suficientemente grave a ponto de causar prejuízo acentuado no funcionamento ocupacional, nas atividades sociais ou nos relacionamentos costumeiros com os outros, ou de exigir a hospitalização, como um meio de evitar danos a si mesmo e a terceiros, ou existem características psicóticas.

E) Os sintomas não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (p.ex., droga de abuso ou medicamento) ou uma condição médica geral (p.ex., hipotireoidismo).

Nota: Episódios do tipo maníaco nitidamente causados por um tratamento antidepressivo somático (p.ex., medicamentos, terapia eletroconvulsiva, fototerapia) não devem contar para um diagnóstico de Transtorno Bipolar I.

CrITÉRIOS para Episódio Misto:

A) Satisfazem-se critérios tanto para Episódio Maníaco quanto para Episódio Depressivo Maior (exceto pela duração), quase todos os dias, durante um período mínimo de uma semana.

B) A perturbação do humor é suficientemente grave a ponto de causar prejuízo acentuado no funcionamento ocupacional, nas atividades sociais costumeiras ou nos relacionamentos com terceiros, ou de exigir a hospitalização, para prevenir danos ao indivíduo e a terceiros, ou existem características psicóticas.

C) Os sintomas não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (p.ex., droga de abuso ou medicamento) ou uma condição médica geral (p.ex., hipotireoidismo).

Nota: Episódios do tipo misto nitidamente causados por um tratamento antidepressivo somático (p.ex., medicamentos, terapia eletroconvulsiva, fototerapia) não devem contar para um diagnóstico de Transtorno Bipolar I.

CrITÉRIOS para Episódios Hipomaníaco:

A) Um período distinto de humor persistentemente elevado, expansivo ou irritável, durando todo o tempo ao longo de um período mínimo de 4 dias, nitidamente diferente do humor habitual não-deprimido.

B) Durante o período de perturbação do humor, três (ou mais) dos seguintes sintomas persistiram (ou quatro, se o humor é apenas irritável) e estiveram presentes em grau significativo:

- 1) Autoestima inflada ou grandiosidade.
- 2) Redução da necessidade de sono (p ex., sente-se refeito depois de apenas 3 horas de sono).
- 3) Mais loquaz que o habitual ou pressão por falar.
- 4) Fuga de ideias ou experiência subjetiva de que os pensamentos estão correndo.
- 5) Distratibilidade (i.é, a atenção é desviada com excessiva facilidade por estímulos externos insignificantes ou irrelevantes).
- 6) Aumento da atividade dirigida a objetivos (socialmente, no trabalho, na escola ou sexualmente) ou agitação psicomotora.
- 7) Envolvimento excessivo em atividades prazerosas com um alto potencial para consequências dolorosas (p.ex., envolvimento em surtos incontidos de compras, indiscrições sexuais ou investimentos financeiros insensatos).

C) O episódio está associado com uma inequívoca alteração no funcionamento, que não é característica do indivíduo quando assintomático.

D) A perturbação do humor e a alteração no funcionamento são observáveis por terceiros.

E) O episódio não é suficientemente grave a ponto de causar prejuízo acentuado no funcionamento social ou ocupacional, ou de exigir hospitalização, nem existem características psicóticas.

F) Os sintomas não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (p.ex., droga de abuso ou medicamento) ou uma condição médica geral (p.ex., hipotireoidismo).

Nota: Episódios do tipo hipomaníaco nitidamente causados por um tratamento antidepressivo somático (p.ex., medicamentos, terapia eletroconvulsiva e fototerapia) não devem contar para um diagnóstico de Transtorno Bipolar II.

O DSM IV-TR define ainda que transtorno bipolar tipo I é caracterizado por um ou mais Episódios Maníacos ou Mistos, geralmente acompanhados por Episódios Depressivos Maiores. O Transtorno Bipolar tipo II caracteriza-se por um ou mais Episódios Depressivos Maiores, acompanhados por pelo menos um Episódio Hipomaníaco. Define-se ciclagem rápida como portadores de THB que nos últimos 12 meses apresentaram no mínimo 4 episódios de perturbação do humor que satisfazem critérios para episódio depressivo maior, episódio maníaco, misto ou hipomaníaco.

Segundo Kaplan (2007) os pacientes com transtorno bipolar tipo I com ciclagem rápida têm probabilidade de serem mulheres e de terem tido episódios maníacos e depressivos. Nenhum dado indica que a ciclagem rápida apresenta padrão familiar de herança.

