

UNIVERSIDADE SANTO AMARO

CURSO DE MEDICINA

**Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de
Curso**

Declaro que o trabalho intitulado relato de caso: Síndrome de Behçet com apresentação atípica e desafios terapêuticos, realizado pelo(s) aluno(s) Katharine Cecília Silva Ribeiro e Sara Sprengel Schempf está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Dr. Leonardo Oliveira Mendonça

Assinatura do Orientador do Trabalho

CURSO DE MEDICINA

Katharine Cecília Silva Ribeiro

Sara Sprengel Schempf

**RELATO DE CASO: SÍNDROME DE BEHÇET COM
APRESENTAÇÃO ATÍPICA E DESAFIOS TERAPÊUTICOS**

São Paulo

2025

Katharine Cecília Silva Ribeiro

Sara Sprengel Schempf

**RELATO DE CASO: SÍNDROME DE BEHÇET COM
APRESENTAÇÃO ATÍPICA E DESAFIOS TERAPÊUTICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo amaro – UNISA,
como requisito parcial para obtenção do
Título Bacharel em Medicina.

Orientador: Dr. Leonardo Oliveira
Mendonça

São Paulo

2025

Ficha Catalográfica

R369r

Ribeiro, Katharine Cecília Silva

Relato de caso: Síndrome de Behçet com apresentação atípica e desafios terapêuticos / Katharine Cecília Silva Ribeiro, Sara Sprengel Schempf. - São Paulo, 2025.

25 p.

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Oliveira Mendonça.

Monografia (Graduação em Medicina) – Universidade Santo Amaro, 2025. Bibliografia incluída

1. Vasculite. 2. Refratariedade terapêutica. 3. Síndrome de Behçet. I. Schempf, Sara Sprengel II. Mendonça, Leonardo Oliveira. III. Universidade Santo Amaro. IV. Título.

CDD 610

Elaborado pela Bibliotecária Andréia Alessandra Alves CRB8/7588

Katharine Cecília Silva Ribeiro

Sara Sprengel Schempf

**RELATO DE CASO: SÍNDROME DE BEHÇET COM
APRESENTAÇÃO ATÍPICA E DESAFIOS TERAPÊUTICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Dr. Leonardo Oliveira Mendonça

São Paulo, 27 de Novembro de 2025

Banca Examinadora

Dr. Leonardo Oliveira Mendonça

Orientador

Prof. Me. Vinícius Eduardo Pimental

Avaliador

Prof. Dr. João Paulo Assis

Avaliador

Conceito Final

Katharine Cecília Silva Ribeiro, Sara Sprengel Schempf, Orientador: Prof. Dr. Leonardo Oliveira Mendonça. *Relato de caso: síndrome de Behçet com apresentação atípica e desafios terapêuticos*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2025.

INTRODUÇÃO: A Síndrome de Behçet (SB) é uma doença auto inflamatória crônica e multissistêmica, caracterizada por vasculite que afeta vasos de diferentes calibres. Sua etiologia é desconhecida e a apresentação clínica é variada, com manifestações como úlceras orais e genitais recorrentes, lesões cutâneas, uveíte e, em casos graves, comprometimento neurológico, gastrointestinal e vascular. O diagnóstico é clínico, baseado em critérios do International Study Group for Behçet's Disease. O tratamento inclui colchicina e imunomoduladores, podendo envolver agentes biológicos em casos mais severos. Este trabalho relata um caso clínico registrado na Re.BR.A.ID (CAAE: 73174223.1.1001.0068), com quadro complexo, refratário ao tratamento convencional e marcado por intolerância medicamentosa. O relato reforça a importância do diagnóstico diferencial e da abordagem multidisciplinar frente a formas atípicas e de difícil controle da SB. **METODOLOGIA:** O estudo trata-se de um relato de caso descritivo, retrospectivo e qualitativo, baseado em dados coletados em consulta presencial e no prontuário eletrônico da paciente entre março e agosto de 2025. As informações foram analisadas para descrever quadro clínico, diagnóstico, tratamento e evolução. O projeto foi aprovado pelo CEP da Re.BR.A.ID (CAAE 73174223.1.1001.0068), com TCLE assinado pela paciente. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** O caso apresentado evidencia os desafios diagnósticos e terapêuticos da Síndrome de Behçet, destacando sua capacidade de mimetizar outras condições, como a herpes genital. A paciente apresentou a tríade clássica da doença (úlceras orais, genitais e uveíte), além de artralgia e comprometimento gastrointestinal. Apesar da ausência do marcador genético HLA-B51, o diagnóstico foi mantido com base na avaliação clínica. O tratamento foi dificultado pela refratariedade aos imunossupressores e biológicos utilizados, como Adalimumabe, Golimumabe e Azatioprina, além de efeitos adversos importantes com a pulsoterapia. O caso reforça a importância do diagnóstico diferencial clínico e a necessidade de novas abordagens terapêuticas para casos graves e resistentes da SB. **CONCLUSÃO:** Este relato de caso ilustra a complexidade diagnóstica e terapêutica da Síndrome de Behçet, ressaltando sua apresentação multissistêmica e a refratariedade aos tratamentos convencionais. A paciente apresentou a tríade clássica da doença, mas com início atípico e ausência de marcadores genéticos, dificultando o diagnóstico inicial. A falha terapêutica com múltiplos imunossupressores reforça a necessidade de uma abordagem individualizada, multidisciplinar e centrada no paciente. O caso também destaca o valor dos relatos clínicos na identificação de padrões e na formulação de hipóteses diagnósticas, contribuindo para o manejo adequado e o suporte integral a pacientes com SB.

