ANA GABRIELA HOUNIE

**Transtornos do espectro obsessivo-compulsivo e
febre reumática: um estudo de transmissão familiar**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Psiquiatria.

Orientador: Dr. Eurípedes Constantino Miguel Filho

SÃO PAULO

2003

Dedico este trabalho ao meu pai, Jorge, e a minha mãe, Emília, exemplos de honestidade, dignidade e retidão, grandes incentivadores do meu gosto pela ciência, com os quais aprendi que a humildade pode ser tão ou mais importante que a sabedoria.

Agradecimentos

Em primeiríssimo lugar a Maria Alice De Mathis, sem cuja ajuda este trabalho teria sido impossível de realizar. Foi ela quem me ajudou a convidar os pacientes, agendá-los, entrevistá-los, além de colaborar na inserção dos dados no computador e na sua infinita revisão, sempre que meu perfeccionismo exigia. Sempre de bom humor, dedicada e eficiente. Uma excelente parceira!

A todos os que colaboraram com esta pesquisa entrevistando os seus sujeitos: André Seixas, Daniela Dourado, Fernando Akkerman, Juliana Diniz, Marcos Salem, Maria Claudia Bravo, Maria Eugênia De Mathis, Priscila Chacon, Pedro Alvarenga, Rosemar Prota, Sérgio Brotto, Yara Garzuzi. Agradeço também a Karen Miguita, pela coleta do sangue dos pacientes. Em relação a eles, em retribuição, espero ter contribuído para sua formação clínica e científica.

Ao meu orientador, Eurípedes Constantino Miguel Filho, que me proporcionou a dura, mas edificante experiência, não só de fazer um doutorado, mas também de me integrar em um novo grupo, uma nova cidade, um novo mundo.

A Idalina Shimoda, que me acolheu, amparou em momentos difíceis, acompanhou nos alegres e se fez minha amiga.

Ao meu companheiro Waldo Mermelstein, que com paciência, tolerância e incentivo cedeu o seu tempo comigo para que a pesquisa e sua escrita avançassem.

Ao Prof David Pauls, que me ensinou toda a metodologia necessária à realização deste trabalho, deu-me o privilégio de conhecê-lo profissional e pessoalmente, mostrando ser uma pessoa extremamente sensível e correta.

A Maria Conceição do Rosario-Campos, que me hospedou nos primeiros dias em São Paulo e é um exemplo de dedicação, obstinação e seriedade.

Aos colegas do PROTOC, que me receberam de braços abertos e enfrentaram comigo as dores e delícias do conviver em grupo: Roseli Gedanke Shavitt, Marcos Mercadante, Antonio Carlos Lopes, Mariana

Curi, Ygor Ferrão, José Carlos Castillo, Ana Regina Castillo, Marilena Saviero, Rudá Porto Filgueiras, Cristina Belloto.

Ao Dr Fernando Asbahr, que gentilmente me cedeu os números dos telefones dos pacientes de sua pesquisa para que eu pudesse tentar ampliar minha amostra.

A todos os professores, colegas e amigos de Recife, que me “criaram” e sem os quais eu não teria conseguido chegar aqui: Ângela Gusmão, Carla Braga, Everton Sougey, Gersineide, Glória Dias, João Alberto Carvalho, Juarez Brissant, Kátia Petribú, Lúcia Figueiroa, Mabel Cavalcanti, Marcello Cavalcanti Borges, Maria Cristina Cavalcanti, Nize Carneiro, Osmar Gouveia, Othon Bastos, Socorro, Tácito Medeiros, Tereza Dubeux. E se esqueci alguém, que me perdoe a injustiça!

A todos da ASTOC - Cecília Labate, Maura Carvalho, Maria Cristina De Luca e Terumi Yokohama, pelo exemplo de dedicação ao paciente e suas famílias.

Enfim, a FAPESP, que por meio de seu suporte financeiro (processos 98/15013-9 e 99/12205-7) permitiu que o trabalho fosse realizado e eu me sustentasse em São Paulo.

Sumário

LISTA DE SIGLAS	viii
LISTA DE TABELAS	x
Resumo	xii
Summary	xiv
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 FEBRE REUMÁTICA	2
1.1.1 Quadro Clínico	4
1.1.2 Genética da febre reumática	8
1.2 TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO	11
1.2.1 Genética do transtorno obsessivo-compulsivo	12
1.3 SÍNDROME DE TOURETTE	17
1.3.1 Genética da síndrome de Tourette	18
1.4 O ESPECTRO OBSESSIVO-COMPULSIVO	20
1.4.1 Transtorno dismórfico corporal	22
1.4.2 Genética do transtorno dismórfico corporal	24
1.4.3 Tricotilomania	25
1.4.4 Genética da tricotilomania	26
1.5 CONCEITO METODOLÓGICO DESTA PESQUISA: GENÉTICA EPIDEMIOLÓGICA	28
1.6 JUSTIFICATIVA DESTE ESTUDO	31
2. OBJETIVOS E HIPÓTESES	37
3. CASUÍSTICA E MÉTODO.....	39
3.1 ASPECTOS ÉTICOS.....	40
3.2 AMOSTRA	40
3.2.1 Recrutamento.....	41
3.2.2 Critérios de exclusão	42
3.3 AVALIAÇÃO PSIQUIÁTRICA	43
3.3.1 Treinamento dos entrevistadores	48
3.3.2 Estimativa do diagnóstico (best estimate diagnosis)	49
3.3.3 Confiabilidade do diagnóstico realizado pelos entrevistadores	50
3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	50
4. RESULTADOS.....	53
4.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DOS PROBANDOS.....	54
4.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PROBANDOS	55
4.2.1 Probandos com febre reumática.....	55
4.2.2 Grupo de probandos-controle	57
4.2.3 Avaliação psiquiátrica.....	57
4.2.3.1 Transtornos do espectro obsessivo-compulsivo, conceitos restrito e ampliado	57
4.2.3.3 Outros transtornos de ansiedade.....	62
4.2.3.4 Transtornos do humor.....	63
4.2.3.5 Outros transtornos	63

4.3	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DOS FAMILIARES DE PRIMEIRO GRAU.....	64
4.4	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS FAMILIARES DE PRIMEIRO GRAU	65
4.4.1	Febre reumática	65
4.4.2	Avaliação psiquiátrica.....	67
4.4.2.1	Transtornos do espectro obsessivo-compulsivo-conceito restrito	67
4.4.2.2	Transtornos do espectro obsessivo-conceito ampliado.....	74
4.4.2.3	Outros transtornos de ansiedade.....	74
4.4.2.4	Transtornos do humor.....	76
4.4.2.5	Outros transtornos	77
4.5	COMPARAÇÃO FINAL	78
4.5.1	Transtornos do espectro obsessivo-compulsivo restrito.....	79
4.5.2	Transtornos do espectro obsessivo ampliado	85
4.5.3	Outros transtornos de ansiedade.....	86
4.5.4	Transtornos do humor.....	86
4.5.5	Outros transtornos.....	87
5.	DISCUSSÃO	88
5.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA	90
5.1.1	Características clínicas da FR.....	90
5.1.2	História familiar de FR.....	91
5.2	AValiação PSIQUIÁTRICA DOS PROBANDOS	92
5.3	CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS FAMILIARES DE PRIMEIRO GRAU	94
5.4	CARACTERÍSTICAS PSIQUIÁTRICAS DOS FAMILIARES DE PRIMEIRO GRAU	95
5.4.1	Transtornos do espectro obsessivo-compulsivo restrito	95
5.4.2	Transtornos do espectro obsessivo-compulsivo ampliado	98
5.4.3	Transtornos de ansiedade.....	99
5.4.4	Transtornos do humor.....	100
5.5	LIMITAÇÕES DESTE ESTUDO	101
5.6	PERSPECTIVAS FUTURAS	106
6.	CONCLUSÕES	108
7.	ANEXOS.....	111
	ANEXO A	112
	ANEXO B	118
	ANEXO C	127
	ANEXO D	133
	ANEXO E	137
	ANEXO F.....	150
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	159

LISTA DE SIGLAS

CS	CORÉIA DE SYDENHAM
DSM-IV	<i>DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS</i>
FGC	FAMILIARES DE PROBANDOS-CONTROLE
FGFR	FAMILIARES DE PROBANDOS COM FR
FGFR-DX	FAMILIARES DE PORTADORES DE FEBRE REUMÁTICA SEM UM TRANSTORNO DO ESPECTRO
FGFR+DX	FAMILIARES DE PORTADORES DE FEBRE REUMÁTICA E UM TRANSTORNO DO ESPECTRO OBSESSIVO-COMPULSIVO.
FPG	FAMILIARES DE PRIMEIRO GRAU
FR	FEBRE REUMÁTICA
GC	GRUPO CONTROLE
GEE	<i>GENERALIZED ESTIMATED EQUATIONS</i> (EQUAÇÕES DE ESTIMAÇÃO GENERALIZADAS)
ICR	INSTITUTO DA CRIANÇA
IOR	INSTITUTO DE ORTOPEDIA
KSADS	<i>KIDDIE-SCHIZOPHRENIA AND AFFECTIVE DISORDER SCHEDULE</i>
PANDAS	PEDIATRIC AUTOIMMUNE NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS ASSOCIATED TO A STREPTOCOCCAL INFECTION
PC	PROBANDOS-CONTROLE

SCID	ENTREVISTA CLÍNICA ESTRUTURADA PARA OS TRANSTORNOS DO EIXO I DO DSM-IV
SOC	SINTOMAS OBSESSIVO-COMPULSIVOS
ST	SÍNDROME DE TOURETTE
TAG	TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA
TDC	TRANSTORNO DISMÓRFICO CORPORAL
TEO	TRANSTORNOS DO ESPECTRO OBSESSIVO-COMPULSIVO
TTC	TRANSTORNO DE TIQUES CRÔNICOS
TTM	TRICOTILOMANIA
TTT	TRANSTORNO DE TIQUES TRANSITÓRIOS
TOC	TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO
SOE	SEM OUTRA ESPECIFICAÇÃO
THDA	TRANSTORNO DE HIPERATIVIDADE E DÉFICIT DE ATENÇÃO

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Critérios clínicos da febre reumática.....	5
Tabela 2	Principais estudos de famílias de portadores de transtorno obsessivo-compulsivo.....	14
Tabela 3	Transtornos do espectro obsessivo-compulsivo em probandos com febre reumática com e sem coréia e controles.....	58
Tabela 4	Transtornos do espectro obsessivo-compulsivo e probandos com febre reumática e controles.....	59
Tabela 5	Taxas corrigidas para idade para transtornos do espectro combinados em probandos com febre reumática e probandos-controle.....	61
Tabela 6	Outros transtornos de ansiedade em probandos com febre reumática com e sem coréia e controles.....	63
Tabela 7	Transtornos do espectro obsessivo restrito em familiares de probandos com febre reumática com e sem coréia e controles.....	68
Tabela 8	Transtornos do espectro obsessivo – compulsivo restrito em familiares de probandos com febre reumática e de probandos-controle.....	69
Tabela 9	Riscos mórbidos dos transtornos do espectro obsessivo corrigidos para idade em familiares de probandos com febre reumática e de probandos-controle.....	71
Tabela 10	Riscos mórbidos para transtorno obsessivo-compulsivo corrigidos para idade em familiares de probandos com febre reumática e de probandos-controle.....	71
Tabela 11	Riscos mórbidos para transtornos do espectro combinados em familiares de probandos com febre reumática e de probandos-controle...	72
Tabela 12	Outros transtornos de ansiedade em familiares de probandos com febre reumática com e sem coréia e de probandos-controle.....	75
Tabela 13	Outros transtornos de ansiedade em familiares de probandos com febre reumática e de probandos-controle.....	76
Tabela 14	Transtornos do humor em familiares de probandos com febre reumática com e sem coréia e de probandos-controle.....	77

Tabela 15	Transtornos do espectro obsessivo restrito em familiares de probandos casos e controles classificados quanto à presença de algum transtorno do espectro no probando.....	80
Tabela 16	Transtornos do espectro hierarquizados em familiares de probandos casos e controles classificados quanto à presença de algum transtorno do espectro no probando.....	81
Tabela 17	Riscos mórbidos dos transtornos do espectro restrito corrigidos para a idade em familiares de probandos casos e controles classificados quanto à presença de algum transtorno do espectro no probando.....	82
Tabela 18	Riscos mórbidos para transtornos do espectro combinados em familiares de probandos casos e controles classificados quanto à presença de algum transtorno do espectro no probando.....	83
Tabela 19	História familiar de primeiro grau dos genitores dos probandos casos e controles classificados quanto à presença de algum transtorno do espectro no probando.....	84
Tabela 20	História familiar de primeiro e segundo graus dos genitores dos probandos casos e controles classificados quanto à presença de algum transtorno do espectro no probando.....	85
Tabela 21	Outros transtornos de ansiedade em familiares de probandos casos e controles classificados quanto à presença de algum transtorno do espectro no probando.....	86

Resumo

HOUNIE, A.G. **Transtornos do espectro obsessivo-compulsivo e febre reumática: um estudo de transmissão familiar**. São Paulo, 2003. 174p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

A febre reumática (FR) é uma doença autoimune causada por anticorpos desenvolvidos contra o estreptococo beta hemolítico do grupo A (SBHGA). Estudos recentes amparam a noção de que a FR esteja associada ao transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), independentemente da presença de outras manifestações no sistema nervoso central (ex.: coréia de Sydenham - CS). O TOC frequentemente surge acompanhado por outros transtornos, como aqueles denominados de transtornos do espectro obsessivo (TEO), entre eles, a síndrome de Tourette (ST), o transtorno de tiques crônicos (TTC) e o transtorno dismórfico corporal (TDC). Alguns deles parecem apresentar uma relação geneticamente determinada. Um subgrupo de TOC é geneticamente relacionado à ST, podendo ser considerado uma expressão fenotípica alternativa de seu genótipo. Um recente estudo de famílias de portadores de TOC encontrou alta frequência de TDC nos seus familiares de primeiro grau, além de transtornos de tiques. Neste estudo de famílias buscamos verificar a frequência de TOC e TEO relacionados em familiares de portadores de FR, com ou sem CS e em um grupo controle, na tentativa de determinar se existe agregação familiar desses transtornos em famílias com FR. Foram avaliados 98 probandos e seus 381 familiares de primeiro grau (FPG). Dos 98 probandos, 31 eram portadores de FR sem CS, 28 tinham FR com CS e 39 eram controles sem FR recrutados em um ambulatório de ortopedia. Entrevistadores treinados avaliaram os sujeitos por meio de entrevistas semi-estruturadas (KSADS e SCID). Vinhetas clínicas foram elaboradas e avaliadas por psiquiatras independentes que faziam a melhor estimativa diagnóstica (*best estimate diagnosis*). Estes avaliadores eram cegos quanto a se os sujeitos eram probandos ou familiares e quanto ao grupo a que pertenciam. As comparações entre as frequências dos transtornos entre os três grupos foram feitas por meio dos testes de Fisher, qui-quadrado, pelas Equações de Estimação Generalizadas (GEE) e pela análise de Kaplan-Meier. Resultados foram considerados estatisticamente significantes quando o nível descritivo (p , bicaudado) do teste foi menor ou igual a 0,05. Os TEO combinados foram mais frequentes em FPG de portadores de FR como um todo (com e sem CS) do que em FPG de probandos controles ($p=0,03$). O TTC foi mais frequente em FPG de probandos com CS do que FPG de controles ($p=0,05$). O TAG foi mais frequente em FPG de portadores de FR do que em FPG de controles ($p=0,008$). Subdividindo os probandos baseados na presença de um TEO, os transtornos de tiques somados ($p, GEE=0,01$), o TDC ($p, GEE=0,02$), e o TAG ($\chi^2=0,004$) individualmente e os TEO combinados ($p, GEE=0,02$) foram mais frequentes em FPG de portadores de FR na presença de TEO comparados aos FPG de controles. Os TEO foram mais frequentes (sem alcançar significância estatística, $p=0,09$) nos FPG de portadores de FR sem um TEO do que nos FPG de controles. A febre reumática nos probandos elevou o risco de seus familiares apresentarem um TEO. Esse risco foi ainda maior se o probando, além

de apresentar FR, tinha ele próprio um TEO. É possível que um subgrupo da FR seja relacionado a TEO e que fatores de susceptibilidade para FR e para TEO tenham um efeito aditivo. Portanto, a FR pode ser considerada um fator de risco para TEO.