Sabe-se que o transtorno bipolar é uma doença altamente recorrente, predominantemente depressiva, com frequentes comorbidades e sintomas residuais. O objetivo do tratamento não é somente atingir a remissão duradoura, mas também a prevenção de um desfecho mais complicado e instável, incluindo o desenvolvimento de resistência aos tratamentos conhecidos⁸.

4. DOENÇA DE BEHÇET

Em 1937 Hulusi Behçet de Istambul descreveu três pacientes com úlceras orais e genitais e uveíte. Manifestações clínicas adicionais incluíam envolvimento musculoesquelético, neurológico e gastrointestinal. A Doença de Behçet é uma vasculite sistêmica de causa desconhecida envolvendo veias e artérias de todos os tamanhos e tem envolvimento mucocutâneo e ocular recorrente. É marcada por uma distribuição mais prevalente na Turquia, Irã e Japão na chamada “rota da seda”. Ocorre mais comumente na segunda e terceira décadas de vida. Homens e pacientes jovens tem um curso mais grave da doença, com aumento da mortalidade⁹.

4.1 Manifestações Clínicas

4.1.1 Lesões mucocutâneas

Úlceras aftosas são comumente a primeira e mais frequente manifestação de recorrência da Doença de Behçet (DB).

Úlceras genitais desenvolvem-se tipicamente no escroto e frequentemente deixam cicatrizes. Nas mulheres comumente afetam a região dos lábios. Podem ocorrer também na região vaginal e ulcera cervical.

Na pele, lesões semelhantes a eritema nodoso são confinadas a extremidades das pernas e deixam pigmentação residual.

Há também tromboflebite superficial, acne, e lesões papulares.

A patergia, hiper-reatividade da pele ao simples trauma, também pode estar presente. A prevalência de patergia em repetidas ocasiões é positiva em 60-70% de pacientes na Turquia ou Japão, mas é raramente observada em casos reportados no norte da Europa ou nos EUA. É bastante específica da DB e representa a hiperatividade geral dos tecidos ao trauma.

4.1.2 Manifestações oculares

Uveíte envolvendo trato uveal anterior e posterior bilateral é uma significativa causa de morbidade. Uveíte anterior com hipópio pode ser vista

em 20% dos pacientes do Mediterrâneo com acometimento ocular e indica grave prognóstico. Uveíte anterior isolada é infrequente e conjuntivite é rara.

Inflamação uveal posterior com envolvimento da retina pode ser severa. Lesões de retina consistem em exudato, hemorragias, papiledema e doença macular.

4.1.3 Manifestações musculoesqueléticas

Vistas em 50% dos pacientes é a manifestação articular típica envolve uma oligoartrite não deformante e não erosiva que usualmente melhora em poucas semanas. Joelhos são mais frequentemente envolvidos.

Ocasionalmente artrite crônica e osteonecrose podem ser vistas.

4.1.4 Manifestações neurológicas

Envolvimento neurológico pode ser visto em 5% dos pacientes⁹. Enquanto a idade esperada de aparecimento da doença de Behçet é entre 20 e 30 anos, envolvimento neurológico é, em média, visto após 5 anos do início da doença¹⁰. A maioria dos pacientes tem envolvimento do parênquima cerebral com sinais e sintomas piramidais, cerebelares e sensoriais, distúrbios esfinterianos e mudança de comportamento. Não há envolvimento do parênquima na forma de hipertensão intracraniana. A doença dos nervos periféricos é incomum. O fluido cerebrospinal não revela achados específicos, mas a presença de células e proteínas implica gravidade de prognóstico⁹.

O envolvimento do sistema neurológico pode apresentar sintomas neurológicos ou psiquiátricos. Recentemente, no entanto, tem sido descrito sintomas psiquiátricos sem acometimento do sistema nervoso. Sintomas psicossomáticos, ansiedade e depressão são as manifestações mais comumente encontradas entre os sintomas psiquiátricos da DB. Esses sintomas psiquiátricos têm uma incidência de 86% depois da primeira manifestação da doença. Como é uma vasculite crônica com períodos de exacerbação e remissão, eventos estressantes durante o curso do Transtorno do Humor Bipolar podem ativar o sistema nervoso simpático e o eixo

hipotálamo-hipófise-adrenal para afetar o sistema imune diretamente¹¹.

4.1.5 Manifestações venosas e arteriais

Tromboflebite é mais frequente nas pernas. Trombose de veias maiores, como a obstrução da veia cava e a oclusão da veia supra-hepática, é vista menos frequentemente e é mais severa em homens. Tromboembolismo raramente é observado. A árvore arterial pode ser afetada pela oclusão e/ou formação de aneurismas⁹.