Palavras-chave: Síndrome de Behçet. Vasculite. Refratariedade terapêutica.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Behçet's Syndrome (BS) is a chronic, multisystemic autoinflammatory disease characterized by vasculitis affecting blood vessels of various calibers. Its etiology remains unknown, and its clinical presentation is diverse, including recurrent oral and genital ulcers, cutaneous lesions, uveitis, and, in severe cases, neurological, gastrointestinal, and vascular involvement. Diagnosis is clinical and based on the criteria established by the *International Study Group for Behçet's Disease*. Treatment includes colchicine and immunomodulators, with biological agents reserved for more severe cases. This study reports a clinical case registered in Re.BR.A.ID (CAAE: 73174223.1.1001.0068), characterized by a complex presentation, refractoriness to conventional treatment, and medication intolerance. The case highlights the importance of differential diagnosis and multidisciplinary management in atypical and difficult-to-control forms of BS. **METHODOLOGY:** The study is a descriptive, retrospective, and qualitative case report, based on data collected during an in-person consultation and from the patient's electronic medical record between March and August 2025. The information was analyzed to describe the clinical presentation, diagnosis, treatment, and evolution. The project was approved by the Re.BR.A.ID Ethics Committee (CAAE 73174223.1.1001.0068), and informed consent was obtained from the patient. **RESULTS AND DISCUSSION:** The presented case illustrates the diagnostic and therapeutic challenges of Behçet's Syndrome, emphasizing its ability to mimic other conditions, such as genital herpes. The patient exhibited the classic triad of the disease (oral ulcers, genital ulcers, and uveitis), in addition to arthralgia and gastrointestinal involvement. Despite the absence of the genetic marker HLA-B51, the diagnosis was maintained based on clinical evaluation. Treatment was hindered by refractoriness to immunosuppressive and biological therapies, including adalimumab, golimumab, and azathioprine, as well as significant adverse effects associated with pulse therapy. This case underscores the importance of clinical differential diagnosis and the need for new therapeutic approaches for severe and treatment-resistant cases of BS. **CONCLUSION:** This case report illustrates the diagnostic and therapeutic complexity of Behçet's Syndrome, highlighting its multisystemic presentation and refractoriness to conventional treatments. The patient exhibited the classic triad of the disease, though with an atypical onset and absence of genetic markers, which complicated the initial diagnosis. Therapeutic failure with multiple immunosuppressive agents reinforces the need for an individualized, multidisciplinary, patient-centered approach. The case also emphasizes the relevance of clinical case reports for identifying patterns and supporting diagnostic reasoning, contributing to optimal management and comprehensive care for patients with BS.

Keywords: Behçet's Syndrome. Vasculitis. Therapeutic refractoriness.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 METODOLOGIA.....	13
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	14
4 CONCLUSÃO.....	17
REFERÊNCIAS	18