Summary

Hounie, A.G. **Obsessive-compulsive spectrum disorders and rheumatic fever: a family study.** São Paulo, 2003. 174p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Rheumatic fever (RF) is an autoimmune disease caused by antibodies against group A beta hemolytic streptococcus (GABHS). Some studies support the notion that RF be associated with obsessive-compulsive disorder (OCD) independent of its manifestations on the central nervous system (eg., Sydenham's Chorea - SC). OCD is often accompanied by other disorders, which are known as obsessive-compulsive spectrum disorders (OCSD), such as Tourette syndrome (TS), chronic tic disorder (CTD) and body dysmorphic disorder (BDD). Some of those putative OCSD seem to share a genetic relationship. An OCD subgroup is genetically related to TS, being considered an alternative phenotype. A recent OCD family study found higher rates of BDD and tic disorders among first-degree relatives (FDR) of OCD probands. This is a family study that assessed the frequency of OCD and OCSD in first-degree relatives of RF probands (with and without SC) in order to verify if there was aggregation of those disorders in RF families. We assessed 98 probands and their 381 first-degree relatives. Of the 98 probands, 31 had RF without SC, 28 had RF with SC and 39 were controls without RF recruited in an orthopedic clinic. Trained interviewers assessed subjects with semi-structured interviews (KSADS and SCID). Clinical vignettes were elaborated and evaluated by independent psychiatrists that assigned best estimate diagnosis. These raters were blind to subject status regarding group and if they were probands or relatives. Comparisons between frequencies of disorders were done with Fisher and chi-square tests, generalized estimated equations (GEE), and Kaplan-Meier survival analyses. Results were considered statistically significant if their level of significance was less or equal to 0.05 (p , two-tailed). OCSD combined were more frequent in FDR of RF probands (with or without SC) than in FDR of controls ($p=0.03$). CTD was more frequent in FDR of SC probands than FDR of controls ($p=0.05$). Generalized anxiety disorder (GAD) was more frequent in FDR of RF probands than in FDR of controls ($p=0.008$). Subdividing probands based on the presence of an OCSD, tic disorders combined (GEE, $p=0.01$), BDD (GEE, $p=0.02$), GAD ($\chi^2=0.004$), and OCSD combined (GEE, $p=0.02$) were more frequent in FDR of RF probands with an OCSD than in FDR of controls. OCSD were also more frequent (non-significantly, $p=0.09$) in FDR of RF probands without an OCSD than in FDR of controls. RF in the probands increased the risk of OCSD in their family members. This risk was even higher if the proband had RF plus an OCSD. It is possible that a subgroup of RF is associated to OCSD and susceptibility factors linked to RF and to OCSD may have an additive effect. Therefore RF may be a risk factor for OCSD.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Febre Reumática

Considera-se que a febre reumática (FR) seja uma complicação tardia, não supurativa, da infecção orofaríngea pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A de Lancefield (SBHGA), também conhecido como *Streptococcus pyogenes*.

Embora a relação entre uma infecção e a FR tenha sido sugerida já no fim século XIX, seis décadas do século 20 se passaram até que essa relação fosse firmemente estabelecida. Somente em 1903 foi que SCHOTMULLER diferenciou os estreptococos hemolíticos dos não-hemolíticos e em 1941 que surgiu a classificação de LANCEFIELD (STOLLERMAN, 1997). No início dos anos 30, o desenvolvimento da anti-estreptolisina O, que mede a quantidade de anticorpos contra o estreptococo, por E.W. TODD, reforçou a idéia de que uma faringite por estreptococos do grupo A fosse responsável pelas seqüelas da febre reumática. Diversos fatores são atualmente associados a sua etiopatogenia. Os fatores de risco para FR podem ser didaticamente categorizados em três: fatores relacionados à bactéria, fatores relacionados ao hospedeiro e fatores socioeconômicos.

Entre os fatores relacionados à bactéria é importante ressaltar que nem toda infecção estreptocócica causa FR, sendo necessário que ela seja causada por uma das cepas ditas reumatogênicas, aquelas com uma carga especialmente virulenta. A virulência depende da cepa, sendo as cepas mais infectantes aquelas com maiores

teores de proteína M. Estas bactérias são encapsuladas e apresentam maior tropismo por tecidos da faringe, ao contrário das cepas chamadas nefritogênicas, com maior afinidade por tecidos da pele. As cepas ditas reumatogênicas causam FR em uma frequência que varia também com a resposta imune do hospedeiro, que por sua vez se modifica de acordo com a virulência do estreptococo infectante (STOLLERMAN, 2001). Embora atualmente não haja dúvidas quanto à relação entre o estreptococo e a FR, apenas em 30% dos casos de FR há o reconhecimento da infecção estreptocócica e um terço ou mais dos pacientes com FR nem sequer recorda haverem tido uma faringite antecedente. Em surtos epidêmicos, FR acomete de 3 a 4% dos portadores de estreptococcia de orofaringe não tratadas (FAÉ et al., 2002) e 0,3% da população sob caráter endêmico (SARAIVA, 1996). Um estudo encontrou uma prevalência de 3,6/1000 em Belo Horizonte (MEIRA et al., 1995).

Entre os fatores socioeconômicos, encontramos a pobreza e a miséria, que levam famílias numerosas a compartilharem ambientes diminutos e insalubres, favorecendo a transmissão do estreptococco entre os familiares. A febre reumática ainda é um problema de saúde pública nos países subdesenvolvidos, entre eles o nosso. No Brasil, 90% das cirurgias cardiológicas infantis se devem a cardites reumáticas (KALIL; GUILHERME, 1998, 2002). Embora seja ainda considerada uma doença do terceiro mundo, os casos de FR tiveram um aumento nos EUA nos últimos anos, a partir da década de 80 (GUILHERME et al., 1995) e em Portugal (BRITO et al., 1996). Antes da década de 80, a prevalência estava diminuindo, mas às custas da redução de recorrências (DISCIASCIO; TARANTA, 1980), ou seja, o número de casos novos (incidência) não diminuiu, sugerindo que a prevenção primária seja mais difícil. De fato, estudos que procuram desenvolver vacinas eficazes estão em andamento (GUILHERME, comunicação pessoal).

Finalmente, incluímos entre os fatores ligados ao hospedeiro a susceptibilidade genética à FR, o gênero e a idade. Não se conhecem raças ou grupos étnicos que sejam resistentes ou extremamente susceptíveis à FR. Entre as crianças menores de dez anos, a coréia de Sydenham (CS) é igualmente freqüente, enquanto que naquelas que já atingiram a puberdade, a CS é três vezes mais freqüente nas do sexo feminino do que nas do masculino (NAUSIEDA et al., 1980). Nas mulheres, a CS é exacerbada ou recorre na gravidez. Em relação à idade, há uma tendência à redução da freqüência com o crescimento, sendo mais rara em adultos. Nos últimos anos, a FR tem começado a ser relatada em adultos portadores de síndrome de imunodeficiência adquirida- AIDS, um dos casos relatados incluindo CS (DICARLO et al., 1989; MESQUITA et al., 1996; GEORGESCU et al., 1997).

Em relação aos fatores genéticos, ainda não está clara a sua importância. Mais adiante, no item sobre genética, discorreremos sobre esse assunto.

1.1.1 Quadro Clínico

A FR manifesta-se de três formas: articular, cardíaca e neurológica. As formas articular e cardíaca ocorrem de forma aguda, na vigência da infecção ou até duas semanas após. A forma neurológica, a chamada coréia de Sydenham (CS), é geralmente autolimitada e ocorre em 10 a 40% das crianças com FR (GOLDENBERG et al., 1993). A relação entre a CS e a FR foi inicialmente sugerida em 1780, mas, apenas no século XX, TARANTA; STOLLERMAN (1956) (apud KUSHNER, 1999) estabeleceram a relação entre a infecção estreptocócica e o início da coréia. A discussão sobre se a coréia seria ou não uma das manifestações da FR deve-se ao fato de que aquela pode surgir até seis meses após a infecção da orofaringe, de maneira que esta se torna difícil de

comprovar laboratorialmente. De fato, a confirmação laboratorial ocorre em até 80% dos casos quando se utilizam as dosagens de anti-estreptolisina O, anti-deoxiribonuclease B ou anti-ADN (LOISELLE; SINGER, 2001).

Por outro lado, sabe-se que a natureza da infecção influi consideravelmente na determinação do quadro clínico de modo que o local da infecção pelo SBHGA, i.e, pele ou orofaringe e o tipo de cepa: “reumatogênica”, “nefritogênica”, ou “coreicogênica” determinariam o tipo de quadro clínico desencadeado. Além disso, a coreia pode ocorrer como manifestação única, sem a presença concomitante de artrite e cardite, os sintomas axiais da FR.

Os critérios diagnósticos da FR são descritos na Tabela 1. Um indicativo de alta probabilidade de diagnóstico de FR é a presença de dois critérios maiores ou um maior e dois menores, desde que haja evidencia de infecção estreptocócica. Importante salientar que esses critérios devem seguir como um guia para o diagnóstico e não como uma receita pré-determinada em que todos os ingredientes devem necessariamente ser usados.

TABELA 1 - CRITÉRIOS CLÍNICOS DA FEBRE REUMÁTICA (SEGUNDO JONES, MODIFICADOS)	
<u>SINAIS MAIORES:</u>	<u>SINAIS MENORES:</u>
1. cardite	1. febre reumática anterior ou doença cardíaca reumática
2. poliartrite	2. artralgia
3. coreia;	3. febre;
4. eritema marginado	4. alterações das provas de fase aguda;
5. nódulos subcutâneos	5. aumento do espaço PR no ECG
<u>Evidência de infecção estreptocócica anterior:</u>	
-aumento dos títulos de anticorpos anti-estreptocócicos (ASLO ou outros). -cultura de orofaringe positiva para estreptococos do grupo A.	

ADAPTADO DE: (DAJANI et al., 1993)-American Heart Association-

A CS se caracteriza pela presença de movimentos rápidos, irregulares e despropositados de face, tronco e membros. Hipotonia muscular, dificuldades da fala e da marcha podem acompanhar o quadro clínico. Do ponto de vista psiquiátrico, diversos sintomas foram descritos. A partir do início do século 21, deu-se bastante atenção aos correlatos neuropsiquiátricos da CS, pois se atribuíam aos coréicos patologias psiquiátricas posteriores, incluindo alterações da personalidade e esquizofrenia (WERTHEIMER, 1961, 1963). BENDER, em 1942, relatou que os sintomas de inquietação, irritabilidade e comportamento indisciplinado das crianças coréicas iam gradualmente diminuindo com o decorrer do tempo. Em 1965, FREEMAN et al., considerando todos os relatos anteriores de transtornos psiquiátricos em pacientes com história de CS, estudaram 40 pacientes que tiveram coréia de 22 a 34 anos antes e os compararam com controles com história de FR, glomerulonefrite ou osteomielite 20 a 32 anos antes. Todos foram entrevistados pessoalmente pelos autores, que relataram uma maior frequência de sintomatologia psiquiátrica (75%) no grupo de estudo contra 25% no grupo controle. Um sexto dos coréicos apresentava “psiconeuroses” (fobias, histeria de conversão, neurose obsessiva, ansiedade) contra nenhum caso nos controles. Dois terços dos coréicos apresentavam transtornos da personalidade (dependência passiva, passivo-agressiva, compulsiva, desvios sexuais) contra um quarto dos controles.

SWEDO et al. (1989) avaliaram, por meio do Inventário de Obsessões de Leyton, 23 crianças e adolescentes com CS e as compararam com 14 com FR sem CS. No grupo dos coréicos encontraram que três (13%) preenchiam critérios diagnósticos para transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e um (4,3%) apresentava diversos sintomas obsessivos, mas que não interferiam na sua vida cotidiana. Ao

contrário, no grupo com apenas FR não houve nenhum caso de TOC. Em 1994, SWEDO publicou o caso de uma garota com CS que desenvolvera TOC imediatamente antes dos movimentos coréicos e sugeriu que a CS serviria como um modelo para transtornos neuropsiquiátricos como o TOC e a ST. Em 1996, MOORE revisou a literatura em inglês dos 115 anos anteriores a respeito da CS e descreveu que os sintomas mais frequentemente encontrados nos casos de coréia podiam ser classificados em três níveis: a) leves - inquietude, irritabilidade, labilidade emocional, dificuldade com atenção e memória, pesadelos e insônia; b) obsessões e tiques e c) coréia psicótica: confusão, desorientação, *delirium*, mania, depressão e psicose esquizofreniforme. Aqui no Brasil, ASBAHR et al. (1998), em um estudo prospectivo de seis meses em que acompanharam crianças com FR com CS (n=30) e sem CS (n=20), encontraram que 70% daqueles com CS desenvolveram sintomas obsessivo-compulsivos (SOC) durante o episódio coréico, dos quais cinco (16,7%) receberam um diagnóstico de TOC, enquanto que nenhum paciente no grupo FR apresentou SOC. Além do TOC, sintomas de hiperatividade e déficit de atenção foram descritos em 11 (36.7%) dos 30 pacientes com CS.

No nosso grupo, MERCADANTE et al. (1997) descreveram tiques vocais nos portadores de CS. A presença de tiques motores na CS torna-se difícil pela confusão que pode ser feita entre os dois tipos de movimentos involuntários. Dessa forma, esse relato serviu para amparar a hipótese de que a presença de tiques e movimentos coréicos simultaneamente não seja incompatível. Além disso, tiques (sem especificação quanto a se motores ou vocais) também foram relatados por CARDOSO et al. (1997) em dois pacientes de uma série de 13 com CS.

A maioria dos estudos relata uma maior frequência de transtornos psiquiátricos nos portadores de FR com coréia. Entretanto, MERCADANTE et al. (2000), além de descreverem a presença de sintomas de hiperatividade, depressão e transtornos de tiques em pacientes com FR com CS, descreveram a presença de sintomas obsessivo-compulsivos nos portadores de FR tanto com CS como sem CS, sugerindo que mesmo sem uma evidente manifestação do sistema nervoso central como a coréia, a presença de sintomas obsessivos em portadores de FR merece investigação. Mais recentemente, MERCADANTE et al. (submetido) relataram cinco casos de pacientes com FR que desenvolveram transtornos psiquiátricos tais como tricotilomania, transtorno dismórfico corporal, TOC, depressão e transtornos alimentares. Nestes, apenas um apresentava CS.

1.1.2 Genética da febre reumática

Para que a FR se desenvolva é necessária a interação de fatores sociais, culturais e genéticos além do infeccioso. A importância dos fatores socioculturais é tão grande que atualmente a prevalência de cardite reumática reflete a eficácia das medidas preventivas de uma dada comunidade (STOLLERMAN, 1997). Entretanto, a FR parece surgir apenas em indivíduos com hipersensibilidade aos componentes bacterianos, hipersensibilidade que parece ser geneticamente determinada. Embora relatos anteriores tenham descrito uma maior agregação de FR entre familiares, sabemos que em estudos de famílias os fatores ambientais, como as infecções, podem mimetizar uma transmissão genética (NEIDERHISER, 2001). Gêmeos MZ concordam para FR em não mais que 20% dos casos, o que fala a favor da

importante influência dos fatores ambientais. A busca de marcadores de susceptibilidade até o momento não gerou dados definitivos. A relação da susceptibilidade à FR relacionada ao sistema HLA parece ser variável entre as mais diversas populações.

Observações do século XIX, feitas por CHEADLE, em Londres, já indicavam o agrupamento da FR em famílias (*apud* MARQUES-DIAS, 1997). ARON et al. (1965) (*apud* MARQUES-DIAS, 1997) relataram haver encontrado CS em 3,5% dos pais e 2,1% dos irmãos de portadores de CS. TARANTA et al. (1959), determinaram a zigosidade de 56 pares de gêmeos dos quais pelo menos um tinha FR. Destes, 16 eram monozigóticos, dos quais três concordantes para FR e o tipo de sintoma apresentado. Vinte e três pares do mesmo gênero eram dizigóticos, dos quais um concordava com seu gêmeo para FR. Os 17 pares restantes eram de gênero diferente, portanto dizigóticos. Destes, um concordava para FR, mas não para os sintomas apresentados. Concluíram pela baixa penetrância dos fatores genéticos, pois apenas um quinto dos gêmeos monozigóticos concordavam para FR. PICKLES (1943) *apud* GUEDEZ et al. (1999) relatou ainda alta incidência familiar de FR. DENBOW, BARTON e SMIKLE (1999) relataram o caso de dois gêmeos monozigóticos em que um deles havia desenvolvido FR e recebera profilaxia antibiótica. O outro, no entanto, não apresentara sintomas e não foi medicado, vindo a desenvolver cardite reumática posteriormente. Os autores destacam a importância da predisposição genética à FR e a necessidade de que um gêmeo de portador de FR, mesmo assintomático, seja acompanhado cuidadosamente.

Acredita-se que as lesões encontradas na FR sejam decorrentes da ação de anticorpos antibacterianos que apresentam reação cruzada com determinados órgãos

do corpo, como articulações, cérebro e coração. Como para algumas doenças auto-imunes a expressão diferencial do sistema de Antígenos Leucocitários Humanos (HLA) mostrou-se útil como marcador de susceptibilidade, na FR foi natural partir desse ponto de investigação. A variação nas moléculas HLA associa-se a respostas imunes anormais ante a apresentação de antígenos estranhos. Existem pelo menos uma dezena de estudos que averiguam a frequência de HLA na febre reumática. No caso da Doença Reumática, encontrou-se uma associação com HLA-DR7 e HLA-DR53 em uma amostra da população brasileira (GUILHERME et al., 1994). Um outro estudo brasileiro (DONADI et al., 2000) pesquisou HLA-A, B e DR em 91 pacientes com FR, classificados quanto ao tipo de sintoma apresentado, isto é, coréia pura, cardite pura, artrite pura ou cardite mais artrite. O grupo controle era composto pelos irmãos dos pacientes com coréia e nestes foram pesquisados também o HLA-DRB1 e o HLA-DQB1. O HLA-B49 e o HLA-DR1 eram mais frequentes no grupo FR como um todo e em todos os subgrupos exceto o de coréia. Mais interessante foi o achado de que o grupo de coréicos e seus controles não diferiram quanto à frequência de HLA-DRB1 e HLA-DQB1. Estes achados sugerem que os genes de susceptibilidade de FR possam variar dependendo da apresentação clínica. No Brasil ainda, em uma população paranaense (brancos), foi encontrada associação com o HLA-DR7, mas não com o DR53 (VISENTAINER et al., 2000). Entre pacientes brancos (caucasianos) e negros americanos com FR, foi relatada uma maior frequência de HLA-DR4 e HLA-DR2, respectivamente (AYOUB et al., 1986). Em uma população chinesa foi encontrada uma relação com o HLA-DQA1, sendo o alelo 0101 ligado à susceptibilidade e o alelo 0102 à resistência (GU et al., 1997). Outros

estudos encontraram DR1 e DR6 em negros sul-africanos, DR3 em árabes e indianos, entre vários outros com diferentes achados.