4.1.6 Manifestações cardíacas

Há relatos esporádicos do envolvimento valvular, miocardites, pericardites, vasculite em coronárias, aneurismas ventriculares e formação de trombos intracavitários. Envolvimento cardíaco é raro em portadores de DB⁹.

4.1.7 Manifestações gastrointestinais

Ulcerações na mucosa, primeiramente no íleo e cólon, apresentam-se com cólicas abdominais e diarreia. Envolvimento gastrointestinal é visto em 1/3 dos pacientes do Japão, mas é raro entre os pacientes do Mediterrâneo⁹.

4.2 Patogênese

A doença de Behçet é uma vasculite caracterizada pela aumentada resposta inflamatória, que se acredita ser causada por uma desregulação autoimune, mas a patogênese permanece desconhecida.

A síndrome não tem um modelo de herança mendeliano e a maioria dos casos é esporádica. No entanto, há um número substancial de casos familiares, sugerindo que o fator genético é importante.

Recentes análises têm sugerido que o marcador mais fortemente relacionado a essa síndrome é o HLA-B51. A força dessa associação não é a mesma pelo mundo. Há publicação propondo que a reação cruzada entre antígenos próprios e HLA-B51 seja importante⁹.

As respostas imunes mediadas por células T também podem ser importantes na patogênese da doença. Uma etiologia viral também foi proposta, mas não confirmada.

4.3 Diagnóstico

A apresentação da Doença de Behçet não é uniforme. Critérios são sugeridos na tabela 1¹².

TABELA 1
CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO DA SÍNDROME DE BEHÇET (SB)

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

Um paciente pode ser classificado como portador da síndrome de Behçet quando o critério 1 está presente, associado a quaisquer dois dos demais critérios, não necessariamente de forma simultânea.

Fonte: *International Study Group for Behçet's Disease, 1990*⁽⁵⁾.

As manifestações clínicas presentes na maioria dos pacientes e consideradas diagnósticas para DB são úlceras orais e genitais, uveíte e lesões cutâneas (particularmente eritema nodoso, lesões semelhantes ou não-específicas de reatividade da pele a picadas de agulha). A presença de três das manifestações acima são obrigatórias para o diagnóstico. As outras manifestações clínicas comuns que ocorrem em DB são: artrite (44%); tromboflebite (24%), e várias síndromes neurológicas (18%).

Para facilitar o diagnóstico correto, os critérios essenciais deverão ser ativamente procurados, pois não são sempre o motivo da consulta médica. O diagnóstico de DB baseia-se apenas pelo quadro clínico, pois não há exame laboratorial ou características histopatológicas patognomônicos.

4.4 Investigação laboratorial

Nada específico é encontrado. Anemia de doença crônica e leucocitose são vistas em 15% dos pacientes. Proteína C reativa pode estar ligeiramente aumentada, mas não é bom parâmetro para correlacionar atividade da doença.

Imunoglobulinas séricas, especialmente IgA, são ocasionalmente elevadas enquanto autoanticorpos (fator reumatoide, anticorpo antinuclear) estão ausentes⁹.

A positividade do HLA – B5 e os testes de patergia são, respectivamente, 54% e 65%¹³.

4.5 Prognóstico

Homens jovens têm um curso mais conturbado com aumento da mortalidade. Complicações como a uveíte crônica podem levar à perda da visão.

Complicações gastrintestinais, ruptura de aneurismas pulmonares ou periféricos e envolvimento neurológico são as maiores causas de mortalidade⁹.

5. DISCUSSÃO

O espectro de achados clínicos, patológicos e radiológicos da manifestação neurológica da doença de Behçet (NB) pode ser classificado em duas grandes categorias: parenquimatosa e não parenquimatosa. A NB Parenquimatosa mostra uma predileção pelo tronco cerebral, tálamos, e gânglios basais, e têm aspectos neuropatológicos variáveis como infiltrados perivasculares de neutrófilos, linfócitos T e macrófagos, afetando veias, principalmente pequenas e médias, com ou sem formação de trombos, apoptose de neurônios, múltiplos focos de acumulação de necrose, da microglia, cicatrizes gliais, bem como mudanças nas leptomeninges com infiltrados linfocíticos e fibroses. A substância branca é mais frequentemente afetada do que a matéria cinzenta. A NB não parenquimatosa engloba trombose venosa intracraniana grande ou, menos frequentemente arterial e, muito raramente aneurismas. As características de ambas as categorias podem coexistir. Na NB parenquimatosa os envoltimentos do córtex, regiões subcorticais e periventriculares, cerebelo e medula espinhal são raros¹⁴.