RELATO DE CASO: SÍNDROME DE BEHÇET COM APRESENTAÇÃO ATÍPICA E DESAFIOS TERAPÊUTICOS

CASE REPORT: BEHÇET'S SYNDROME WITH ATYPICAL PRESENTATION AND THERAPEUTIC CHALLENGES

RIBEIRO, Katharine Cecília Silva¹

SCHEMPF, Sara Sprengel²

MENDONÇA, Leonardo Oliveira³

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Síndrome de Behçet (SB) é uma doença auto inflamatória crônica e multissistêmica, caracterizada por vasculite que afeta vasos de diferentes calibres. Sua etiologia é desconhecida e a apresentação clínica é variada, com manifestações como úlceras orais e genitais recorrentes, lesões cutâneas, uveíte e, em casos graves, comprometimento neurológico, gastrointestinal e vascular. O diagnóstico é clínico, baseado em critérios do International Study Group for Behçet's Disease. O tratamento inclui colchicina e imunomoduladores, podendo envolver agentes biológicos em casos mais severos. Este trabalho relata um caso clínico registrado na Re.BR.A.ID (CAAE: 73174223.1.1001.0068), com quadro complexo, refratário ao tratamento convencional e marcado por intolerância medicamentosa. O relato reforça a importância do diagnóstico diferencial e da abordagem multidisciplinar frente a formas atípicas e de difícil controle da SB. **METODOLOGIA:** O estudo trata-se de um relato de caso descritivo, retrospectivo e qualitativo, baseado em dados coletados em consulta presencial e no prontuário eletrônico da paciente entre março e agosto de 2025. As informações foram analisadas para descrever quadro clínico, diagnóstico, tratamento e evolução. O projeto foi aprovado pelo CEP da Re.BR.A.ID (CAAE 73174223.1.1001.0068), com TCLE assinado pela paciente. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** O caso apresentado evidencia os desafios diagnósticos e terapêuticos da Síndrome de Behçet, destacando sua capacidade de mimetizar outras condições, como a herpes genital. A paciente apresentou a tríade clássica da doença (úlceras orais, genitais e uveíte), além de artralgia e comprometimento gastrointestinal. Apesar da ausência do marcador genético HLA-B51, o diagnóstico foi mantido com base na avaliação clínica. O tratamento foi dificultado pela refratariedade aos imunossupressores e biológicos utilizados, como Adalimumabe, Golimumabe e Azatioprina, além de efeitos adversos importantes com a pulsoterapia. O caso reforça a importância do diagnóstico diferencial clínico e a necessidade de novas abordagens terapêuticas para casos graves e resistentes da SB. **CONCLUSÃO:** Este relato de caso ilustra a complexidade diagnóstica e terapêutica da Síndrome de Behçet, ressaltando sua apresentação multissistêmica e a refratariedade aos tratamentos convencionais. A paciente apresentou a tríade clássica da doença, mas com início atípico e ausência de marcadores genéticos, dificultando o diagnóstico inicial. A falha terapêutica com múltiplos imunossupressores reforça a necessidade de uma abordagem

individualizada, multidisciplinar e centrada no paciente. O caso também destaca o valor dos relatos clínicos na identificação de padrões e na formulação de hipóteses diagnósticas, contribuindo para o manejo adequado e o suporte integral a pacientes com SB.

Palavras-chave: Síndrome de Behçet. Vasculite. Refratariedade terapêutica.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Behçet's Syndrome (BS) is a chronic, multisystemic autoinflammatory disease characterized by vasculitis affecting blood vessels of various calibers. Its etiology remains unknown, and its clinical presentation is diverse, including recurrent oral and genital ulcers, cutaneous lesions, uveitis, and, in severe cases, neurological, gastrointestinal, and vascular involvement. Diagnosis is clinical and based on the criteria established by the *International Study Group for Behçet's Disease*. Treatment includes colchicine and immunomodulators, with biological agents reserved for more severe cases. This study reports a clinical case registered in Re.BR.A.ID (CAAE: 73174223.1.1001.0068), characterized by a complex presentation, refractoriness to conventional treatment, and medication intolerance. The case highlights the importance of differential diagnosis and multidisciplinary management in atypical and difficult-to-control forms of BS. **METHODOLOGY:** The study is a descriptive, retrospective, and qualitative case report, based on data collected during an in-person consultation and from the patient's electronic medical record between March and August 2025. The information was analyzed to describe the clinical presentation, diagnosis, treatment, and evolution. The project was approved by the Re.BR.A.ID Ethics Committee (CAAE 73174223.1.1001.0068), and informed consent was obtained from the patient. **RESULTS AND DISCUSSION:** The presented case illustrates the diagnostic and therapeutic challenges of Behçet's Syndrome, emphasizing its ability to mimic other conditions, such as genital herpes. The patient exhibited the classic triad of the disease (oral ulcers, genital ulcers, and uveitis), in addition to arthralgia and gastrointestinal involvement. Despite the absence of the genetic marker HLA-B51, the diagnosis was maintained based on clinical evaluation. Treatment was hindered by refractoriness to immunosuppressive and biological therapies, including adalimumab, golimumab, and azathioprine, as well as significant adverse effects associated with pulse therapy. This case underscores the importance of clinical differential diagnosis and the need for new therapeutic approaches for severe and treatment-resistant cases of BS. **CONCLUSION:** This case report illustrates the diagnostic and therapeutic complexity of Behçet's Syndrome, highlighting its multisystemic presentation and refractoriness to conventional treatments. The patient exhibited the classic triad of the disease, though with an atypical onset and absence of genetic markers, which complicated the initial diagnosis. Therapeutic failure with multiple immunosuppressive agents reinforces the need for an individualized, multidisciplinary, patient-centered approach. The case also emphasizes the

relevance of clinical case reports for identifying patterns and supporting diagnostic reasoning, contributing to optimal management and comprehensive care for patients with BS.