Outra linha de pesquisa tem procurado identificar um marcador hereditário da susceptibilidade à FR. O anticorpo monoclonal D8/17 identifica um antígeno linfocitário encontrado em células B da maioria dos portadores de FR e tem sido encontrado numa frequência maior do que na população normal em portadores de TOC e ST de início precoce (MURPHY et al., 1997; SWEDO et al., 1997). O D8/17 tem sido proposto como um possível marcador genético de vulnerabilidade comum tanto para a FR como para TOC e ST (DINIZ et al., 2000). Entretanto, a falta de capacidade de reproduzir esses resultados em amostras brasileiras, no nosso grupo, assim como em outros grupos no Brasil, tem desestimulado a pesquisa nessa área (dados não publicados).

1.2 Transtorno obsessivo-compulsivo

O TOC é caracterizado pela presença de obsessões e compulsões que ocupam bastante tempo da vida do indivíduo e causam angústia e interferência nas atividades do cotidiano. Obsessões são pensamentos, imagens ou idéias que, embora absurdas, retornam à mente do sujeito por elas acometido de maneira insistente, intrusiva e são de difícil controle. Em resposta às obsessões, o indivíduo realiza as compulsões, que são atos que objetivam anular os efeitos das obsessões ou aliviar a angústia a elas relacionadas (APA, 1994).

A prevalência do TOC tem sido estimada em 2,5% nos Estados Unidos. No Brasil, ALMEIDA-FILHO et al. (1992) encontraram uma estimativa de prevalência de TOC de 1,2% em Porto Alegre e de 0,5% em Brasília. Em crianças a prevalência geral do TOC é semelhante à dos adultos, mas com maior predominância no gênero masculino antes da puberdade (ROSARIO-CAMPOS, 2001), o que se deve a um início mais precoce nos meninos (ZOHAR et al., 1997). O TOC com início na infância é considerado um subgrupo com características fenotípicas que o diferenciam do TOC de início na idade adulta (ROSARIO-CAMPOS et al., 2001)

A etiologia do TOC permanece desconhecida, mas o papel da susceptibilidade genética à síndrome é marcante. A importância de fatores genéticos na manifestação do TOC tem sido descrita desde a década de 30 por meio de estudos familiares, estudos com gêmeos e mais recentemente por meio de análises de segregação e associação com pesquisa de genes candidatos. Até o presente não foi possível a identificação de genes de susceptibilidade para o TOC. Apenas três dos estudos de famílias realizados até o presente foram em crianças ou adolescentes. A seguir, resumimos os principais achados no que concerne à genética do TOC.

1.2.1 Genética do transtorno obsessivo-compulsivo

Até o presente, 18 estudos de família pesquisaram se o TOC apresenta agregação familiar. Os primeiros estudos encontraram frequências altíssimas de TOC em familiares de primeiro grau, indicando que fatores genéticos talvez fossem importantes na etiopatogenia do transtorno. Entretanto, esses estudos pioneiros

pecaram por diversas falhas metodológicas como avaliação não-cega de probandos* e seus familiares, falta de critérios diagnósticos precisos e ausência de grupo controle para comparação. Por exemplo, LEWIS (1935) avaliou 50 pacientes com neurose obsessiva e seus familiares de primeiro grau (FPG) e encontrou que 39,2% destes familiares apresentavam traços obsessivos moderados ou graves. Vários outros pesquisadores investigaram esta questão, e mesmo com critérios diagnósticos mais definidos e utilização de entrevistas estruturadas, os resultados têm sido discordantes, com taxas de TOC entre os FPG variando de zero (INSEL et al., 1983) a 21% (RICHTER et al., 1991). Um possível motivo talvez seja a heterogeneidade das amostras e diferenças nos critérios diagnósticos empregados nos diversos estudos. Apesar dessa discordância, poucos estudos apresentaram baixos índices de TOC nos familiares. Na Tabela 2 mostramos os principais estudos familiares no TOC realizados até o presente.

Uma revisão e metanálise de estudos epidemiológicos sobre TOC que selecionou aqueles melhor delineados metodologicamente (HETTEMA et al., 2001) incluiu apenas cinco dos estudos relacionados na Tabela 2. Foram eles os de BLACK et al. (1992), de MCKEON e MURRAY (1987), FYER et al. (1993), PAULS et al. (1995) e NESTADT et al. (2000). Tomados em conjunto, esses estudos favorecem a hipótese de agregação familiar (Mantel-Haenzel=25,1; $df=1$, $p<0,0001$). O risco para TOC, não corrigido para idade, dos estudos agregados nos 1209 familiares foi de 8,2% comparado a 2% nos 746 controles. Do ponto de vista metodológico, os melhores estudos de famílias realizados até o momento foram o de PAULS et al., (1995) e o de NESTADT et al., (2000). O

* Probando, em genética epidemiológica, é o caso-índice, tanto do grupo de estudo como do grupo controle.

primeiro encontrou 10,9% de TOC e 7,9% de TOC subclínico entre 466 FPG de portadores de TOC, comparados a 1,9% de TOC e 2,0% de TOC subclínico entre os 133 FPG de 33 controles. O estudo de NESTADT et al. encontrou 11,7% de TOC nos FPG de 80 casos com TOC, enquanto nos controles a frequência de TOC foi de 2,7%.

TABELA 2 - PRINCIPAIS ESTUDOS DE FAMÍLIAS DE PORTADORES DE TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO

AUTORES	ANO	CASOS (N)	FPG (N)	TOC EM FPG (%)	TOC NOS PAIS (%)	PROBANDOS
Insel et al.	1983	27	54	-	0,0	
Rasmussen & Tsuang	1986	44	88	-	5,0	
McKeon & Murray	1987	50	149	0,6	-	
Lenane et al.	1990	46	145	12,4	17,0	crianças
Riddle et al.	1990	21	36		11,1	Idem
Richter et al.	1991	12	43	21,0	-	
Black et al.	1992	32	120	2,5	-	
Bellodi et al.	1992	92	281	3,4	-	adultos
Fyer et al.	1993	50	148	7,0	-	
Pauls et al.	1995	100	446	10,3	-	
Sciuto et al.	1995	172	774	4,9	-	
Nestadt et al.	2000	80	343	11,7	-	
Lougee et al.	2000	24	45 pais	16,0	-	PANDAS
Reddy et al.	2001	35	106	4,96	6,5	< 16 anos

NOTA: TOC, transtorno obsessivo-compulsivo; FPG, familiares de primeiro grau; PANDAS, transtornos pediátricos neuropsiquiátricos auto-imunes causados por infecção estreptocócica.

(-) dado não pesquisado pelo estudo citado.

Em relação à heterogeneidade das amostras, os trabalhos têm demonstrado que quanto mais precoce é o início dos sintomas obsessivo-compulsivos (SOC) nos pacientes, maior o risco de morbidade para TOC e SOC entre os familiares. LENANE et al., (1990) entrevistaram 145 parentes de 46 crianças e adolescentes e encontraram uma frequência de 17% de TOC nos pais de crianças com TOC. Visto de outro ângulo, encontraram que 30% dos pacientes tinham ao menos um parente de primeiro grau afetado, sendo que 9% das mães, 25% dos pais e 5% dos irmãos apresentavam TOC. BELLODI et al. (1992) relataram uma frequência de 8.8% nos familiares de primeiro grau de portadores de TOC com início antes dos 14 anos. Mais recentemente, NESTADT et al. (2000) relataram uma frequência de 13% nos familiares de primeiro grau de portadores de TOC com início antes dos 18 anos, contra nenhum caso nos familiares daqueles que tiveram o TOC iniciado depois dessa idade.

Evidências adicionais da transmissão e expressão genética do TOC têm surgido por meio de trabalhos realizados com pacientes portadores da Síndrome de Tourette (ST). Esses estudos têm revelado, não apenas taxas aumentadas de SOC e TOC em familiares de pacientes com ST (PAULS et al., 1986; ROBERTSON, 1988; PAULS; LECKMAN, 1986; EAPEN et al., 1993), mas também aumento de tiques e/ou ST em parentes de pacientes com TOC (LEONARD et al., 1992). Todos os dados indicam que, ao menos para um subgrupo de pacientes, o TOC estaria geneticamente relacionado à ST, sendo que familiares do sexo masculino teriam uma probabilidade maior de apresentar tiques e/ou ST enquanto os do sexo feminino apresentariam SOC e/ou TOC mais frequentemente (PAULS et al., 1986; 1991).

Os estudos citados até o momento sugerem que o TOC ocorre em famílias, não distinguindo a influência dos fatores genéticos e ambientais. Confirmações da hipótese de uma influência genética vieram com os estudos de gêmeos. Nestes, a taxa de concordância varia entre 53% a 87% para gêmeos monozigóticos e 22% a 47% para gêmeos dizigóticos, (RASMUSSEN; TSUANG 1984). CAREY e GOTTESMAN (1981) encontraram 87% de concordância para MZ e 47% para DZ, o que significa uma herdabilidade* estimada de aproximadamente 80%. De fato, segundo PAULS et al. (1995), 50% dos casos seriam “familiais” e 50% seriam “ambientais”.

As análises de segregação revelam que os padrões de transmissão genética dentro de famílias são consistentes com modelos que incluem genes de maior efeito. CAVALINI et al. (1995) avaliaram 92 famílias de pacientes com TOC e seus resultados reforçaram a importância da transmissão genética no TOC, além de levantar a hipótese de um modelo autossômico dominante para essa transmissão. Embora esse fosse o modelo que “explicava” melhor os dados desse estudo, o padrão também poderia ser explicado por genes aditivos de maior efeito ao invés de um gene único. Um estudo recente demonstrou que o TOC é geneticamente heterogêneo e que nas famílias em que o TOC apresenta um padrão claramente familiar o modelo de transmissão mais provável seria o multigênico, com ao menos um gene maior mendeliano (*major effect gene*) (ALSOBROOK et al., 1999). Apesar de todos os avanços, ainda não foram identificados genes relacionados ao TOC.

*Herdabilidade é a proporção genética da transmissão de determinada doença, dado que essa transmissão pode ser genética ou ambiental. É calculada pela fórmula $h^2 = \frac{MZ - DZ}{1 - DZ}$.

1.3 Síndrome de Tourette

A síndrome de Tourette (ST) é um transtorno que se caracteriza pela presença de tiques motores e vocais crônicos e é muito mais prevalente do que anteriormente imaginado. Pensava-se que sua prevalência fosse de 1 a 4 a cada 10,000 habitantes, mas atualmente, quando se incluem os casos que não chegam aos serviços de saúde, i.e., os não diagnosticados exceto por estudos populacionais, a prevalência varia de 1% a 3% (MASON et al., 1998). O estudo de MASON et al. (1998) encontrou a prevalência de 299 a cada 10,000 (3%) habitantes ao avaliar jovens escolares ingleses nas idades de 13 e 14 anos. A ST afeta predominantemente o sexo masculino em uma proporção 3 a 9 vezes maior (ROBERTSON, 1994).

Acredita-se que a ST seja parte de um espectro de transtornos de tiques que inclui também os transtornos de tiques crônicos (TTC) (PAULS et al., 1986) e o de tiques transitórios (TTT) (KURLAN, 1988). A prevalência de tiques crônicos é maior, variando de 4 a 6% (ZOHAR et al., 1992; APTER et al., 1993). KURLAN et al. (2002) pesquisaram o espectro dos tiques (ST, TTC e TTT) na comunidade, avaliando crianças e adolescentes de 9 a 17 anos, estudantes em escolas americanas. Apenas 11% dos convidados aceitaram participar do estudo, o que limita a generalização dos resultados quanto à real prevalência dos tiques, mas, dos 1596 estudantes que participaram, 339 (21,2%) eram portadores de tiques. As crianças com tiques apresentavam mais comorbidades com TOC, transtorno de hiperatividade e déficit de atenção (THDA), ansiedade de separação, fobias simples, agorafobia, mania, depressão maior e transtorno de oposição desafiante que aquelas sem tiques. Esse resultado ampara as observações feitas com base em populações clínicas, eliminando o viés associado a essas populações.

1.3.1 Genética da síndrome de Tourette

Diversos estudos com gêmeos amparam a noção de que fatores genéticos estejam implicados na etiopatogenia da ST (ALSOBROOK; PAULS, 1997). Os estudos de famílias que pesquisaram a Síndrome de Tourette são mais escassos. O primeiro estudo, que apontou para a maior frequência de ST e TTC em FPG de probandos com ST, foi o de KIDD et al. (1980). Esse estudo foi na verdade um estudo de história familiar, ou seja, a história dos familiares foi coletada por meio de entrevistas com o probando e não por meio de entrevistas diretas. Posteriormente, em 1986, PAULS e LECKMAN publicaram resultados que favoreciam a hipótese de uma transmissão autossômica dominante da ST e em 1991, PAULS et al. publicaram uma expansão do estudo anterior. Ambos demonstravam a agregação familiar da ST e do TTC como uma variação fenotípica da ST. Além disso, o segundo estudo demonstrou que a frequência de TOC (11,5%) nos FPG era elevada apesar dos probandos não terem esse diagnóstico, o que sugere que o TOC e a ST tenham uma suscetibilidade comum, ou que eles sejam expressões alternativas para uma mesma vulnerabilidade. As frequências encontradas nos 338 FPG do estudo de PAULS et al. (1995) foram 8,7% para ST e 17,3% para TTC. Posteriormente, EAPEN et al. (1993) relataram, entre 168 FPG de portadores de ST, uma frequência de 17,9% de ST, 12,5% de TTC e 6% de TOC. WALKUP et al. (1996), entre 154 FPG de 53 portadores de ST, encontraram 13,6% de ST, 7,9% de TTC e 13,6% de TOC.

Uma recente revisão de PAULS (2001) enumera cinco estudos de famílias de probandos com ST (incluindo os três últimos citados) e comenta que a taxa de ST variou entre 9,8% e 15% e a frequência de outros transtornos de tiques variou entre

15 e 20% entre os FPG dos cinco estudos. O estudo mais recente, de KANO et al. (2001), foi realizado no Japão com 52 casos de portadores de ST e seus 165 familiares de primeiro grau. O probando e pelo menos um familiar de primeiro grau foram entrevistados diretamente. Os riscos mórbidos corrigidos para idade encontrados foram 2,0% para ST, 12% para TTC, 1,6% para TOC e 7% para TOC subclínico. Como essas frequências foram mais baixas que as relatadas nos estudos americanos e europeus, os autores sugeriram que diferenças genéticas ligadas à população japonesa talvez explicassem esse achado.

A maioria dos estudos de famílias com TOC ou ST investiga as frequências de ST e TTC, deixando de pesquisar a frequência de TTT. Em 1988 KURLAN et al. sugeriram que o TTT fizesse parte do espectro da ST e que sujeitos portadores de TTT carregariam o “gene” da ST, podendo transmiti-la. No estudo de famílias de TOC “Johns Hopkins” (GRADOS et al., 2001) os familiares de primeiro grau de portadores de TOC apresentaram a frequência de 6,2% de transtornos de tiques, incluindo ST, TTC, TTT e transtorno de tiques sem outra especificação (SOE) contra 1,7% nos familiares-controle.

Embora os diversos estudos tenham concluído pela importância dos fatores genéticos na etiologia da ST, até o momento não se definiu o seu padrão de transmissão. Até 2000 seis estudos de segregação haviam sido realizados (PAULS, 2001). Foi sugerido um padrão autossômico dominante com penetrância variável dependente do sexo (PAULS; LECKMAN, 1986) e mais recentemente, um modelo de herança complexa com a presença de um gene de maior efeito e um fundo multifatorial com genes de menor efeito (WALKUP et al., 1996). Genes responsáveis por tiques ainda não foram identificados.

Considerando a importância de fatores ambientais, o estudo de KANO et al. (2001) encontrou que a frequência de ST e TOC foi maior nos FPG de portadores de ST que não haviam tido problemas peri-natais sérios, tais como uso de fórceps, sofrimento fetal ou parto prematuro. Esse achado sugere que existem formas de ST em que fatores ambientais apresentam maior relevância e outras formas em que os fatores genéticos são preponderantes na etiologia do transtorno. KANO et al. (2002) re-examinaram a amostra coletada na Universidade de *Yale* na tentativa de reproduzir o resultado do estudo japonês e selecionaram 46 probandos com ST e seus 146 FPG. Dos 46 probandos, 23 (50%) apresentaram complicações peri-natais, dos quais 18 (39,1%) se referiam ao uso de fórceps. Entre os 69 FPG deste grupo a frequência de ST foi menor (4%) do que entre os 77 FPG dos probandos sem complicações peri-natais (11%).