Sintomas psiquiátricos, afetivos e psicóticos, ocorrem em 50% dos pacientes com envolvimento neurológico da DB³.

Yamazaki (1965) classificou os sintomas psiquiátricos em três tipos: depressivo, demencial e delirantes.

Yolken(1995) considerava que a doença de Behçet e o transtorno do humor bipolar eram ambas as doenças genéticas de natureza episódica em que nem o defeito genético, nem o modo de herança eram conhecidos. Elas compartilham várias características: o curso pode ser recidivante e remitente e alguns gatilhos virais haviam sido relatados para ambos. Sintomas afetivos foram observados em doenças autoimunes. Com base nestes resultados, uma patogênese auto-imune havia sido proposta para distúrbios unipolares e bipolares. Alguns dados de literatura haviam sugerido mesma patogênese subjacente para a Esclerose Múltipla, suspeitando-se ser uma lenta infecção viral³.

Dados prévios tendem a considerar a doença de Behçet como um problema imune em que tanto um fator externo e um antígeno próprio desempenham um papel no desenvolvimento da doença. O antígeno externo

é mais provavelmente um agente patogênico, de origem ainda não identificada. Este patógeno, atuando através de suas proteínas de choque térmico, ativa subpopulações de células T. Isto por sua vez poderia provocar uma produção de antígeno local.

Uma ativação do sistema imune na esquizofrenia e nos transtornos afetivos havia sido descrito repetidamente. As citocinas, ativamente transportados para o SNC, desempenham um papel chave na ativação imune. Foi recentemente observado que citocinas ativam astrócitos e células da microglia, que por sua vez produzem as citocinas por um mecanismo de feedback. Além disso, eles influenciam fortemente a neurotransmissão dopaminérgica, noradrenérgica e serotoninérgica³.

Tae-Youn Jun et al (2002) realizaram um estudo para comparar a frequência do alelo do HLA em pacientes bipolares comparados com controles normais. Encontraram frequência maior do HLA-A29 e do HLA-B24 no grupo dos bipolares, porém não estatisticamente significativo. Também encontraram uma frequência menor do HLA-B51 e HLADRB1 em pacientes bipolares, porém sem significância estatística. O resultado desse estudo indica que a significância estatística para uma associação positiva entre HLA e transtorno bipolar na população coreana poderia ser fraca².

Conforme já citado no texto, sabe-se que o HLA-B51 relaciona-se a Doença de Behçet e segundo o trabalho de Tae-Youn Jun et al (2002) há menor frequência desse antígeno em pacientes com THB tornando mais obscura a relação autoimune entre essas duas doenças.

Eaton et al (2010) realizaram uma coorte retrospectiva avaliando a relação temporal de doenças autoimunes e o primeiro diagnóstico de transtorno bipolar, esquizofrenia e psicose não-afetiva. A apresentação destas desordens em paralelo facilita a determinação do valor das distinções nosológicas entre elas. Entre as doenças autoimunes avaliaram: anemia perniciosa, anemia hemolítica autoimune, púrpura trombocitopênica idiopática, tireotoxicose, tireoidite autoimune, diabetes melito tipo I, insuficiência adrenocortical primária, esclerose múltipla, síndrome de Guillain Barré, iridociclite, doença de Crohn, colite ulcerativa, hepatite autoimune, cirrose biliar primária, doença celíaca, pênfigo, penfigoide, psoríase, alopecia areata, vitiligo, artrite reumatológica soropositiva, artrite juvenil,

granulomatose de Wegener, dermatopolimiosite, polimialgia reumática, miastenia gravis, esclerodermia, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjogren, espondilite anquilosante e outras 30 doenças autoimunes. Eles encontraram que para o transtorno bipolar apenas anemia perniciosa tem um risco aumentado significativo: 1,7. Não existe um aumento no risco de doença bipolar associado com doenças auto-imunes em geral (risco relativo de 1,0). Uma possível explicação para co-ocorrência das doenças mentais com as doenças autoimunes é que o diagnóstico de um doença autoimune pode conduzir ao diagnóstico do distúrbio mental através de uma maior atenção médica. Nesta situação, o diagnóstico psiquiátrico acompanha o diagnóstico autoimune. Segundo os autores, podem ocorrer atrasos diferenciais em diagnóstico que possam levar um ou o outro distúrbio a ser antecedente dando uma falsa impressão de causa. Com a exceção de um risco relativo de 1,7 para a anemia perniciosa não há associação familiar significativa das doenças autoimunes avaliadas com transtorno do humor bipolar¹⁵. Há limitações nesse estudo, uma delas sendo que não consta avaliação clara da associação de Doença de Behçet e Transtorno do Humor Bipolar.