Keywords: Behçet's Syndrome. Vasculitis. Therapeutic refractoriness.

[1] Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. dkatharine@estudante.unisa.br

[2] Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. g-sara3z@estudante.unisa.br

[3] Professor Orientador. Doutor, Universidade Santo Amaro -SP – lomendonca@prof.unisa.br

1 INTRODUÇÃO

A síndrome de Behçet foi descrita por Hipócrates no ano 5 A.C, sendo observada ulcerações bucais e genitais associadas à inflamação ocular. Em 1937, Hulusi Behçet, dermatologista turco, caracterizou a doença anunciando a coexistência de estomatites, ulcerações genitais e envolvimento ocular^{1 2}.

A Síndrome de Behçet (SB) é uma doença auto inflamatória crônica multissistêmica de etiologia desconhecida, caracterizada por vasculite de vasos de calibres variados. Sua apresentação clínica é heterogênea, envolvendo principalmente úlceras orais e genitais recorrentes (“úlceras bipolares”), lesões cutâneas (“pseudofoliculite”), uveíte e, em casos mais graves, acometimento neurológico, gastrointestinal e vascular. O diagnóstico da SB é eminentemente clínico, baseado em critérios estabelecidos, como os do International Study Group for Behçet's Disease (ISG), que incluem úlceras orais recorrentes associadas a pelo menos dois dos seguintes: úlceras genitais recorrentes, lesões oculares, lesões cutâneas ou teste de patergia positivo. O tratamento preventivo de crises é com a colchicina e o uso de imunomoduladores e/ou biológicos é guiado pela manifestação clínica subjacente. Casos grave, refratários ou recalcitrantes são reportados na literatura, principalmente por apresentarem evolução agressiva, múltiplas recorrências e resposta limitada às terapias convencionais^{1 2 3 4 5}.

Este trabalho tem como objetivo a relatar um caso de Síndrome de Behçet que apresentou um quadro clínico complexo e desafiador, tanto com resposta terapêutica insatisfatória a múltiplos imunossupressores quanto com eventos adversos complexos e intolerância medicamentosa. O caso destaca a importância do diagnóstico diferencial e da abordagem multidisciplinar em pacientes com apresentações atípicas da doença, bem como os desafios no manejo de casos refratários.

2 METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se como um Relato de Caso de natureza descritiva, com abordagem retrospectiva e qualitativa. A coleta de dados foi realizada no ambulatório de imunologia do Complexo de Saúde Dr. Wladimir Arruda, e as informações clínicas relevantes foram obtidas durante uma consulta presencial com a paciente. O período de análise compreendeu os dados registrados no prontuário eletrônico da paciente entre março de 2025 e agosto de 2025. As informações foram extraídas, organizadas e analisadas de forma criteriosa para a elaboração do relato, com foco na apresentação do quadro clínico, diagnóstico, tratamento e evolução. Em atendimento às diretrizes éticas para pesquisa envolvendo seres humanos, o estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Re.BR.A.ID - Rede Brasileira de Doenças Autoinflamatórias e Imunodesregulatórias, sob o número de CAAE 73174223.1.1001.0068, e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi obtido da paciente para a publicação do caso.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A paciente é do sexo feminino, branca, 26 anos, solteira, natural e residente de São Paulo, farmacêutica em análises clínicas, o quadro clínico da paciente iniciou -se com úlceras genitais recorrentes, e apesar de exames laboratoriais e biópsia serem consistentemente negativos para vírus. Após seis meses de tratamento ineficaz com aciclovir, a paciente realizou exames hematológicos, os quais revelaram alterações. A partir de então, a investigação diagnóstica foi ampliada, envolvendo diversas especialidades médicas, incluindo reumatologia, oftalmologia e gastroenterologia, culminando no diagnóstico de Síndrome de Behçet.

As manifestações clínicas da paciente eram multissistêmicas e altamente incapacitantes. As úlceras bipolares (orais, genitais e anais) eram uma queixa constante, com 3-4 episódios semanais, afetando lábios, canto da língua e mucosa jugal na boca, e grandes lábios na região genital. Além disso, a paciente apresentava feridas estomacais, confirmadas por endoscopia digestiva alta, e um intenso envolvimento articular, caracterizado por artralgia, edema, hiperemia, dor e limitação de movimento, com agravamento ao final do dia e em dias frios. Durante as crises, a paciente também desenvolvia uveíte, manifestada por dor, coceira, sensação de 'areia no olho' e visão embaçada, além de vasculite, com o surgimento de pequenos vasos estourados nas pernas, e foliculite ocasional. As crises eram de início súbito e remissão espontânea em 1-2 dias, porém com variabilidade na apresentação e nos locais afetados.