1.4 O espectro obsessivo-compulsivo

Diversos transtornos têm sido incluídos no chamado espectro obsessivo. Dentro desse conceito são incluídos aqueles que apresentam características psicopatológicas e de evolução clínica, padrão de comorbidades e resposta a tratamento semelhantes aos encontrados no TOC (HOLLANDER, 1993; HOLLANDER; WONG, 1995). Entre esses possíveis transtornos encontramos transtornos de tiques como a ST, transtornos somatoformes como o transtorno dismórfico corporal (TDC) e a hipocondria, transtornos dissociativos como a despersonalização, transtornos alimentares como anorexia e bulimia nervosas e

compulsão alimentar periódica e, dentro de um espectro compulsivo-impulsivo, patologias do impulso como tricotilomania, jogo patológico, comprar compulsivo e cleptomania, entre outros (STEIN & HOLLANDER, 1992).

Do ponto de vista genético, os transtornos que até o momento apresentam mais evidências de relação com o TOC são a ST e o TTC (PAULS et al., 1991; PAULS et al., 1995). Um estudo recente, vinculado ao estudo de famílias de TOC “Johns Hopkins” (BIENVENU et al., 2000) encontrou que familiares de portadores de TOC apresentavam, em relação a um grupo controle, maior frequência de TDC, e o que ele chamou de *grooming behaviors*, que incluía onicofagia patológica, tricotilomania e dermatotilexomania (*skin picking*). Avaliando a frequência de transtornos de ansiedade e do humor nessa mesma população, NESTADT et al. (2001) encontraram que agorafobia e transtorno de ansiedade generalizada (TAG) teriam também uma relação familiar com o TOC.

Embora esses dados sugiram uma susceptibilidade de familiares de portadores de TOC a diversos transtornos psiquiátricos, estudos futuros em epidemiologia genética e genética molecular deverão ser realizados para confirmar essa possível relação. Com base no estudo de BIENVENU et al. (2000) e outros adiante citados, escolhemos o TDC como aquele transtorno com mais evidências de uma possível associação com TOC, além dos transtornos de tiques. A seguir, faremos uma breve revisão sobre o TDC. Para efeitos desta tese, consideraremos como fazendo parte do espectro obsessivo-compulsivo a ST, o TTC, e o TDC, chamando-os de transtornos do espectro obsessivo (TEO) restrito. Outros transtornos que vêm sendo incluídos no espectro, mas que não dispõem de tantas evidências que amparem essa relação, serão incluídos nesta tese sob a denominação de transtornos do espectro obsessivo ampliado.

1.4.1 Transtorno dismórfico corporal

O transtorno dismórfico corporal (TDC), anteriormente chamado de dismorfofobia, é caracterizado pela extrema preocupação com uma deformidade imaginada ou exagerada no caso de algum defeito na aparência estar realmente presente (PHILLIPS; CRINO, 2001). Seu quadro clínico foi descrito pioneiramente em 1891 por MORSELLI. Os que padecem desse transtorno sofrem intensamente por se julgarem deformados, tentando muitas vezes o suicídio (PHILLIPS et al., 2002), fato que alcançou, em um estudo (VEALE et al., 1996), a frequência de 24%. Não existem dados seguros de sua prevalência na população geral, mas estima-se que seja em torno de 1% (HOLLANDER; WONG, 1995). Embora a preocupação subclínica com a aparência seja bastante comum (CASH et al., 1986), o TDC tem recebido maior atenção nas duas últimas décadas, tendo sido subdiagnosticado até ser incorporado às classificações diagnósticas apenas no DSM III-R em 1987. Na revisão de PHILLIPS e CRINO (2001), as frequências encontradas foram 0,7%, 1,1%, 2,2% (em adolescentes) e 13%. Um estudo italiano (FARAVELLI et al., 1997) chegou à taxa de prevalência-ano de 0,7%. Um outro, americano, chegou exatamente ao mesmo valor em mulheres da comunidade (OTTO et al., 2001). O valor encontrado no grupo controle do estudo de famílias com TOC de Johns Hopkins (BIENVENU et al., 2000) foi de 1%. No nosso meio, GONZALES (2003) encontrou 1,1% de TDC no grupo controle de seu estudo de famílias com TOC. Entretanto, nas clínicas dermatológicas e nas de cirurgias plásticas, a frequência do TDC aumenta para cerca de 12% nas primeiras e varia de 6% a 15% nas segundas (PHILLIPS et al., 2000, 2001).

As características de preocupação exagerada, dispêndio de muito tempo (de 3 a 8 horas/dia) com a preocupação, com a verificação no espelho ou com pedidos de asseguramento a familiares e amigos tornam o TDC semelhante ao TOC, tendo sido sugerido que fizesse parte do espectro obsessivo (PHILLIPS et al., 1995). Em uma série de casos estudados (n=37) PERUGI et al. (1997) relataram que 40% de sua amostra apresentavam TOC comórbido ao TDC. Praticamente a mesma frequência foi encontrada em uma amostra de 33 adolescentes com TDC por ALBERTINI e PHILLIPS (1999). Estudos anteriores haviam encontrado as frequências de 8% (BRAWMAN-MINTZER et al., 1995) a 37% (ZIMMERMAN; MATTIA, 1998). Já a frequência de TDC em pacientes com TOC foi estimada em 7,7% (WILHELM et al., 1997) e mais recentemente em 12,9% (DU TOIT et al., 2001). No nosso meio, ODDONE (2001), ao avaliar pacientes de uma clínica dermatológica, verificou que dos sete pacientes com TDC encontrados quatro preenchiam critérios para TOC.

Da mesma forma que ocorre com o TOC, no TDC a preocupação pode chegar a ter intensidade delirante. Um recente estudo de tratamento do TDC com fluoxetina, controlado com placebo, concluiu que a fluoxetina é mais eficaz que o placebo no seu tratamento com taxa de resposta em 53% dos casos (PHILLIPS et al., 2002).

Os estudos neurobiológicos que tentam relacionar o TOC ao TDC são mais escassos. Recentemente, RAUCH et al. (2002) realizaram ressonâncias magnéticas de crânio em oito mulheres com TDC e as compararam com oito controles e relataram que as alterações encontradas nos núcleos caudados corroboram a inclusão do TDC no grupo dos TEO. Curiosamente, o achado não corrobora a inclusão do TDC no espectro de doenças afetivas, tese proposta por PHILLIPS et al. (1995), já que o próprio TOC poderia ser potencialmente incluído no espectro afetivo.

Além da comorbidade entre TDC e TOC ter sido reportada como freqüente, parece haver uma associação significativa entre TDC e outros transtornos de ansiedade como fobia social e TAG. WILHEM et al. (1997) relataram uma freqüência de TDC em 12% dos portadores de fobia social, 6.7% dos portadores de TAG e 1.5% em portadores de transtorno de pânico.

1.4.2 Genética do transtorno dismórfico corporal

Até o momento não foram realizados estudos visando à determinação da herdabilidade do TDC. O recente estudo de famílias da Universidade de Johns Hopkins (BIENVENU et al., 2000) encontrou, entre 343 familiares de primeiro grau de portadores de TOC, a freqüência de 4% e, entre os FPG de portadores de TOC e TDC a freqüência era quatro vezes maior do que nos FPG dos portadores de TOC sem TDC (8% versus 2%). Da mesma forma, GONZALES (2003) encontrou um risco relativo para TDC seis vezes maior no grupo de familiares de portadores de TOC do que entre o grupo controle (6,9% versus 1,1%). Esses resultados sugerem uma contribuição familiar para o surgimento do TDC assim como uma possível relação entre este e o TOC. Em 2001, SEATON et al. relataram os casos de mãe e filha que apresentavam TDC. A mãe desenvolveu o transtorno, uma extrema preocupação com a pele e, algum tempo depois passou a se preocupar com a pele da filha (TDC por procuração). A filha, no início, não partilhava dessas preocupações embora posteriormente viesse a desenvolver o transtorno ela mesma. Os autores apontam para a natureza familiar do transtorno, alertando sobre a importante influência de um parente afetado sobre outro susceptível.

Embora o TDC surja geralmente na adolescência, quando as preocupações sobre a aparência estão mais presentes e ocupam grande parte de suas vidas, há relatos de desenvolvimento do transtorno após o surgimento de uma doença clínica, como paralisia facial de Bell e retocolite ulcerativa (GABBAY et al., 2002). Assim, é possível que o transtorno também seja heterogêneo, com múltiplas etiologias ou fatores desencadeantes.

1.4.3 Tricotilomania

Tricotilomania é um termo que significa “mania de arrancar cabelos”, do grego *trikhós* (cabelo), *tillo* (arrancar) acrescido de mania no sentido de compulsão, costume, vício. Os indivíduos que sofrem com esse transtorno sentem necessidade de arrancar fios de cabelo ou pêlos do corpo, mais frequentemente cabelos da cabeça, sobrancelhas e cílios. O início se dá mais comumente na infância ou início da adolescência e sua prevalência é estimada em 1,5% entre homens e 3,4% entre mulheres de nível universitário. Na infância, parece que a distribuição entre os sexos é semelhante, mas no computo geral, a prevalência é 5 a 10 vezes maior no sexo feminino (KO, 1999). O padrão de arrancar varia fenomenologicamente entre um impulso e uma compulsão, havendo aqueles que arrancam sem querer, em um ímpeto incontrolável e aqueles que arrancam para aliviar uma tensão, apresentando rituais de simetria ou de contagem do número de cabelos ou até mesmo o fenômeno sensorial *just right*, quando vários cabelos são arrancados até que se encontre o “certo”. Devido a essas semelhanças com o TOC, alguns autores propuseram sua inclusão no rol dos TEO. Entretanto, no DSM-IV, encontra-se classificada como transtorno de controle do impulso.

Pesquisas têm demonstrado que a tricotilomania ocorre em comorbidade com outros diagnósticos em até 82% dos casos (CHRISTENSON et al., 1991). Segundo CHRISTENSON (1995) os transtornos mais freqüentemente associados com a tricotilomania são os de humor e ansiedade. DIEFENBACH et al. (2002) encontraram, entre 44 sujeitos com tricotilomania, 30% com TAG, 11% com fobia social, 11% com fobias específicas, 9% com distímia, 7% com pânico e agorafobia, 5% com transtorno de estresse pós-traumático e 2% com depressão. Curiosamente, estes autores não relataram comorbidade com tiques ou TOC, não tendo ficado claro se o instrumento utilizado pesquisava tais comorbidades. ODDONE (2001), no estudo anteriormente relatado, encontrou que dois dos cinco pacientes com tricotilomania de sua amostra apresentavam TOC.

A partir de uma visão etológica, outros autores propuseram sua inclusão em um grupo de transtornos denominados *grooming behaviors*, comparando-os com distúrbios do comportamento animal como a dermatite por lambedura dos cães e o arrancar compulsivo de penas dos pássaros (SWEDO; RAPOPORT, 1991).

1.4.4 Genética da tricotilomania

Os estudos em genética da tricotilomania são bastante escassos. Há um relato da década de 60 de DELGADO et al. (1960) apud VYTHILINGUM et al. (2002) e alguns relatos posteriores de tricotilomania familiar (KERBESHIAN; BURD, 1991) e CHRISTENSON et al. (1992). CHRISTENSON et al. (1992) relataram que 8% de 161 pacientes com tricotilomania tinham parentes de primeiro grau com o mesmo transtorno. LENANE et al. (1992) relataram que parentes de portadores de tricotilomania tendiam a apresentar maiores freqüências de TOC corrigidas para

idade (6%), o que é consistente com a hipótese de que a tricotilomania seja um TEO. Nesse sentido, KING et al. (1995) descreveram as características fenomenológicas de 13 meninas com tricotilomania, comprando-as com 15 meninas com TOC, concluindo que o perfil delas se assemelhava. Duas (13%) das meninas com tricotilomania também preenchiam critérios para TOC. Em relação à história familiar das meninas com tricotilomania, foi encontrado que três pais apresentavam *grooming behaviors* (onicofagia patológica, dermatotilexomania e tricotilomania), oito TOC, seis TOC subclínico, dois ST e um pai TTC. Assim, as frequências de TOC em familiares de portadores de tricotilomania, embora maiores que na população geral, não chegam a ser tão altas quanto as frequências de TOC em familiares de portadores de TOC, sugerindo que talvez haja superposição de alguns fatores predisponentes.

O'SULLIVAN et al. (1995) examinaram, por meio de ressonância magnética cerebral, dez mulheres com tricotilomania, comparando-as com dez controles emparelhados e encontraram que o volume do putâmen esquerdo era menor nos casos que nos controles, um achado que já havia sido relatado em portadores de ST. Procurando correlatos neurobiológicos, VYTHILINGUM et al. (2002) examinaram com SPECT um par de gêmeas idênticas com tricotilomania e encontraram alterações temporais (que são comuns no TOC). Comentaram, também, que os resultados mais significativos se deram na gêmea mais grave.

Concluindo, embora haja semelhanças entre a psicopatologia, a história familiar e aspectos neurobiológicos do TOC e da tricotilomania, os trabalhos ainda são escassos e possivelmente, esta determinação dependerá da melhor compreensão da relação entre compulsividade e impulsividade.

1.5 Conceito metodológico desta pesquisa: genética epidemiológica

O conhecimento e o estudo na área genética têm crescido enormemente nos últimos anos. De forma simultânea ao avanço no conhecimento em genética, a neurociência tem avançado no estudo dos mecanismos que envolvem o funcionamento cerebral. Desta forma, a psiquiatria, até há pouco tempo uma ciência descritiva, vem avançando no aprofundamento das teorias etiológicas dos transtornos mentais. A genética epidemiológica, por sua vez, é uma ciência relativamente nova (THOMAS, 2000). De acordo com RAO (1985), a genética epidemiológica difere da epidemiologia pela consideração explícita a fatores genéticos e semelhanças entre familiares e difere da genética populacional pela focalização na doença. Difere também da genética médica pela sua ênfase nos aspectos populacionais. Os estudos em genética epidemiológica contribuem para determinar o peso tanto dos fatores genéticos como ambientais no desenvolvimento das patologias.

Apesar das descobertas de Mendel terem sido o fundamento da genética, a maioria dos transtornos, principalmente os que se referem a traços de comportamento, não obedecem às leis mendelianas de transmissão. Hoje sabemos que os genes, além de sofrerem influência mútua uns sobre os outros, têm sua expressividade modificada por fatores ambientais. Isto torna a herança genética complexa (não-mendeliana) e os métodos de estudo e sua análise estatística igualmente complexos. Na última década do século 20, diversas técnicas de estatística, como a análise de ligação (*linkage*) e estudos de associação, foram desenvolvidas para refinar o estudo em genética. Entretanto, esses dois tipos de

estudo são geralmente realizados quando já se têm fortes evidências de que um determinado transtorno tem grande influência genética.

ANTHONY et al. (1995) criaram o novo conceito de *envirome*, que poderia ser traduzido por “ambientoma” e se refere à totalidade da influência ambiental, em oposição ao genoma, o conjunto de material genético de um determinado ser vivo. O genoma se manifesta por meio de seus produtos, as proteínas e sistemas de proteínas que constituem o “proteoma” (*proteome*). O *envirome*, a influência ambiental, inclui fatores predisponentes, ou de risco, para doenças mentais como o ambiente onde se vive (p.ex., bairro), renda familiar, exposição intra-uterina a teratógenos, fatores psicossociais como crises em relacionamentos interpessoais, desemprego etc. O papel do epidemiologista genético tornou-se então buscar características individuais ou grupais, condições ou processos que contribuam para o desencadeamento ou influenciem o curso de um transtorno mental, que atuem independentemente, em conjunto ou em sinergismo com os genes.

As estratégias mais utilizadas em genética epidemiológica são os estudos de família, de gêmeos e de adoção. Esses tipos de estudo têm, cada um, suas vantagens e desvantagens no que concerne à capacidade de desvendar o papel dos fatores genéticos e ambientais de um dado transtorno. Constituem a base da genética epidemiológica e são os primeiros passos no caminho rumo à identificação de genes de relevância para qualquer transtorno e fundamentam os passos seguintes, mais sofisticados.

Os estudos de famílias avaliam a frequência de determinados transtornos nos parentes dos afetados e comparam os resultados com parentes de controles não afetados, geralmente da população geral, determinando os riscos mórbidos dos

membros. O aumento do risco fala a favor de uma “familiaridade”, mas não de hereditariedade, pois os estudos de famílias são incapazes de diferenciar se a agregação familiar se dá por conta de fatores genéticos ou ambientais. Uma forma de melhorar a discriminação genética/ambiente neste tipo de estudo é avaliar, além dos parentes de primeiro grau, i.e., pais, irmãos e filhos, os parentes de segundo grau, ou seja, avós, netos, tios e sobrinhos (além de meio-irmãos). Os primos constituem os parentes de terceiro grau, assim como os bisavós e tios-avós.

Como o maior risco de uma patologia em familiares de primeiro grau não garante que dita patologia seja genética, pode-se observar o risco mórbido em parentes de segundo e terceiro graus. Espera-se que o risco acompanhe a quantidade de genes compartilhados com o probando, que é de 50% (ou metade dos genes) em familiares de primeiro grau, 25% (ou um quarto) em parentes de segundo grau e 12,5% (um oitavo) em parentes de terceiro grau (FARAONE et al., 1999). Caso o risco encontrado seja muito superior ao esperado nos familiares de primeiro grau do que nos de segundo grau, é possível que a influência ambiental seja maior que a genética, já que é menos provável que os de segundo grau partilhem do mesmo ambiente. Embora esse tipo de observação não seja conclusivo, oferece uma pista a respeito da importância de fatores ambientais. (NEIDERHISER, 2001).