CONCLUSÃO

Há fatores que prejudicam o estabelecimento da correlação entre Transtorno do Humor Bipolar (THB) e Doença de Behçet (DB). O Brasil é um país sul-americano com uma população multiétnica onde DB é rara e ocorre em casos isolados¹. O alto custo e a relação controversa do antígeno de histocompatibilidade (HLA) com THB impedem o esclarecimento de tal associação.

A relação entre Doença de Behçet e THB é controversa. A coexistência de THB com transtornos orgânico-imunes, como a doença de Behçet destaca a necessidade de mais pesquisas sobre a neurobiologia dos transtornos afetivos⁶. Afinal o THB é um sério distúrbio do humor e está associado a prejuízo psicossocial necessitando de uma intervenção precoce e individualizada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALEVIZOS B.; ANAGNOSTARA C.; CHRISTODOULO GN. **Resistant bipolar disorder precipitated by Behçet's syndrome**. Bipolar Disorders (2004) 6: pag. 260-263.
2. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **DSM IV-TR- Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**. 4ª edição revisada. Porto Alegre: Artmed, 2002.
3. BOTEGA, NJ; BRASIL, MAA. **Programa de Educação Continuada. Associação Brasileira de Psiquiatria**. 1ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2004.
4. AYDIN N.; AYDIN M.D.; DENIZ O.; KIRPINAR I. **Neuro-Behçet's disease involving the pons with initial onset of affective symptoms**. Eur Arc Psychiatry Clin Neurosci (2002) 252: pag. 44-46.
5. CONCA W.; KAMEL S.A.; VENNE D.; CORR P. **Transient involvement of the cerebral cortex in a flare of Behçet's syndrome**. Rheumatol Int (2012) 32:pag.791–794.
6. DUTRA LA; BRAGA-NETO P; PEDROSO JL; GUEDES BV; SOUZA LT; GONÇALVES CR; SOUZA AWS; GABBAI AA; BARSOTTINI OGP. **Epilepsy and Behçet's disease: Cortical and hippocampal involvement in Brazilian patients**. Journal of the Neurological Sciences 309 (2011) 1–4.
7. EATON W.; PEDERSEN MG.; NIELSEN PR.; MORTENSEN PB. **Autoimmune diseases, bipolar disorder, and non-affective Psychosis**. Bipolar Disord. (2010), 12(6): pag. 638–646.
8. HOCHBERG M.; SILMAN A.; SMOLEN J.; WEINBLAT M.; WEISMAN M. **Rheumatology**. 3ª edição. Espanha: Mosby, 2003.
9. JUN TY.; PAE CU.; CHAE JH.; PYO CW.; HAN H. **Human leukocyte**

antigen alleles in patients with bipolar disorder in the Korean population. Psychiatry and Clinical Neurosciences (2002), 56: pag. 453–457.

10. NEVES FS; MORAES JCB; GONÇALVES CR. **Síndrome de Behçet: à Procura de Evidências.** Rev Bras Reumatol, v. 46, supl.1, p. 21-29, 2006.

11. SADOCK, BJ; SADOCK, VA. **Compêndio de Psiquiatria: Ciência do Comportamento e Psiquiatria Clínica.** 9ª edição. Porto Alegre: Artmed, 2007.

12. SMERALDI E, NEGRI F, MELICA AM et al. **HLA typing in affective disorders: A study in the Italian population.** Neuropsychobiology 1978; 4: 344–352

13. STAHL SM. **Psicofarmacologia: Bases neurocientíficas e aplicações práticas.** 3ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

14. SHUGAIV E.; TÜZÜN E.; MUTLU M.; KIYAT-ATAMER A.; KURTUNCU M.; AKMAN-DEMIR G. **Mycophenolate mofetil as a novel immunosuppressant in the treatment of neuro-Behçet's disease with parenchymal involvement: presentation of four cases.** Clinical and Experimental Rheumatology 2011; 29 (Suppl. 67) pág. 64-67.

15. TANER E.; COSAR B.; BURHANOGLU S.; CALIKOGLU E.; ÖNDER M.; ARIKAN Z. **Depression and anxiety in patients with Behçet's disease compared with that in patients with psoriasis.** International Journal of Dermatology (2007)46: pag 1118-1124.