Durante as crises, esperava-se encontrar elevação de marcadores inflamatórios como PCR, VHS e Proteína Amiloide A, além de leucocitose com neutrofilia. O HLA B51, um marcador de predisposição genética para SB, era negativo no caso da paciente, o que, no entanto, não descartava o diagnóstico.

O curso da doença foi marcado por uma resposta terapêutica insatisfatória a múltiplos imunossupressores. O tratamento inicial com Adalimumabe resultou em uma melhora parcial das recidivas (de 4-5 vezes/mês para 1-2 vezes/mês), mas foi associado a inchaço facial. O Golimumabe, não trouxe melhora e causou múltiplos efeitos colaterais.

Azatioprina e Prednisolona, usados entre os imunossupressores, mostraram-se ineficazes. A pulsoterapia com Metilprednisolona também não obteve resultados, levando a inchaço, dor, desconforto gastrointestinal e piora das úlceras e do inchaço articular. Desde outubro de 2024, a paciente não estava em uso de DMARDs (Drogas Modificadoras da Doença Antirreumáticas), dependendo apenas de tratamento sintomático com AINEs, tramadol, codeína e morfina, e necessitando de hospitalizações frequentes, onde recebia Prednisolona em altas doses sem resolução efetiva dos sintomas, apenas inchaço. Em 1 de abril de 2025, houve uma nova tentativa de tratamento, onde se iniciou o uso de colchicina 0,5 mg ao dia, entretanto apresentou exacerbação dos efeitos colaterais descritos em bula (diarreia, desconforto estomacal, hemorroida, estufamento), suspendeu uso após 7 dias de tratamento, o medicamento foi trocado por colchicina francesa 1mg ao dia e ainda assim apresentou mais efeitos colaterais do que benefícios do uso, cessando a utilização do medicamento.

O presente caso ilustra os desafios diagnósticos e terapêuticos da Síndrome de Behçet, uma doença rara e complexa que pode mimetizar outras condições, como a herpes genital, como ocorreu inicialmente com a paciente. A paciente em questão apresentava a tríade clássica de úlceras orais, genitais e uveíte, além de outras manifestações como artralgia e envolvimento gastrointestinal, que reforçam o diagnóstico ^{1 2}.

Apesar da ausência do HLA B51, um marcador genético associado à predisposição para SB, o diagnóstico não foi descartado, o que corrobora a importância da avaliação clínica abrangente ^{3 4}.

O curso da doença na paciente foi desafiador devido à refratariedade ao tratamento. Diversos imunossupressores, incluindo biológicos como Adalimumabe e Golimumabe, além de Azatioprina e corticosteroides, foram utilizados sem sucesso duradouro. A pulsoterapia com Metilprednisolona, uma abordagem para casos graves, também se mostrou ineficaz e com efeitos colaterais significativos. A colchicina, mencionada como um tratamento fundamental para a SB por sua capacidade de inibir a migração neutrofílica, não foi detalhada no regime terapêutico da paciente, mas é um pilar no manejo da doença, especialmente para as manifestações mucocutâneas e

articulares ⁵.

Este caso reforça a importância de considerar a Síndrome de Behçet em pacientes com úlceras orais e genitais recorrentes, mesmo na ausência de marcadores genéticos típicos ou quando a apresentação inicial mimetiza outras condições. A refratariedade ao tratamento convencional destaca a necessidade de pesquisas contínuas para identificar novas terapias e aprimorar o manejo de pacientes com SB grave e refratária^{6 7}.

4 CONCLUSÃO

Os relatos de caso contribuem muito para a comunidade médica auxiliando a identificar os padrões de lesão e formular uma hipótese diagnóstica se baseando no quadro sindrômico que seguem o perfil da tríade clássica desta doença (úlceras genitais e úlceras orais recorrentes associadas à uveíte).

Este relato de caso descreve a complexa jornada diagnóstica e terapêutica de uma paciente com Síndrome de Behçet, destacando a natureza multissistêmica e a refratariedade da doença a tratamentos convencionais. A apresentação atípica inicial, a ausência de marcadores genéticos clássicos e a resposta insatisfatória a múltiplos imunossupressores ressaltam a necessidade de uma abordagem diagnóstica e terapêutica individualizada e multidisciplinar. O caso enfatiza a importância da suspeita clínica precoce, da investigação aprofundada e do suporte psicossocial para pacientes com Síndrome de Behçet, visando melhorar a qualidade de vida e o prognóstico a longo prazo.