Os estudos de gêmeos baseiam-se na distinção entre a carga genética em comum que apresentam os gêmeos monozigóticos (MZ) e os dizigóticos (DZ). Os primeiros, por derivarem de um mesmo óvulo que se divide em dois idênticos, possuem, em tese, a mesma carga genética. Os dizigóticos, ao contrário, resultam de dois óvulos fertilizados por dois espermatozóides diferentes e possuem em média, portanto, metade da carga genética em comum, a mesma que ocorre em dois irmãos

não gêmeos. Este tipo de estudo também pode identificar influência ambiental. Se a taxa de concordância entre MZ e DZ for semelhante, supõe-se influência ambiental compartilhada. Além disso, se a concordância entre MZ for menor que a unidade, há indicativos de uma influência ambiental não-compartilhada.

Os estudos de adotados são os melhores para o entendimento do impacto dos fatores ambientais nos transtornos psiquiátricos. No desenho mais comum, os adotados são comparados tanto com seus pais adotivos como os biológicos. Altos índices de morbidade nos adotados e seus pais adotivos indicam forte influência ambiental. Ao contrário, altos índices nos adotados e nos seus pais biológicos falam a favor de forte influência genética. Apesar de serem metodologicamente interessantes, os estudos de adoção são difíceis de realizar devido a questões éticas, como contactar pais biológicos desconhecidos. Até o presente não foram publicados estudos deste tipo com portadores de TOC.

1.6 Justificativa deste estudo

Este estudo foi desenhado para verificar se a FR estaria associada ao TOC e aos TEO. Essa idéia surgiu com base na alta frequência de TOC em pacientes com FR, com ou sem coréia de Sydenham. Além disso, existem relatos de TOC e transtornos de tiques secundários a uma infecção estreptocócica. Na época em que Gilles de la Tourette descreveu os célebres primeiros oito casos da síndrome que receberia seu nome, os movimentos involuntários eram quase todos chamados de coréias e houve, no meio científico, grande oposição à denominação da síndrome de

Gilles de la Tourette como uma entidade nosológica distinta e hereditária. Vários cientistas da época preferiam incluí-la ou no grupo das coréias ou da histeria. Nessa época várias descrições de casos demonstravam a relação entre tiques e infecções prévias, bem como sugeriam que a retirada dos órgãos infectados como amígdalas e seios maxilares curavam os tiques. Esses dados, aliados ao fato de que a relação entre a coréia e uma infecção estava bem estabelecida, corroboravam a teoria de que a ST pertencesse ao grupo das coréias (KUSHNER, 1999).

Curiosamente, nas duas últimas décadas, quase um século depois, voltou-se a falar da relação entre infecções e tiques, com particular atenção para a infecção estreptocócica. Em 1994, SWEDO publicou um relato de uma garota que desenvolvera TOC imediatamente antes de apresentar os movimentos involuntários da CS, além de um quadro de irritabilidade, labilidade emocional, desatenção e movimentos semelhantes a tiques. Essa criança foi submetida a plasmaferese dentro de um protocolo de pesquisa do NIH- *National Institute of Health*- que pesquisava a resposta diferencial da CS a tratamentos com prednisona, plasmaferese e imunoglobulina intravenosa. Após duas semanas (seis aplicações de plasmaferese) a paciente havia melhorado tanto dos sintomas coréicos como obsessivos.

A alta frequência de sintomas obsessivo-compulsivos (SOC) nos pacientes com CS já havia sido relatada (SWEDO et al., 1989) anteriormente. Entretanto, em 1997, SWEDO et al. relataram que um grupo de crianças desenvolvera ou exacerbava tiques, SOC e movimentos coreiformes após a vigência de uma infecção pelo estreptococo beta hemolítico do grupo A na ausência de febre reumática ou CS. Denominaram esse grupo de PANDAS, sigla em inglês para transtornos pediátricos

neuropsiquiátricos auto-imunes associados à infecção estreptocócica (*Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infections*).

GARVEY et al. (1999) buscaram uma aplicação terapêutica para os fenômenos acima citados e testaram a eficácia da profilaxia com penicilina (via oral) na prevenção de infecções e exacerbações de tiques em crianças com PANDAS. Com a terapêutica instituída (penicilina V oral) não obtiveram resultados animadores, pois a frequência de infecções nos grupos experimental e controle (placebo) foi semelhante e não houve melhora dos sintomas, sugerindo repetição do estudo com uma terapêutica mais efetiva e numa amostra maior (estudaram 37 pacientes). Outra abordagem terapêutica seria a plasmaferese, que havia sido eficaz no relato de SWEDO de 1994 e que motivou um ensaio controlado (PERLMUTTER et al., 1999) com placebo que comparou o tratamento de PANDAS com plasmaferese e imunoglobulinoterapia. Nesse trabalho, dez crianças receberam plasmaferese (cinco aplicações em duas semanas), nove receberam imunoglobulinas (1g/kg/dia por dois dias) e dez receberam placebo (solução salina por dois dias). O grupo experimental apresentou melhora dos SOC e dos tiques que se manteve por pelo menos um ano (sete pacientes em cada grupo).

Embora a terapêutica antibiótica não tenha sido eficaz, a eficácia do tratamento com imunoglobulina e plasmaferese sugere que pelo menos um subgrupo de crianças com TOC e transtornos de tiques responda a terapêuticas que modulam a resposta imune. Isto pode implicar algum mecanismo auto-imune na sua fisiopatologia. De fato, KONDO e KABASAWA (1978) descreveram o caso de um garoto japonês que, aos 11 anos de idade, desenvolveu subitamente tiques motores e vocais após uma infecção estreptocócica que não responderam ao tratamento convencional da época

(incluindo o haloperidol) e respondeu favoravelmente a um curso com corticosteróides. Em nosso meio, MATARAZZO (1992) descreveu dois casos em que a ST se desenvolveu após infecções estreptocócicas e melhoraram com ACTH e corticosteróides (prednisona).

Além do TOC e da ST, alguns outros TEO têm sido descritos em pacientes com PANDAS. MATHEW (2001) descreveu o caso de um rapaz com TDC, dermatotilexomania e depressão maior que apresentou piora da sintomatologia relacionada a uma infecção estreptocócica e que melhorou após tratamento com penicilina. Esse paciente tinha um passado de FR tratada até os doze anos com penicilina. MERCADANTE e outros colegas de nosso grupo (submetido) também descreveram cinco casos de portadores de FR que desenvolveram na adolescência SOC, TDC ou TTM e defendem que o conceito de PANDAS poderia ser expandido para incluir TEO, além de ampliar a idade de início requerida para o diagnóstico de PANDAS. Em relação à idade, existe um relato de variação de sintomatologia de TOC e tiques após infecção estreptocócica em um adulto (GREENBERG et al., 1998). Mais recentemente, foram relatados os casos de uma criança e uma adolescente que desenvolveram THDA sem SOC ou tiques após uma infecção estreptocócica e que melhoraram com antibioticoterapia. Esse autor sugere, também, ampliar o conceito de PANDAS (WALDREP, 2002).

Apesar dos casos de TOC e tiques apresentados pelos pacientes portadores de PANDAS serem sintomaticamente indistinguíveis dos casos relatados de TOC de início precoce e de ST, ainda não se sabe se etiológicamente eles são relacionados. Para verificar se a frequência de portadores de TOC e ST estaria elevada nos parentes de portadores de PANDAS, LOUGEE et al. (2000) examinaram os parentes

de primeiro grau de 54 crianças portadoras de PANDAS. Dessas, 24 tinham TOC e 30 tinham um transtorno de tiques (ST, TTC, TTT ou TTSE). Dos pais de portadores de TOC (n=45), 16% (n=7) tinham TOC e 13% (n=6) tinham um transtorno de tiques. Dos pais de portadores de tiques (n=55), 15% (n=8) tinham TOC e 16% (n=9) tinham algum transtorno de tiques. A frequência de TOC nos genitores dos portadores de PANDAS foi semelhante às taxas de TOC encontradas nos estudos de famílias de portadores de TOC de início precoce (17% no estudo de LENANE et al., 1990; 11% no de RIDDLE et al., 1990). Da mesma forma, as frequências de transtornos de tiques foram semelhantes às encontradas nos estudos de famílias de portadores de transtornos de tiques (16% no estudo de LEONARD et al., 1992; 17,6% em HEBEBRAND et al., 1997). Esses achados sugerem que os casos de TOC de início precoce e os casos de PANDAS talvez possuam uma susceptibilidade genética comum.

Recentemente, SWEDO (2002) relatou que 4% (5/126) dos pais e avós de 21 crianças portadoras de CS eram portadoras de FR, assim como 6,7% (6/90) dos pais e avós de PANDAS enquanto apenas 1,4% (3/210) dos pais e avós de controles normais receberam esse diagnóstico. A crítica a esses dados é que eles são provenientes de um estudo piloto (a amostra ainda é pequena) e foi realizado com o método de história familiar, em que os membros das famílias não são entrevistados diretamente. De qualquer modo, esses achados amparam a idéia de que os casos de PANDAS compartilhem uma vulnerabilidade às infecções estreptocócicas semelhante à encontrada nos casos de FR. Eles também levantam a hipótese, ainda com menos evidências, de que talvez o mesmo pudesse ser generalizado para casos de TOC de início na infância.

Apesar de existirem estudos familiares genéticos da FR (WANI, 1997), nenhum estudo verificou a frequência de transtornos neuropsiquiátricos nos familiares dessa população. Este estudo trata-se de um estudo de famílias do tipo caso-controle em que a frequência de TOC e TEO foi avaliada em familiares de portadores de FR e comparada à frequência em familiares de controles.

2. OBJETIVOS E HIPÓTESES

O principal objetivo deste estudo foi verificar se a frequência de TOC e alguns transtornos relacionados a ele são maiores nos familiares de primeiro grau de portadores de FR quando comparados a um grupo controle. Especial atenção foi dada à pesquisa de TOC, transtornos de tiques e TDC nessa população.

As principais hipóteses que guiaram este estudo foram:

1)-As frequências de TOC, transtornos de tiques e TDC são significativamente maiores nos familiares de portadores de FR (com ou sem CS) em comparação ao grupo controle.

2)- As frequências de TOC, transtornos de tiques e TDC são significativamente maiores nos familiares de portadores de CS em comparação ao grupo sem CS e ao grupo controle.

3. CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1 Aspectos éticos

Este projeto foi submetido à avaliação da Comissão de Normas Éticas e Regulamentares do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) obtendo sua aprovação. Todos os participantes ou seus responsáveis legais assinaram um termo de consentimento contendo as informações necessárias acerca do estudo, caracterizando a natureza voluntária da participação.

3.2 Amostra

Todas as famílias totalizaram 515 pessoas. Como 28 indivíduos foram excluídos, restaram 487, incluídos os probandos. Dos 389 familiares de primeiro grau avaliados, 131 eram do grupo de probandos com FR-CS, 120 do grupo de probandos com FR+CS e 138 do grupo de PC. Das famílias que aceitaram participar, alguns familiares (os 28 que foram excluídos) não puderam ser avaliados por diversos motivos: onze (2,6%) se recusaram a participar e três (0,7%) haviam desaparecido e perdido contato com a família há alguns anos; seis (1,4%) eram menores de cinco anos e oito (1,9%) eram meio-irmãos e foram excluídos da amostra. Da amostra total, 21 (5,4%) eram falecidos, igualmente distribuídos entre os

grupos ($p=0,22$). O número de indivíduos falecidos entre os FGFR-CS foi dez (7,6%) enquanto nos FGFR+CS foi sete (6%) e entre os FGC quatro (2,9%) ($p=1,22$).

Várias famílias se recusaram a participar, por diversos motivos: não tinham tempo, não tinham interesse, tinham medo de terem que pagar ou não acreditavam que iriam receber a quantia oferecida. A recusa a participar foi maior entre os familiares de PC (FGC) do que entre os familiares do grupo de probandos com FR (FGFR). No ICR, 118 probandos foram convidados, dos quais 59 (50%) aceitaram, enquanto no IOR, 156 probandos foram convidados e 30 (25%) aceitaram.

A amostra foi constituída dos seguintes grupos:

Grupo FR: os 251 parentes de primeiro grau de 59 pacientes ambulatoriais consecutivos com FR (28 com e 31 sem CS) atendidos pelo Instituto da Criança (ICR) do HC-FMUSP e da Liga de Febre Reumática do HC-FMUSP. O diagnóstico de FR foi realizado segundo os critérios de Jones (modificados) pelos médicos assistentes do ambulatório de FR do HC-FMUSP. A autora não participou desse processo diagnóstico.

Grupo controle: os 138 parentes de primeiro grau de 39 pacientes consecutivos não portadores de FR selecionados no Instituto de Ortopedia (IOR) - HCFMUSP.

3.2.1 Recrutamento

Assistentes de pesquisa abordaram os probandos nos ambulatórios nos dias de consulta e os convidaram a participar. Os pacientes com consulta marcada eram abordados na sala de espera e se lhes explicavam os objetivos deste trabalho. Caso aceitassem participar do estudo, seriam agendados para o dia da entrevista no

PROTOC - Projeto transtornos do espectro obsessivo-compulsivo, recebiam um mapa explicativo de como chegar ao local, além de número de telefone e nome de pessoas para contato. No dia da entrevista, os familiares eram recepcionados pela equipe que conduziu esta pesquisa, constituída de psiquiatras (Sérgio Brotto, André Seixas e a autora deste trabalho), psicólogos (Maria Cláudia Bravo, Priscila Chacon), estudantes de medicina (Juliana Diniz, Pedro Alvarenga) e de psicologia (Maria Alice de Mathis, Maria Eugênia de Mathis, Marcos Salem, Fernando Akkerman, Yara Garzuzi, Daniela Dourado, Rosemar Prota) que se alternavam nas entrevistas dependendo da sua disponibilidade. Os familiares foram entrevistados individualmente, se adultos, ou em companhia de um dos pais, de preferência a mãe, se crianças. Foi realizada também a coleta de sangue, por uma técnica do nosso grupo (Karen Miguita), que após a coleta centrifugou as amostras, separou o soro e extraiu o DNA, que foi congelado e permanece armazenado para futuros estudos.

Quanto à origem, ou seja, o local onde eles foram recrutados, eles poderiam ser do Instituto da Criança (ICR), da Liga de Febre Reumática (LIGA) ou do Instituto de Ortopedia (IOR). Da LIGA, houve apenas um caso em cada grupo de portadores de FR, um deles com 39 anos e outro com 18 anos. Todos os PC foram recrutados no IOR, tanto no ambulatório como na enfermaria.

3.2.2 Critérios de exclusão

- história de traumatismo craniano
- doenças sistêmicas e/ou neurológicas que causam sintomas psiquiátricos.
- dificuldade evidente de responder aos instrumentos de pesquisa, detectada durante entrevista clínica)

- menores de cinco anos
- adotados
- pais não-biológicos de probandos

O motivo de tal exclusão foi evitar a inclusão de fenocópias. A partir do momento em que o estudo estava na metade, calculamos o número de familiares que compunham cada grupo e, ao perceber que o número de familiares coletado estava baixo, passamos a excluir aquelas famílias com apenas três membros (o probando e seus pais). Entre os probandos houve dois pares de gêmeos, um deles monozigótico, sendo os dois no grupo de probandos com febre reumática.

3.3 Avaliação psiquiátrica

Os probandos (casos e controles) foram avaliados por entrevistadores treinados pela autora, por meio de uma entrevista semi-estruturada acrescida de escalas de avaliação descritas mais adiante.

Os familiares de primeiro grau dos pacientes incluídos no estudo foram entrevistados por um avaliador cego (isto é, sem o prévio conhecimento do grupo a que pertencia o entrevistado). Para a anamnese de cada familiar foram utilizados um roteiro elaborado especialmente para os estudos conduzidos no PROTOC e uma entrevista semi-estruturada para coleta de dados familiares. Assim, dados a respeito do entrevistado foram obtidos direta (com cada entrevistado) e indiretamente (por meio de cada familiar). Dos familiares de primeiro grau (FPG) do grupo de probandos com FR-CS (FGFR-CS), 114 (87,0%) foram submetidos a entrevistas

diretas, três (2,3%) a semidiretas (por telefone) e 14 (10,7%) indiretas, enquanto os FPG de probandos do grupo FR+CS (FGFR+CS), 95 (79,2%) foram entrevistados com entrevistas diretas, sete (5,8%) semidiretas e 18 (15%) indiretas. Entre os FGC, 122 (88,4%) foram entrevistados com entrevistas diretas, sete (5,1%) semidiretas e nove (6,5%) indiretas. Não houve diferença entre os grupos quanto ao tipo de entrevista utilizada ($p=0,12$). Os sujeitos que foram entrevistados de modo indireto foram aqueles que não estavam presentes ou por falecimento ou por residir em outro estado e não possuir meio de comunicação ou por recusa a participar. As informações a seu respeito foram coletadas por meio de seus familiares de primeiro grau disponíveis. No anexo F encontram-se as entrevistas utilizadas para coletar dados dos familiares de primeiro grau por intermédio de seus familiares (coleta de história familiar) e a para realizar a entrevista por telefone (entrevista semidireta).

Os critérios diagnósticos utilizados foram os do DSM-IV - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* - (APA, 1994). Para obterem-se esses diagnósticos foram utilizadas duas entrevistas semi-estruturadas aplicadas de acordo com a idade:

- Adultos (sujeitos com 16 anos ou mais): Entrevista Clínica Estruturada para os Transtornos do Eixo I do DSM-IV, versão 2.0 para pacientes (*Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders-patient edition* -SCID-I/P) (FIRST et al., 1995), traduzida para o português por TAVARES, versão em adaptação.
- Crianças (sujeitos com idades de 5 a 15 anos): foram avaliadas com a *Kiddie-Schizophrenia and Affective Disorder Schedule* - K-SADS (ORVASCHEL; PUIG-ANTICH, 1987), traduzida para o português por MERCADANTE et al. (1995).