REFERÊNCIAS

1. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet*. 1990;335(8697):1078-80.
2. Yazici H, Hatemi G, Yazici Y. Behçet syndrome: a rheumatological perspective. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(11):1989-95.
3. Direskeneli H, Mumcu G. Immunopathogenesis of Behçet's disease. *Clin Immunol*. 2023;247:109263.
4. Jesus AA, Silva CA, Oliveira S. Behçet Syndrome: Looking for Evidences. *Rev Bras Reumatol [Internet]*. 2006 [citado 2025 ago 20];46(2):129- 36.
5. Souza WN, Oliveira LC, Costa JM. Desafios diagnósticos da Síndrome de Behçet: uma revisão sistemática. *Rev Bras Anal Clin [Internet]*. 2020 [citado 2025 ago 20];52(4):335-43.
6. Oliveira LR, Costa DA, Pereira FB, et al. Síndrome de Behçet 2022: avanços e perspectivas [Internet]. São Paulo: Internet Médica; 2022 [citado 2025 ago 20].
7. Hatemi G. Behçet's syndrome: one year in review 2024. *Clin Exp Rheumatol [Internet]*. 2024 [citado 2025 ago 20]. Disponível em: <https://www.clinexprheumatol.org/article.asp?a=21652>.

UNIVERSIDADE DE SANTO
AMARO - UNISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Autoinflamação Brasil-França: Imersão translacional nas bases imunológicas e genéticas da inflamação

Pesquisador: leonardo oliveira mendonca

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 1

CAAE: 73174223.1.2046.0081

Instituição Proponente: OBRAS SOCIAIS E EDUCACIONAIS DE LUZ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 7.265.666

Apresentação do Projeto:

A autoinflamação é um campo da ciência em rápida expansão, como evidenciado pela identificação de mais de 50 genes associados a novas doenças autoinflamatórias monogênicas nos últimos 20 anos. O espectro clínico das doenças autoinflamatórias têm progressivamente se expandido

de doenças predominantemente de um único órgão para distúrbios multissistêmicos que podem iniciar tanto na infância quanto na vida adulta.

Dentre as doenças autoinflamatórias, o grupo brasileiro aqui em questão tem trabalhado com as doenças autoinflamatórias dos inflamassomas, plataformas citoplasmáticas da imunidade inata com enorme capacidade inflamatória. A principal complicação destas desordens, caso não tratadas, é a amiloidose sistêmica do tipo AA, campo que o grupo brasileiro também vem trabalhando. Já o grupo Francês é reconhecido pelo trabalho com outro grupo de doenças autoinflamatórias, as interferonopatias. Trata-se de desordens decorrentes da ativação constitutiva dos interferons do tipo 1.

Apesar do grande avanço neste campo, ainda existem inúmeras demandas não atendidas nas doenças autoinflamatórias em geral, tais como: descrições clínicas e terapêuticas de inúmeras

Endereço: Rua Profº Enéas de Siqueira Neto, 340

Bairro: Jardim das Imbuías

CEP: 04.829-300

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2141-8687

E-mail: pesquisaunisa@unisa.br

UNIVERSIDADE DE SANTO AMARO - UNISA



Continuação do Parecer: 7.265.666

doenças já diagnosticadas, biomarcadores para as diferentes síndromes, genética que expliquem doenças sem gene identificável e genética que explique as diferenças de fenótipos dentro da mesma doença. Este é um projeto colaborativo Brasil/França que propõe um grupo de trabalho para mitigar estas características não atendidas levando em consideração as nossas expertises e experiências translacionais únicas, como estabelecimento de coorte de pacientes e bases genéticas das doenças autoinflamatórias.

Hipótese: Inexistem dados desta natureza em território Brasileiro e o conhecimento da epidemiologia geral e também local é essencial para tomada de decisões. A grande mistura genética da população brasileira faz com que haja encontros tanto casuais, quanto intra-familiares de mutações que causam enorme prejuízo proteico e conseqüentemente o surgimento de doenças monogênicas. Contudo, pouco se sabe se neste mesmo encontro, a associação de outros genes correlatos também teriam fator adicional ao fenótipo, tanto em quantidade, quanto em diversidade e também em gravidade. Também desconhece-se a base imunológica destas inúmeras doenças na população brasileira. Por fim, por ser território fértil de surgimento de novas mutações é provável que fenômenos inflamatórios possam ter base genética e imunológica ainda não conhecida na literatura médica mundial.

Objetivo da Pesquisa:

Caracterização clínica, imunológica e molecular das doenças autoinflamatórias no Brasil.

Definição epidemiológica e geográfica destas doenças no Brasil por microrregião;

Definição das bases clínica das doenças autoinflamatórias e também das bases imunológicas e moleculares destas doenças no Brasil.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: A coleta de sangue periférico pode causar um pouco de dor, vermelhidão ou manchas roxas (hematoma) no local da coleta e há um risco mínimo de infeccionar o local da picada, porém será realizada por um profissional treinado e com anos de experiência na área. Estaremos disponíveis para ajudar em qualquer evento desagradável ou doloroso que o participante apresente e prescrever medicamentos que acharmos necessários para melhorar

Endereço: Rua Profº Enéas de Siqueira Neto, 340

Bairro: Jardim das Imbuías

CEP: 04.829-300

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2141-8687

E-mail: pesquisaunisa@unisa.br

UNIVERSIDADE DE SANTO AMARO - UNISA



Continuação do Parecer: 7.265.666

esses eventos relacionados à coleta. O participante tem o direito de buscar indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

Benefícios: As informações obtidas a partir desta pesquisa em relação às bases imunológicas e genéticas da inflamação poderão trazer benefícios a indivíduos com doenças inflamatórias no geral por promoverem um melhor entendimento da fisiopatologia destas doenças e, assim, possibilitarem o desenvolvimento de novas opções diagnósticas e terapêuticas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo multicêntrico com 53 centros participantes sendo que a Unisa será um deles.

Trata-se de estudo transversal de análise retrospectiva de dados de intervenção para coleta de exames laboratoriais para análise genética e imunológica. A amostra será mantida no Laboratório de Investigações Médicas ç LIM-19 da Faculdade de Medicina da USP.

Atualmente ambos grupos construíram um banco único de dados clínicos e genéticos de pacientes com características autoinflamatórias. Especificamente, o ambulatório de doenças autoinflamatórias e imunodesregulatórias da disciplina de imunologia clínica do HC-FMUSP acompanha em torno de 1000 pacientes com síndromes autoinflamatórias/imunodesregulatórias e, somente 50% foi sequenciado pelo projeto genomas raros do SUS.

Do outro lado, o laboratório de neurogenética e neuroinflamação do Prof. Yanick Crow, estabeleceu uma `database de mais de 3500 pacientes com sintomas autoinflamatórios sugestivos de interferonopatias, neste caso representativo da população francesa.

Sequenciamento de segunda geração (exoma e/ou genoma) e resultados positivos só foram encontrados em cerca de 30-40% de ambas coortes. Sendo assim este grupo propõe que os trabalhos sejam feitos em passos e etapas. Neste momento, a participação francesa limitar-se-à a co-orientação e tomadas de decisão do projeto.

ETAPA 1) Criação da rede brasileira de autoinflamação e imunodesregulação, com formação de registro (indefinido).

ETAPA 2) Análise genética de pacientes não sequenciados e reanálise de dados genéticos

Endereço: Rua Profº Enéas de Siqueira Neto, 340

Bairro: Jardim das Imbuías

CEP: 04.829-300

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2141-8687

E-mail: pesquisaunisa@unisa.br

UNIVERSIDADE DE SANTO AMARO - UNISA



Continuação do Parecer: 7.265.666

daqueles já sequenciados, tanto positivos quanto negativos para busca de metadados, sendo eles: novas variantes; variantes que expliquem variantes clínicas e risco de heterozigose composta.

ETAPA 3) Criação de biorrepositório de DNA, células (PBMC) e soro/plasma com acesso posterior e com necessidade de nova submissão ao CEP.

Análises funcionais de inflamassomas (NLRP3, NLRP1, AIM2, NLRC4); expressão de genes estimulados pelo interferon tipo I, II e III; expressão de genes estimulados pelo sistema NFkB; Expressão de FOXP3; fosforilação de STAT1/3/5; Dosagem de ADA2; citotoxicidade de NK.

ETAPA 4) Exploração imuno-inflamatória da desregulação imunológica na autoinflamação: Análise dos inflamassomas (serão incluídos todos aqueles com suspeita de CAPS, TRAPS, Hiper IgD, Febre Familiar do Mediterrâneo e PFAPA); Análise enzimática de ADA2 (serão incluídos todos aqueles com suspeita de DADA2); Análise da assinatura de interferon tipo I (serão incluídos todos aqueles com suspeita de Interferonopatia); Avaliação de Treg (serão incluídos todos aqueles com suspeita de Tregopatia); Avaliação de citotoxicidade de NK (serão incluídos todos aqueles com suspeita de defeitos de citotoxicidade de NK); Exploração de novos biomarcadores insensíveis utilizando a tecnologia nanostring (todos os indivíduos suspeitos de novas doenças).