Além das entrevistas estruturadas foram aplicadas escalas de avaliação da gravidade dos transtornos encontrados. Estas estão descritas a seguir:

- 1) ***(Yale-Brown Obsessive- Compulsive Scale)*** (YBOCS: GOODMAN et al., 1989): Avalia a gravidade dos sintomas obsessivo-compulsivos. Foi utilizada a tradução para o português contida na TS-OC que faz parte da Apostila de Primeiro Atendimento realizada pela equipe do PROTOC (ROSARIO-CAMPOS et al., 2000).
- 2) ***Escala Global de Avaliação da Gravidade de Tiques (Yale Global Tic Severity Scale)*** (YGTSS: LECKMAN et al., 1989). Avalia a gravidade dos tiques. Traduzida para o português pela equipe do PROTOC (ROSARIO-CAMPOS et al., 2000).
- 3) ***Módulo quantitativo para Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (THDA)***. Foi estruturado de acordo com os critérios do DSM-IV. Avalia a presença de sintomas de THDA. Esse módulo foi utilizado para os maiores de 15 anos, já que os menores eram pesquisados pelo KSADS, que possui um módulo para THDA.
- 4) ***Módulo de pesquisa de personalidade anti-social da DIGS - Diagnostic Interview for Genetic Studies*** (NURNBERGER et al., 1994). Este módulo foi incluído por equivaler ao transtorno de conduta, sendo aplicado em maiores de 15 anos de idade.
- 5) ***Módulos acessórios para pesquisa de síndrome de Tourette, transtorno de tiques motores ou vocais crônicos, transtorno de tiques transitórios***, criados com base nos critérios diagnósticos do DSM-IV.

As entrevistas semi-estruturadas utilizadas nesta pesquisa (SCID e KSADS) não foram aplicadas na íntegra. A razão de parte das entrevistas ter sido excluída foi economia de tempo, pois a avaliação completa tomaria mais de três horas. Considerando que as crianças precisam de um genitor para prestar as informações, ou seja, as crianças foram entrevistadas na presença de um dos pais e, posteriormente esse genitor seria avaliado, não teríamos tempo de avaliar todos os membros de uma família no mesmo dia. Optamos por reduzir o tempo de entrevista e garantir que todos os membros fosse avaliados em uma única visita, pois a maioria das famílias era de baixa renda e com sacrifício conseguiam dispor de um dia para submeter-se à entrevista.

A seção da SCID que foi eliminada consiste na pesquisa de uso e abuso de substâncias psicoativas e, da seção dos transtornos psicóticos, mantivemos apenas a pesquisa de esquizofrenia. Excluímos também da pesquisa de transtornos somatoformes, os transtornos de somatização, doloroso, somatoforme indiferenciado e hipocondria. Os transtornos de ajustamento também não foram pesquisados. Os transtornos que pesquisamos com a SCID foram: transtorno depressivo maior, episódios maníacos e hipomaníacos, transtorno bipolar tipo I, II, SOE (sem outra especificação), distímia, ciclotímia, sintomas psicóticos (delírios e alucinações), esquizofrenia, transtorno do pânico com e sem agorafobia e agorafobia sem transtorno do pânico, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno de ansiedade generalizada, fobias específicas, fobia social, transtorno dismórfico corporal, anorexia e bulimia nervosas, transtorno de compulsão alimentar periódica.

Por meio da KSADS pesquisamos a presença de: transtorno depressivo maior, distímia, mania, hipomania, transtornos bipolares I e II, transtorno de ansiedade de separação, transtorno de conduta, transtorno de oposição desafiante, autismo,

transtornos de linguagem, tartamudez, sintomas psicóticos, fobias social e específica, transtorno de hiperatividade e déficit de atenção, transtorno do pânico, agorafobia, anorexia nervosa e bulimia nervosa. Foram excluídos da entrevista os transtornos de uso e dependência de substâncias e de eliminação (enurese e encoprese).

A rigor, os transtornos diagnosticados na população portadora de FR deveriam ser categorizados como “secundários a uma condição médica geral”, segundo os critérios do DSM-IV, já que estudos sugerem a FR com ou sem CS pode provocar manifestações no SNC (ASBAHR et al, 1999; MERCADANTE et al, 2000). Desse modo, os nossos pacientes com FR com ou sem CS não poderiam ter recebido diagnósticos de TOC ou ST, por exemplo, e sim transtorno de ansiedade devido a uma condição médica geral, no caso do TOC ou transtorno de tiques sem outra especificação, no caso da ST. No entanto, levando-se em conta os objetivos descritivos desta tese, todos os transtornos diagnosticados o foram baseados nas suas características psicopatológicas, sem presumir relação ou não de causalidade com a condição médica associada a eles. Além disso, os diagnósticos eram considerados positivos tanto quando estavam presentes no momento da entrevista como quando eram diagnósticos passados, de modo que as nossas frequências diagnósticas são “lifetime”, prevalência-vida.

O diagnóstico de ST foi feito quando o paciente apresentava tiques motores e ou vocais em algum momento de sua vida. Os tiques não necessariamente deveriam ser presenciados pelo observador, mas deveriam ser relatados por um membro da família, além do próprio paciente. De acordo com FREEMAN et al. (1995) e a resposta de FIRST et al. (1995), optamos por não seguir estritamente os critérios diagnósticos do DSM-IV para ST, já que o critério C exige interferência e

perturbação na vida cotidiana, critério subjetivo e que reduziria a população diagnosticada, já que apenas os casos mais graves preenchem esse critério. Essa modificação de critérios justifica-se para fins de pesquisa genética epidemiológica, em que critérios mais abrangentes são utilizados a fim de se evitar falsos-negativos (FARAONE et al.,1999). Em relação à entrevista utilizada, o grupo FR teve muito mais probandos utilizando a SCID que os PC ($p=0,01$). Não houve diferença entre a frequência de entrevistas direta, semidiretas e indiretas nos três grupos ($p=0,59$).

Para avaliação da classe econômica utilizamos os critérios da Associação Brasileira do Instituto de Pesquisa de Mercado-ABIPEME (XXXI Estudos Marplan, 1989). De acordo com estes critérios, há cinco classes, A, B, C, D e E, de acordo com índices obtidos a partir do grau de instrução do chefe da família, pela presença de empregada doméstica na casa e pela quantidade possuída de itens domésticos tais como televisão, carro, máquina de lavar roupa, rádio, banheiro e aspirador de pó.

3.3.1 Treinamento dos entrevistadores

As entrevistas foram realizadas por entrevistadores treinados especialmente para esse fim. O treinamento consistiu em várias etapas. Primeiro, foram realizados seminários sobre psicopatologia e psiquiatria abrangendo todos os transtornos estudados. Depois, os entrevistadores em treinamento assistiram a vídeos com entrevistas de pacientes utilizando os instrumentos de pesquisa e a entrevistas realizadas com pacientes pela autora. O passo seguinte foi que os entrevistadores aplicassem os instrumentos eles mesmos, sob supervisão da autora até que esta os liberasse para entrevistar sozinhos.

3.3.2 Estimativa do diagnóstico (*best estimate diagnosis*)

Após a entrevista, uma vinheta foi elaborada e enviada aos pesquisadores que estabeleceram os diagnósticos. Esses pesquisadores especializados examinaram os dados de forma cega quanto ao grupo a que pertencia e quanto à condição de familiar ou probando. Quando houve discordância entre esses dois examinadores, um terceiro foi consultado para desempate. A metodologia do *best estimate* foi descrita por LECKMAN et al., 1982 e utilizada por PAULS et al., 1995. Três graus de certeza diagnóstica foram utilizados: quando os indivíduos preencheram todos os critérios diagnósticos necessários, receberam um diagnóstico “definitivo”; quando faltou algum critério, receberam um diagnóstico “provável”; quando os sintomas estiveram presentes, mas não de maneira suficiente como para receberem diagnósticos definitivos ou prováveis foi utilizada a categoria “possível”. Para os cálculos estatísticos foram incluídos os casos definitivos e os prováveis. No caso do TOC, os pacientes deveriam preencher três critérios: a) apresentar SOC; b) apresentar crítica em relação aos sintomas (critério desnecessário em crianças); c) sintomas com duração maior que uma hora por dia, interferência nas atividades do cotidiano e angústia. Se algum dos critérios de tempo, interferência e angústia não fossem preenchidos, o sujeito recebeu um diagnóstico de TOC subclínico. Exemplos das vinhetas clínicas podem ser encontrados no Anexo C. Para os familiares de segundo grau e os familiares de primeiro grau ausentes (entrevistas indiretas) os critérios diagnósticos foram mais flexíveis, por exemplo, a presença de um sintoma observado por mais de um membro da família já era suficiente para garantir um diagnóstico provável (FARAONE et al, 1999). No Anexo D ilustramos alguns heredogramas de famílias entrevistadas.

3.3.3 Confiabilidade do diagnóstico realizado pelos entrevistadores

Foi realizado um teste de confiabilidade para avaliar a concordância diagnóstica entre os avaliadores que estabeleceram os diagnósticos finais. Segundo LANDIS; KOCK (1977) a confiabilidade é considerada excelente quando o coeficiente K é maior que 0,75; boa quando varia entre 0,59 e 0,75; média quando varia entre 0,40 e 0,58 e ruim quando é menor que 0,40. Como nós realizamos a decisão diagnóstica com três pesquisadores independentes, optamos por fazer a análise de confiabilidade com o coeficiente correlação intraclassa, já que o Kappa compara apenas dois observadores. Para os probandos, a confiabilidade entre os avaliadores (*interrater reliability*) foi excelente tanto para TOC (coeficiente=0,91) como para transtornos de tiques (coeficiente=0,99). Para os familiares a confiabilidade também foi excelente: 0,85 para TDC; 1,0 para transtornos de tiques e 0,91 para TOC.

3.4 Análise estatística

Definiu-se em 50 pacientes o tamanho da amostra do grupo de portadores de febre reumática. Calculamos este número presumindo encontrar uma média de 250 familiares (cada família com uma média de seis membros, incluindo o probando, com base no estudo de GONZALES et al., 2003) e considerando que o risco para TOC no grupo de familiares de portadores de FR fosse 7% (contra 2% na população geral), para que o poder do teste fosse de 0,80 e alfa igual a 0,05, ou seja, para que a probabilidade de se encontrarem verdadeiras diferenças significativas entre os dois

grupos a partir das hipóteses principais deste estudo fosse de 80%. Além disso, foi calculado que cada um dos três grupos (FR+CS, FR-CS e controle) deveria ter pelo menos 125 familiares de primeiro grau. Assim, encerrariamos a coleta de cada grupo quando atingíssemos esse valor, o que nos obrigou a continuar a coleta além das 50 famílias com FR e dos 25 controles, já que as famílias foram menores do que esperávamos.

Variáveis categóricas na comparação entre os três grupos (ou dois, quando foi o caso) foram analisadas por tabelas de contingência, utilizando-se o teste qui-quadrado de homogeneidade ou o teste exato de Fisher, quando necessário. Na análise de comparação dos três grupos quanto a variáveis numéricas com distribuição normal utilizou-se a análise de variância (ANOVA) e quando as comparações incluíram apenas dois grupos utilizamos o teste t de Student. Comparações múltiplas foram realizadas por meio do teste de Tukey. Quando a suposição de distribuição normal não era válida, os testes utilizados foram Kruskal Wallis e Mann Whitney, respectivamente. Como programa de computação para a análise de dados foi utilizado o SPSS para Windows versão 10.0. Além deste programa utilizamos o programa POWER, para cálculo de poder estatístico e o programa STATA (intercooled Stata versão 6) para análises manuais com o teste Fisher.

Como método de avaliação do risco mórbido (probabilidade de se ter o evento) utilizamos três métodos distintos. O primeiro foi a simples comparação da frequência de transtornos entre os grupos por meio do qui-quadrado. O segundo deles leva em consideração que cada membro apresenta um risco mórbido diferente dependendo de sua idade e utiliza a análise de sobrevivência de Kaplan-Meier, que calcula o risco mórbido em função da idade dos indivíduos. O risco mórbido apresentado neste estudo

corresponde à probabilidade de se ter o evento utilizando para este cálculo o sujeito mais idoso da amostra que apresentou o evento. Esse é o método utilizado no estudo de PAULS et al. (1995). Entretanto, esse método analisa o grupo de familiares como um todo, considerando os membros independentes uns dos outros sem levar em conta a relação de familiaridade que existe entre membros de uma mesma família. O terceiro método, que leva esse fator em conta, utiliza as equações de estimação generalizadas (*generalized estimated equations* -GEE) e foi utilizado recentemente no estudo de NESTADT et al (2000). Entretanto, esse método não leva em conta as diferenças de idade entre os diversos membros. Assim, optamos por utilizar os dois métodos e avaliar as diferenças entre os resultados de cada um deles. Resultados foram considerados estatisticamente significantes quando o nível descritivo (p, bicaudado) do teste foi menor que 0,05. Nas análises dos probandos o método GEE não foi utilizado, já que os probandos são independentes uns dos outros.

Para comparar os riscos mórbidos, dispusemos de três métodos. Pela simples comparação de seus intervalos de confiança de 95%, pela comparação dos *odds ratio* (razão de chances) gerados pelo GEE e pela comparação das curvas de sobrevida (geradas pelo Kaplan-Meier) por meio do teste Log-Rank. A utilização deste método pressupõe que a razão dos riscos de um indivíduo desenvolver a doença em uma determinada idade, dado que não a desenvolveu até aquele momento, é constante ao longo do tempo. Tal suposição é conhecida como *proportional hazards*. É importante ressaltar que *hazard* não significa o que aqui chamamos de risco mórbido.

4. RESULTADOS

Este estudo gerou uma imensidade de dados. Para facilitar a compreensão do leitor e para não perder o foco principal (transtornos do espectro obsessivo restrito - TEO), apresentaremos os dados mais relevantes e o restante será apresentado nos anexos, aos quais o leitor será remetido oportunamente.

A seguir, apresentaremos os dados referentes aos probandos. Um artigo com os principais dados foi submetido para publicação se encontra no Anexo E.

Depois dos dados dos probandos, apresentaremos os dados dos seus familiares de primeiro grau. Tanto no que se refere aos probandos como aos familiares, apresentaremos primeiro a comparação entre os grupos com e sem FR e controles e a seguir, a comparação do grupo FR Total e os controles.

4.1 Características demográficas dos probandos

Foram selecionados 98 probandos. Destes, 31 eram portadores de febre reumática sem coréia de Sydenham e este grupo será chamado a partir de agora de grupo FR-CS. No grupo de portadores de febre reumática com coréia (FR+CS), incluímos 28 indivíduos. Os dois grupos de probandos com FR serão denominados de FR Total. No grupo de controles incluímos 39 pacientes, que serão chamados de probandos-controle (PC).

A idade média do grupo FR-CS foi $14,55 \pm 5,66$, variando de 6 a 39 anos, enquanto no grupo FR+CS foi de $14,14 \pm 3,15$ com variação de 6 a 20 anos sendo a dos PC $11,51 \pm 3,29$ (6-17). A média de idade do grupo controle foi significativamente menor do que nos outros dois grupos ($p=0,005$).

Não houve diferenças estatisticamente significativas quanto a classe socioeconômica, gênero, estado civil, cor, ocupação atual e procedência ou naturalidade. No Anexo A, Tabela A1, estão relacionados os dados referentes às variáveis demográficas dos probandos.

4.2 Características clínicas dos probandos

4.2.1 Probandos com febre reumática

As características descritas a seguir foram obtidas com os próprios pacientes e mediante análise dos prontuários médicos. Todos estavam sendo acompanhados no ICR ou na Liga de Febre Reumática.

A idade média do diagnóstico de FR foi $8,84 \pm 2,78$ (4-18) no grupo FR-CS e $8,41 \pm 2,09$ (4-12) no grupo FR+CS. ($p=0,51$).

Em relação às características clínicas da FR, no grupo FR-CS, 23 (74,2%) tinham cardite, enquanto no grupo FR+CS 24 (85,7%) apresentavam cardite ($p=0,34$). No grupo FR-CS, 30 (96,8%) receberam um diagnóstico de artrite, enquanto apenas 10 (35,7%) receberam esse diagnóstico no grupo FR+CS ($p<0,001$). Eritema marginado foi descrito em 4 (12,6%) do grupo FR-CS e em 2 (7,1%) do

grupo FR+CS ($p=0,67$). A presença de nódulos subcutâneos foi descrita apenas em um paciente do grupo FR-CS (3,2%).

Os dados referentes à dosagem de anti-estreptolisina O (ASLO) e à realização de orocultura são escassos. No grupo FR-CS 18 (58,1%) tinham realizado o exame no primeiro surto (de acordo com o prontuário), enquanto no grupo FR+CS 12 (42,9%) tinham realizado o exame.

Os valores de ASLO encontrados foram maiores no grupo FR-CS do que no grupo FR+CS: $831,93 \pm 557,93$ (230-1600) *versus* $301,64 \pm 175,35$ (121-625), respectivamente ($p=0,001$). Isto reflete o fato de que o diagnóstico da CS, uma manifestação tardia, é realizado muito tempo após a infecção estreptocócica.