Critério de Inclusão: Indivíduos de qualquer idade e gênero com diagnóstico de doença autoinflamatória e que tenham assinado o TCLE.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de rosto - assinada e de acordo.

TCLE para menores de 18 anos - de acordo e com todas as informações necessárias presentes.

TCLE - de acordo.

Termo de Assentimento - apresentado e de acordo para cada faixa etária estudada.

Carta coparticipante da Faculdade de Medicina HCFMUSP - apresentado adendo ao projeto e inclusão de centro coparticipante.

Adendo com a Inclusão do pesquisador da Unisa - apresentada e assinada pelo responsável.

Projeto - apresentado na Plataforma Brasil

**UNIVERSIDADE DE SANTO
AMARO - UNISA**



Continuação do Parecer: 7.265.666

Termo de utilização do Biorepositório - apresentado e assinado pelo pesquisador.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2457637.pdf	21/11/2024 08:30:00		Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto_aubrafra_unisa_assinado.pdf	18/11/2024 11:56:20	leonardo oliveira mendonca	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	Solicitacao_PROJETO_AUBRAFRA_UNISA.pdf	15/11/2024 11:34:27	leonardo oliveira mendonca	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_responsaveis_UNISA.docx	15/11/2024 11:33:26	leonardo oliveira mendonca	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_maiores_18_anos_UNISA.docx	15/11/2024 11:32:57	leonardo oliveira mendonca	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TAI_12_17_UNISA.docx	15/11/2024 11:32:51	leonardo oliveira mendonca	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TAI_8_11_UNISA.docx	15/11/2024 11:32:44	leonardo oliveira mendonca	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TAI_4_7.docx	15/11/2024 11:32:32	leonardo oliveira mendonca	Aceito
Outros	adendo1_assinado.pdf	25/10/2024 15:21:29	leonardo oliveira mendonca	Aceito

**UNIVERSIDADE DE SANTO
AMARO - UNISA**



Continuação do Parecer: 7.265.666

Parecer Anterior	adendo1_editavel.docx	25/10/2024 15:21:08	leonardo oliveira mendonca	Aceito
Outros	ADENDO_1_Aubrafra.docx	27/08/2024 12:46:08	leonardo oliveira mendonca	Aceito
Outros	ADENDO_1_AUBRAFRA.pdf	22/08/2024 18:36:43	leonardo oliveira mendonca	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Arquivo_AuBraFra_23_julho_original.odt	23/07/2024 10:33:53	leonardo oliveira mendonca	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Arquivo_AuBraFra_23_julho_corrigido.doc	23/07/2024 10:33:07	leonardo oliveira mendonca	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TAI_12_17_COFECUBE_23_julho_corrigido.doc	23/07/2024 09:52:41	leonardo oliveira mendonca	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TAI_8_11_COFECUBE_23_julho_corrigido.doc	23/07/2024 09:52:33	leonardo oliveira mendonca	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TAI_12_17_COFECUBE_23_julho_original.docx	23/07/2024 09:48:41	leonardo oliveira mendonca	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TAI_8_11_COFECUBE_23_julho_original.docx	23/07/2024 09:48:21	leonardo oliveira mendonca	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TAI_4_8_COFECUBE_10_Junho.docx	16/06/2024 14:32:27	leonardo oliveira mendonca	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_RESPONSAVEIS_COFECUBE_10_junho.docx	16/06/2024 14:32:15	leonardo oliveira mendonca	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_maiores_18anos_COFECUBE_10_Junho.docx	16/06/2024 14:31:59	leonardo oliveira mendonca	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	AUBRAFRA_15_JUNHO_CORRECOES_MARCADAS.pdf	15/06/2024 13:21:54	leonardo oliveira mendonca	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	AUBRAFRA_15_JUNHO_MODIFICADO.pdf	15/06/2024 13:20:00	leonardo oliveira mendonca	Aceito
TCLE / Termos de	TCLE_RESPONSAVEIS_COFECUBE_10_junho.docx	15/05/2024	leonardo oliveira	Aceito

UNIVERSIDADE DE SANTO
AMARO - UNISA



Continuação do Parecer: 7.265.666

Assentimento / Justificativa de Ausência	5_MAIO.docx	18:21:44	mendonca	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_maiores18anos_COFECUBE_15 _MAIO.docx	15/05/2024 18:17:11	leonardo oliveira mendonca	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	BIOREPOSITARIO_COFECUBE_LEO.p df	26/07/2023 10:44:13	leonardo oliveira mendonca	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 03 de Dezembro de 2024

Assinado por:
Patrícia Colombo de Souza
(Coordenador(a))