História familiar de FR

A história familiar de primeiro grau dos probandos compreende os diagnósticos encontrados nos parentes de primeiro grau (pais, irmãos e filhos) que foram entrevistados nesta pesquisa (entrevistas diretas) ou que, não estando presentes, tiveram seus dados fornecidos por familiares (entrevistas indiretas). Os familiares de segundo grau dos probandos (avós e tios) são os pais e irmãos de seus genitores, que, por não terem estado presentes às entrevistas, tiveram seus dados relatados pelos familiares (entrevistas indiretas). Familiares de segundo grau dos genitores (sobrinhos, netos, tios-avós) são considerados familiares de terceiro grau dos probandos.

Em relação à presença de história de FR nos familiares de primeiro, segundo e terceiro grau dos probandos, no grupo FR Total 9 (6,7%) tinham algum familiar com esse diagnóstico enquanto entre os PC um (2,6%) tinha um parente afetado com FR ($p=0,048$). Este dado chama a atenção para uma agregação familiar de FR.

4.2.2 Grupo de probandos-controle

Os pacientes recrutados no IOR apresentavam as seguintes patologias: seis (15,4%) estavam sendo tratados de fraturas e lesões secundárias a quedas, atropelamentos, acidentes; quatro (10,2%) casos de neoplasias (um tumor de células gigantes no maxilar, um de leucemia, um osteossarcoma, um osteoma osteóide); quatro (10,2%) casos de pés eqüinos; quatro casos de cirurgias nos tendões; três casos (7,6%) de luxação de ombro; três (7,6%) casos de luxação congênita de quadril; três (7,6%) casos de escoliose; três (7,6%) casos de instabilidade gleno-umeral; três (7,6%) casos de osteomielite; dois (5,1%) casos de seqüela de pioartrite; um (2,5%) caso de síndrome compartimental; um caso de Doença de Perthes (necrose asséptica da cabeça do fêmur); um caso de dor articular de cotovelo e um caso de osteogênese imperfeita.

4.2.3 Avaliação psiquiátrica

4.2.3.1 Transtornos do espectro obsessivo-compulsivo, conceitos restrito e ampliado

Os transtornos que chamamos aqui de TEO: síndrome de Tourette (ST), transtorno de tiques crônicos (TTC), transtornos de tiques transitórios (TTT), transtorno dismórfico corporal (TDC) e transtorno obsessivo-compulsivo (TOC). Os outros transtornos tais como transtorno de hiperatividade e déficit de atenção (THDA), anorexia e bulimia nervosas, transtorno de compulsão alimentar periódica (TCAP), TTM e jogo patológico são relacionados ao TOC, mas não os consideramos

como parte do espectro no sentido mais restrito e sim num conceito mais amplo, já que estudos tentam relacioná-los ao TOC. Restringimos o conceito de espectro obsessivo-compulsivo àqueles transtornos que apresentam maiores evidências de serem ligados ao TOC.

Como pode ser visto na Tabela 3, exceto pelo TTT, nenhum outro TEO predominou em um dos grupos. A ST e o TTC somados tenderam a ser significativamente mais freqüentes no grupo FR-CS e no grupo FR+CS do que nos PC ($p=0,056$). Quando foi acrescentado o TTT, o grupo FR-CS apresentou significativamente mais transtornos de tiques do que os PC ($p=0,034$), assim como o grupo FR+CS ($p=0,0013$).

TABELA 3 - TRANSTORNOS DO ESPECTRO OBSESSIVO-COMPULSIVO EM PROBANDOS COM FEBRE REUMÁTICA COM E SEM CORÉIA E CONTROLES

	FR-CS (N=31)	%	FR+CS (N=28)	%	PGC (N=39)	%	ND (p)
TOC	0	-	1	3,7	1	2,6	0,76
TOC SUBCLÍNICO	0	-	1	3,7	0	-	0,28
SÍND. TOURETTE	2	6,5	2	7,1	0	0	0,23
TTC	1	3,2	1	3,6	0	0	0,51
TTT	1	3,2	5	17,8	0	0	0,022
ST+TTC	3	9,6	3	10,7	0	0	0,056
ST+TTC+TTT	4	12,9	8	28,5	0	0	0,002
TDC ⁽¹⁾	1/14	7,14	1/8	12,5	0	0	1,00
THDA	4	12,9	0	0	3	7,7	0,16
THDA SUBCLÍNICO	1	3,2	1	3,61	5	12,8	0,35
ANOREXIA NERVOSA	0	0	0	0	0	0	-
BULIMIA NERVOSA	0	0	1	3,6	0	0	0,28
TCAP ⁽¹⁾	2/14	14,28	0/0	0	0	0	0,68
TTM	1	3,2	2	7,1	0	0	0,18
JOGO PATOLÓGICO	0	0	0	0	0	0	-

NOTA: FR-CS, grupo de probandos com febre reumática sem coréia de Sydenham; FR+CS, grupo de probandos com febre reumática com coréia de Sydenham; PGC, probandos do grupo controle; ST, síndrome de Tourette; TTC, transtorno de tiques crônicos; TTT, transtorno de tiques transitórios; TDC, transtorno dismórfico corporal; THDA, transtorno de hiperatividade e déficit de atenção; TCAP, transtorno de compulsão alimentar periódica; TTM, tricotilomania; ND, nível descritivo do teste

⁽¹⁾ O TCAP e o TDC foram pesquisados apenas em >15 anos; o número de adultos em cada grupo está no denominador.

Na Tabela 4, figuram as comparações entre o grupo FR Total e os PC. Os transtornos de tiques somados foram mais frequentes no grupo de probandos com FR do que nos PC ($p=0,003$).

A idade média de início dos SOC foi aos 12,0 anos nos pacientes do grupo FR+CS, que tiveram TOC e TOC subclínico (um aos 11 anos, outro aos 13). No grupo FR-CS, o paciente desenvolveu seus SOC aos sete anos. Nos dois PC (um com TOC e o outro um quadro subclínico) a média foi 7,5 anos, tendo um desenvolvido os SOC aos seis e outro aos nove anos. A média de idade de início dos SOC nesses pacientes não diferiu significativamente entre os grupos ($p=0,19$).

TABELA 4 - TRANSTORNOS DO ESPECTRO OBSESSIVO-COMPULSIVO EM PROBANDOS COM FEBRE REUMÁTICA E CONTROLES

	FR TOTAL (N=59)	%	PGC (N=39)	%	ND (P)
TOC	1	1,7	1	2,6	1,00
TOC SUBCLÍNICO	1	1,7	0	0	1,00
SÍND. TOURETTE	4	6,8	0	0	0,14
TTC	2	3,3	0	0	0,51
TTT	6	10,1	0	0	0,07
ST+TTC	6	10,1	0	0	0,078
ST+TTC+TTT	12	18,6	0	0	0,003
TDC ⁽¹⁾	2/22	9	0	0	0,12
THDA +THDA SUB	6	10,1	8	20,5	0,23
ANOREXIA NERVOSA	0	0	0	0	-
BULIMIA NERVOSA	1	1,6	0	0	1,00
TCAP ⁽¹⁾	2/22	9	0	0	0,12
TTM⁽²⁾	2	3,3	0	0	0,27
JOGO PATOLÓGICO	0	0	0	0	-

NOTA: FR Total, grupo de probandos com febre reumática com e sem coréia de Sydenham; PGC, probandos do grupo controle; ST, síndrome de Tourette; TTC, transtorno de tiques crônicos; TTT, transtorno de tiques transitórios; TDC, transtorno dismórfico corporal; THDA, transtorno de hiperatividade e déficit de atenção; TCAP, transtorno de compulsão alimentar periódica; TTM, tricotilomania; ND, nível descritivo do teste.

⁽¹⁾ O TCAP e o TDC foram pesquisados apenas em >15 anos. O número de adultos em cada grupo está no denominador.

Em relação à idade média de início dos tiques, esta foi $10,5 \pm 4,2$ (6-16) no grupo FR-CS, $9,75 \pm 1,4$ (7-12) no grupo FR+CS e não houve caso de tiques nos PC ($p=0,65$). A idade de início do TDC foi 14 anos no paciente com FR-CS (que desenvolveu FR aos 8 anos) e 7 anos no paciente com FR+CS (desenvolveu FR aos 8 anos). Não houve caso de TDC no grupo de PC.

4.2.3.2 Transtornos do espectro combinados

Os TEO considerados como um todo foram mais freqüentes no grupo FR Total do que nos PC. Devido à diferença entre as idades médias dos probandos dos grupos FR e de PC e pelo fato da expressão destes transtornos variar com a idade, as freqüências dos diagnósticos encontrados não podem ser comparadas sem a correção para idade. As freqüências “cruas”, não-corrigidas, comparadas pelo teste exato de Fisher e as freqüências corrigidas para idade pelo método Kaplan-Meier estão expostas na Tabela 5. O risco de um probando ter um TEO foi maior no grupo FR Total do que no grupo PC, independentemente do método utilizado. Para o cálculo do risco mórbido para TEO somamos as freqüências de TOC, ST, TTC e TDC, de uma maneira hierarquizada e nessa ordem, de forma que probandos com mais de um diagnóstico não fossem computados duas vezes. Para efeito desse cálculo não incluímos o TTT, que, por ser transitório, poderia ter sido apenas uma expressão da fase ativa da FR (principalmente no caso da CS).

TABELA 5 – TAXAS CORRIGIDAS PARA IDADE PARA TRANSTORNOS DO ESPECTRO COMBINADOS EM PROBANDOS COM FEBRE REUMÁTICA E PROBANDOS-CONTROLE

GRUPO	FREQÜÊNCIA (%)	N	TAXA CORRIGIDA ⁽¹⁾ (%)	EP	IC 95%
FR-CS (n=31)	12,9	4	20,65	0,09	20.5 – 20.8
FR+CS (n=28)	17,85	5	19,55	0,08	19.3 – 19.7
FR Total (n=59)	15,25 a	9	20,89 c	0,07	20.7 – 21.0
CONTROLES (n=39)	2,56 b	1	2,56 d	0,02	2.51 – 2.60

NOTA: FR-CS, grupo de probandos com febre reumática sem coréia de Sydenham; FR+CS, grupo de probandos com febre reumática com coréia de Sydenham; EP, erro padrão.

⁽¹⁾ Risco mórbido de espectro combinado corrigido para idade inclui síndrome de Tourette, transtorno de tiques crônicos, transtorno de tiques transitórios, transtorno dismórfico corporal e transtorno obsessivo-compulsivo.

A comparação **ab** é significativa, $p=0.048$ e a comparação **cd** é significativa de acordo com o Intervalo de Confiança de 95% (IC95%).

História familiar

Em relação à história familiar, no grupo FR Total 15 probandos (25,4%) tinham pelo menos um familiar de primeiro grau com TOC enquanto entre os PC essa frequência foi 6 (15,4%) ($p=0,23$). Em relação a familiares de segundo grau com TOC, cada um dos grupos teve um probando com pelo menos um parente de segundo grau com TOC. Assim, no grupo FR Total 16 probandos (27,1%) tinham história familiar de TOC em parentes de primeiro e segundo grau contra 7 (17,9%) nos PC ($p=0,29$).

Em relação à história de transtornos de tiques (ST ou TTC ou TTT) nos familiares de primeiro grau dos probandos (pais, irmãos e filhos), no grupo FR-CS, seis (19,3%) dos 31 probandos tinham pelo menos um familiar afetado. No grupo

FR+CS, seis (21,4%) dos 28 probandos tinham pelo menos um familiar afetado e entre os 39 PC quatro (10,3%) tinham pelo menos um afetado na família ($p=0,42$). Considerando o grupo FR Total, 12 (20,3%) dos probandos tinham pelo menos um familiar de primeiro grau com tiques, o que não diferiu dos PC ($p=0,26$).

Em relação à história de transtornos de tiques nos familiares de segundo grau dos probandos (tios e avós) no grupo FR-CS oito (25,8%) dos 31 probandos tinham pelo menos um familiar afetado. No grupo FR+CS, quatro (14,2%) dos 28 probandos tinham pelo menos um familiar afetado e entre os 39 PC três (7,6%) tinham pelo menos um afetado na família ($p=0,11$). Somando-se a história familiar de transtornos de tiques em parentes de primeiro e segundo grau, tivemos que no grupo FR Total 19 probandos (32%) tinham um parente afetado e 6 (15,3%) dos PC tinham alguém afetado na família ($p=0,061$). Assim, houve uma tendência a que probandos com FR relatassem mais história familiar de transtornos de tiques do que PC.

4.2.3.3 Outros transtornos de ansiedade

Na Tabela 6 podem ser apreciadas as frequências de diversos transtornos de ansiedade nos três grupos examinados. A comparação das frequências de transtornos de ansiedade entre o grupo FR Total e os PC também não evidenciou diferenças. A tabela com os resultados correspondentes encontra-se no Anexo A (Tabela A2).

TABELA 6 – OUTROS TRANSTORNOS DE ANSIEDADE EM PROBANDOS COM FEBRE REUMÁTICA COM E SEM CORÉIA E CONTROLES

	FR-CS		FR+CS		PGC		ND (p)
	(N=31)	%	(N=28)	%	(N=39)	%	
T. DO PÂNICO (TP)	0	-	1	3,7	0	-	0,28
TP SUBCLÍNICO	0	-	0	-	1	2,6	1,00
AGORAFOBIA	1	3,2	0	-	0	-	0,60
FOBIA ESPECÍFICA (FE)	5	16,1	3	10,7	6	15,4	0,87
FE SUBCLÍNICA	4	12,9	1	3,6	1	2,6	0,23
FOBIA SOCIAL (FS)	4	12,9	3	10,7	3	7,7	0,77
FS SUBCLÍNICA	2	6,5	2	7,1	3	7,7	1,00
TAS ⁽¹⁾	4 /17	23,5	1/20	5	4/34	11,8	0,29
TAS SUBCLÍNICA ⁽¹⁾	1/17	5,9	0	-	0	-	0,23

NOTA: FR-CS, grupo de probandos com febre reumática sem coréia de Sydenham; FR+CS, grupo de probandos com febre reumática com coréia de Sydenham; PGC, probandos do grupo controle; T, transtorno; TAS, transtorno de ansiedade de separação; ND, nível descritivo do teste.

⁽¹⁾ O número de crianças em cada grupo está no denominador.

4.2.3.4 Transtornos do humor

Os transtornos de humor pesquisados (depressão maior, distímia, transtornos bipolares I e II e transtorno bipolar sem outra especificação) não foram mais freqüentes em nenhum dos grupos comparados. Os resultados se encontram tabelados no Anexo A (Tabelas A3 e A4).

4.2.3.5 Outros transtornos

O restante dos transtornos pesquisados foram: autismo, transtorno de oposição desafiante, transtorno de conduta, transtorno de personalidade anti-social, transtorno de linguagem e tartamudez. Outros transtornos pesquisados como esquizofrenia não foram encontrados em nenhum dos grupos. O grupo FR-CS teve mais freqüentemente transtorno de oposição desafiante que os PC ($p=0,033$). Essa diferença não se manteve quando da comparação entre o grupo FR Total e os PC. Todos estes resultados se encontram no Anexo A (Tabela A5 e A6).

4.3 Características demográficas dos familiares de primeiro grau

Foram avaliados 389 familiares de primeiro grau de 98 probandos. Excluindo os membros a respeito dos quais não conseguimos (pessoas desaparecidas) ou não desejávamos (adotados) obter informações, seja direta ou indiretamente, as famílias tornaram-se menores que o esperado. A média esperada era de seis membros por família, incluindo o probando. Entretanto, a média encontrada foi 5,2 membros por família, que, retirando os excluídos, caiu para 4,9 membros por família. Entrevistamos apenas uma família com 13 membros, duas com 11, uma com nove, quatro com oito, quatro com sete membros e 18 com seis membros. A maioria das famílias tinha quatro ou cinco membros.

A idade média dos FPG não foi diferente entre os três grupos ($p=0,485$). A idade média dos FGFR-CS foi $26,9 \pm 15,0$ variando entre 5 e 68 anos, enquanto nos FGFR+CS a idade média foi $29,2 \pm 13,5$ e variou entre 5 e 64 anos. Nos FGC a idade média foi $28,0 \pm 14,7$ e variou entre 5 e 59 anos.

Outros dados demográficos como gênero, religião, classe socioeconômica, escolaridade e naturalidade não diferiram entre os grupos. Esses resultados estão dispostos nas Tabelas B1 e B2 no Anexo B.

4.4 Características clínicas dos familiares de primeiro grau

A partir de agora vamos analisar a frequência de transtornos psiquiátricos em familiares de primeiro grau de portadores de FR e compará-los aos controles. Em primeiro lugar verificaremos se essa frequência varia com a presença de CS no probando, ou seja, compararemos três grupos: familiares de probandos com FR e CS (FGFR+CS), familiares de probandos com FR sem CS (FGFR-CS) e familiares de probandos-controle (FGC). Em seguida, como encontramos uma alta frequência de TEO nos probandos, verificaremos se isto influenciou a frequência de TEO nos familiares.

Antes, porém, de passar aos transtornos psiquiátricos, comentaremos acerca dos familiares que receberam diagnósticos de FR.

4.4.1 Febre reumática

Dos 251 FPG de probandos com FR que foram entrevistados, apenas quatro (1,6%) receberam um diagnóstico de FR. Esses familiares eram três (2,3%) do FGFR-CS e um (0,8%) do FGFR+CS ($p=0,62$). Entre os FGC ninguém havia recebido esse diagnóstico. A frequência de FR nos familiares de probandos com FR e FGC não diferiu estatisticamente ($p=0,3$). Apesar de essa diferença não ter sido significativa, a frequência de FR nos familiares de portadores de FR foi duas vezes maior do que nos FGC. Dos quatro familiares com FR, apenas um tinha CS. Este familiar também havia tido artrite e cardite. Dos outros três com FR sem CS, dois tiveram cardite, os três artrite e um deles nódulos subcutâneos.

A idade média de início da FR nesses casos foi $8,5 \pm 2,12$ nos FGFR-CS (variação de 7 a 10) e 11 no FGFR+CS. Destes familiares, o que tinha coréia era do sexo feminino, assim como dois do grupo FR-CS. Apenas um familiar com FR era do sexo masculino.

História familiar

A história familiar de FR e dos outros transtornos de interesse (TOC e transtornos de tiques) foi coletada de duas maneiras: de modo direto, questionando os próprios indivíduos se eles haviam recebido algum dos diagnósticos e de modo indireto, questionando se os seus familiares de primeiro grau e de segundo grau (estes últimos nunca presentes à entrevista) haviam recebido algum diagnóstico. Deste modo, quando entrevistamos os genitores dos probandos, obtivemos dados referentes a eles mesmos e seus filhos (familiares de primeiro grau do probando), seus pais e irmãos (avós e tios do probando - familiares de segundo grau do probando) e seus avós, tios-avós, sobrinhos (familiares de terceiro grau dos probandos e de segundo grau dos seus genitores).

Em relação à história de FR em FPG que não no próprio probando não houve diferença entre os grupos (se houvéssemos incluído o probando, 100% dos FPG dos probandos com FR teriam história de FR em algum parente de primeiro grau). Dos 61 genitores dos probandos com FR-CS um (1,63%) deles teve algum familiar com FR que não o probando enquanto dos 53 genitores dos probandos com FR+CS dois (3,77%) tiveram um FPG com FR e entre os 75 genitores dos PC um (1,33%) tinha um FPG com FR ($p=0,68$). Calculamos apenas as frequências de história familiar dos genitores, pois se incluíssemos os irmãos na análise, estaríamos contando duas vezes os mesmos casos.

Em relação à história de FR em parentes de segundo grau dos genitores dos probandos com FR-CS, quatro (6,5%) genitores tinham história de FR em algum parente de segundo grau, enquanto entre os genitores dos probandos com FR+CS um (1,9%) tinha algum parente de segundo grau com FR e entre os genitores de PC ninguém tinha história de FR em algum parente de segundo grau ($p=0,049$). Os familiares do grupo FR Total tiveram mais parentes de segundo grau com FR do que parentes de FGC sem alcançar significância estatística ($p=0,081$).

Quando somamos as histórias de FR de primeiro e segundo graus entre os genitores, houve cinco (8,2%) genitores de probandos com FR-CS, três (5,6%) genitores de probandos com FR+CS e um (1,3%) genitor de PC com história de FR em seus familiares ($p=0,15$). Entre os FGFR Total, oito genitores (7,0%) apresentavam história familiar de FR enquanto nos FGC um genitor (1,3%) tinha história de FR na família ($p=0,09$). Importante salientar que esses genitores não são os mesmos, ou seja, um mesmo genitor não teve ao mesmo tempo, um familiar de primeiro grau e um de segundo grau com FR.

4.4.2 Avaliação psiquiátrica

4.4.2.1 Transtornos do espectro obsessivo-compulsivo-conceito restrito

Nenhum dos TEO restrito predominou em um dos grupos. O TTC foi mais frequente nos FGFR+CS do que nos FGC ($p=0,052$). Quando somamos os TEO (TOC, ST, TTC, TDC), encontramos uma tendência a uma diferença significativa ($p=0,063$) entre os três grupos. A frequência desses transtornos foi maior nos

FGFR+CS do que nos FGC ($p=0,001$) (Tabela 7), enquanto nos FGFR-CS foi maior, mas não significativamente diferente do que nos FGC ($p=0,11$).

TABELA 7 - TRANSTORNOS DO ESPECTRO OBSESSIVO RESTRITO EM FAMILIARES DE PROBANDOS COM FEBRE REUMÁTICA COM E SEM CORÉIA E CONTROLES

	FGFR-CS (n=131)	%	FGFR+CS (n=120)	%	FGC (n=138)	%	ND (p)
TOC	4	3,1	2	1,7	0	-	0,10
TOC SUBCLÍNICO	5	3,8	6	5,0	6	4,3	0,97#
TOC+TOC SUBCLINICO	9	6,8	8	6,6	6	4,3	0,62##
ST	1	0,8	1	0,8	1	0,7	1,00###
TTC	4	3,0	6	5,0	1	0,7	0,092*
TTT	2	1,5	2	3,3	1	0,7	0,26**
ST+TTC+TTT	7	5,3	9	7,5	3	2,1	0,13***
TDC##	4/87	4,6	5/101	4,0	1/96	1,0	0,26****
TOTAL	17	12,9	20	16,6	10	7,2	0,063

NOTA: FRFR-CS, grupo de familiares de portadores de febre reumática sem coréia de Sydenham; FGFR+CS, grupo de familiares de portadores de febre reumática com coréia de Sydenham; FGC, grupo de familiares de probandos do grupo controle; ND, nível descritivo do teste (Fisher ou qui-quadrado); TOC, transtorno obsessivo-compulsivo; ST, síndrome de Tourette; TTC, transtorno de tiques crônicos; TTT, transtorno de tiques transitórios; TDC, transtorno dismórfico corporal; TOTAL, todos os transtornos somados. Pacientes com mais de um transtorno foram contados apenas uma vez.

GEE log-linear, $p=0,91$.

GEE log-linear, $p=0,59$.

GEE log-linear, $p=0,99$.

* GEE log-linear, $p=0,17$.

** GEE log-linear, $p=0,76$.

*** GEE log-linear, $p=0,16$.

****O TDC foi pesquisado apenas em >15 anos ("n" no denominador). GEE log-linear, $p=0,28$.

A frequência de TTC tendeu a ser maior nos FGFR Total do que nos FGC (GEE log-linear, $p=0,08$), assim como a soma dos transtornos de tiques (GEE log-linear, $p=0,07$). Quando comparamos as frequências de TEO somados nos FGFR Total e nos FGC, encontramos uma diferença significativa ($p=0,03$) (Tabela 8).

TABELA 8 - TRANSTORNOS DO ESPECTRO OBSESSIVO – COMPULSIVO RESTRITO EM FAMILIARES DE PROBANDOS COM FEBRE REUMÁTICA E DE PROBANDOS-CONTROLE:

	FGFR Total (n=251)	%	FGC (n=138)	%	ND (p)
TOC	6	2,4	0	-	0,094#
TOC SUBCLÍNICO	11	4,4	6	4,3	0,98
TOC + TOC SUB	17	6,8	6	4,3	0,33##
ST	2	0,8	1	0,7	1,00###
TTC	10	4,0	1	0,7	0,10*
TTT	4	1,6	1	0,7	0,66**
ST+TTC+TTT	16	6,4	3	2,1	0,085***
TDC	9/188	4,7	1/96	1,0	0,17****
TOTAL	37	14,7	10	7,2	0,03

NOTA: FRFR-CS, grupo de familiares de portadores de febre reumática sem coréia de Sydenham; FGFR+CS, grupo de familiares de portadores de febre reumática com coréia de Sydenham; FGC, grupo de familiares de probandos do grupo controle; ND, nível descritivo do teste; ST, síndrome de Tourette; TTC, transtorno de tiques crônicos; TTT, transtorno de tiques transitórios; TDC, transtorno dismórfico corporal; TOTAL, todos os transtornos somados. pacientes com mais de um transtorno foram contados apenas uma vez.

#GEE não calculado porque não houve casos no grupo controle.

GEE log-linear, p=0,31.

GEE log-linear, p=0,93.

* GEE log-linear, p=0,08.

** GEE log-linear, p=0,46.

*** GEE log-linear, p=0,072 e OR=3,1 (IC95%:0,9-10,6).

**** O TDC foi pesquisado apenas em >15 anos ("n" no denominador); um caso no grupo FR era subclínico; GEE log-linear, p=0,11.

Riscos mórbidos para transtornos do espectro obsessivo corrigidos para idade

As taxas descritas acima são as taxas “cruas”, sem correção para idade. Os riscos mórbidos de TOC corrigidos para idade foram 4,16% nos FGFR-CS e 1,76% nos FGFR+CS (Log-Rank, p=0,11). Os riscos de TOC subclínico corrigidos para idade foram 5,2% nos FGFR-CS, 7,09% nos FGFR+CS e 5,2% nos FGC (Log-Rank, p=0,96). Os riscos corrigidos de TOC+TOC subclínico foram 9,32% nos FGFR-CS, 8,88% nos FGFR+CS e 5,38% nos FGC (Log-Rank, p=0,63). Essa mesma comparação também não foi estatisticamente diferente de acordo com o qui-quadrado (p=0,62) e o GEE log-linear (p=0,59).

As taxas não corrigidas de TOC, TOC subclínico e os dois transtornos somados não foram maiores nos FGFR Total do que nos FGC. Os riscos mórbidos para TOC e TOC subclínico corrigidos para a idade dos sujeitos estão apresentados na Tabela 10. O risco mórbido para TOC apresentou uma tendência a ser maior nos FGFR Total do que nos FGC (Log-Rank, $p=0,07$). Os riscos mórbidos nos FGFR Total para TOC e TOC subclínico (8,8%; IC95%: 8,74 - 8,86) foram maiores (sem alcançar significância estatística; Log-Rank, $p=0,37$) do que nos FGC (5,3%; IC95%: 5,26 - 5,34). Essa comparação não foi estatisticamente diferente de acordo com nenhum dos métodos estatísticos: qui-quadrado ($p=0,33$) e o GEE log-linear ($p=0,31$). O *Odds Ratio* gerado pela análise com GEE foi 1,6 (IC95%: 0,63-4,1).

Os riscos para os outros TEO corrigidos para a idade, excetuando a ST, que teve um risco praticamente semelhante, foram maiores em FGFR comparados a FGC. O risco de ST+TTC corrigido para idade nos FGFR-CS foi 4,57%, nos FGFR+CS foi 6,9% e nos FGC foi 1,52% (Log-Rank, $p=0,20$). O risco de ST+TTC+TTT foi 6,45% nos FGFR-CS, no FR+CS foi 8,71% e nos FGC foi 2,47% (Log-Rank, $p=0,17$). O risco de um familiar de um probando com FR ter TTC foi maior do que o de um familiar de um probando controle (Tabela 9). Em relação ao TDC, não houve diferença na comparação dos riscos corrigidos entre os três grupos (Log-Rank, $p=0,26$). O risco mórbido para TDC, entretanto, foi maior nos FGFR Total dos que nos FGC, mas não foi estatisticamente significativo (Log-Rank, $p=0,10$).

TABELA 9 - RISCOS MÓRBIDOS DOS TRANSTORNOS DO ESPECTRO OBSESSIVO CORRIGIDOS PARA IDADE EM FAMILIARES DE PROBADOS COM FEBRE REUMÁTICA E DE PROBADOS-CONTROLE

	FGFR TOTAL	IC 95%	FGC	IC 95%	LOG RANK (p)
TOC	2,0%	1,98 – 2,01	0%	-	0,07
TOC SUBCLÍNICO	6,1%	6,06 – 6,13	5,3%	5,26 – 5,33	0,96
TOC+TOC SUB	8,8%	8,76 – 8,83	5,3%	5,26 – 5,33	0,37
ST	0,84%	0,83 - 0,85	0,79%	0,77 - 0,80	0,93
TTC	4,57%	4,54 - 4,59	0,72%	0,71 - 0,73	0,06
TTT	1,89%	1,87 - 1,90	0,97%	0,95 – 0,98	0,49
ST+TTC	5,75%	5,72 - 5,78	1,52%	1,50 - 1,54	0,09
ST+TTC+TTT	7,59%	7,55 - 7,62	2,47%	2,44 - 2,49	0,07
TDC	4,85%	4,82 - 4,88	0,83%	0,81 - 0,85	0,10

NOTA: FGFR TOTAL, grupo de familiares de probandos com febre reumática com e sem coréia de Sydenham; FGC, familiares de probandos do grupo controle; TOC, transtorno obsessivo-compulsivo; ST, síndrome de Tourette; TTC, transtorno de tiques crônicos; TTT, transtorno de tiques transitórios; TDC, transtorno dismórfico corporal; IC 95%, Intervalo de Confiança de 95%.

TABELA 10 - RISCOS MÓRBIDOS PARA TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO CORRIGIDOS PARA IDADE EM FAMILIARES DE PROBADOS COM FEBRE REUMÁTICA E DE PROBADOS-CONTROLE

GRUPO	TRANSTORNO OBSESSIVO- COMPULSIVO (TOC)				TOC SUBCLÍNICO				TOC E TOC SUBCLÍNICO			
	Fre- quên- cia (%)	N	Risco Mór- bido (%)	EP	Fre- quên- cia (%)	N	Risco Mór- bido (%)	EP	Fre- quên- cia (%)	N	Risco Mór- bido (%)	EP
FGFR-CS (n=131)	3,0	4	4,0	0,02	3,8	5	5,2	0,02	6,9	9	9,0	0,03
FGFR+CS (n=120)	1,7	2	1,7	0,01	3,2	6	7,1	0,02	6,7	8	8,7	0,03
FGFR Total (n=251)	2,4	6	2,0a	0,01	4,4	11	6,1	0,02	6,8	17	8,8	0,02
FGC (n=138)	-	0	- b	-	4,3	6	5,3	0,02	4,3	6	5,3	0,02

NOTA: FGFR-CS, grupo de familiares de portadores de febre reumática sem coréia de Sydenham; FGFR+CS, grupo de familiares de portadores de febre reumática com coréia de Sydenham; FGC, grupo de familiares de probandos do grupo controle; TOC, transtorno obsessivo-compulsivo; EP, erro padrão.

A comparação **ab**. Log-Rank, p=0,07 (GEE não pode ser calculado por não haver caso nos controles).

Risco mórbido agregado dos transtornos do espectro obsessivo

Considerando todos os TEO (TOC, ST, TTC, TTT, TDC) como uma entidade única, verificamos que o risco agregado para TEO foi maior nos FGFR Total do que nos FGC (Log-Rank, $p=0,03$; GEE log-linear, $p=0,02$). Este resultado sugere que a FR aumenta o risco dos seus familiares terem um TEO (Tabela 11). Os FGFR+CS tiveram mais TEO do que os FGC (GEE log-linear, $p=0,02$), enquanto os FGFR-CS também tiveram mais TEO, mas sem alcançar significância estatística (GEE log-linear, $p=0,09$).

TABELA 11 - RISCOS MÓRBIDOS PARA TRANSTORNOS DO ESPECTRO COMBINADOS EM FAMILIARES DE PROBANDOS COM FEBRE REUMÁTICA E DE PROBANDOS-CONTROLE

GRUPO	FREQÜÊNCIA (%)	N	RISCO MÓRBIDO (%)	EP	IC95%
FGFR-CS (n=131)	12,9a	17	15,9	0,036	15,79-15,93
FGFR+CS (n=120)	16,6b	20	19,7	0,040	19,60-,19,75
FGFR Total (n=251)	14,7 c	37	17,8 e	0,027	17,72-18,83
FGC (n=138)	7,2 d	10	8,5 f	0,026	8,49-8,59

NOTA: FRFR-CS, grupo de familiares de portadores de febre reumática sem coréia de Sydenham; FGFR+CS, grupo de familiares de portadores de febre reumática com coréia de Sydenham; FGC, grupo de familiares de probandos do grupo controle; EP, erro padrão; IC95%, Intervalo de Confiança de 95%; qui-quadrado, $p(\mathbf{cd})=0,03$; log-Rank, $p(\mathbf{ef})=0,038$; GEE log-linear, $p(\mathbf{bd})=0,02$; GEE log-linear, $p(\mathbf{ad})=0,09$.

História familiar de transtorno obsessivo-compulsivo

Em relação à história familiar de TOC, entre os FGFR-CS, sete (11,5%) dos 61 genitores tinham história de TOC ou TOC subclínico em parentes que não o probando. Nos FGFR+CS, cinco (9,4%) dos 53 genitores tinham um parente com TOC. Entre os FGC, apenas um (1,3%) dos 75 genitores, tinha um parente com TOC ($p=0,028$). Portanto, em relação à história familiar, os FGFR apresentaram significativamente mais membros com história familiar positiva para TOC ou TOC subclínico do que os FGC. Todos os casos de TOC em familiares aqui contabilizados eram em filhos dos genitores, exceto por um caso no grupo FR-CS em que o afetado era a irmã de uma genitora e um caso do grupo controle em que o afetado também era a irmã de uma genitora. Curiosamente, os familiares entrevistados não relataram casos de TOC ou TOC subclínico em parentes de segundo grau.

História familiar de transtornos de tiques

Entre os FGFR-CS, nove (14,7%) dos 61 genitores tinham história de transtornos de tiques em parentes de primeiro grau que não o probando. Entre os FGFR+CS, nove (17%) dos 53 genitores tinham um parente de primeiro grau com transtornos de tiques. Nos FGC, quatro (5,3%) dos 75 genitores tinham um parente de primeiro grau com transtornos de tiques ($p=0,074$). Comparando os 114 genitores do grupo FR Total com os genitores do grupo controle, 18 (15,8%) tinham algum parente de primeiro grau com tiques ($p=0,036$), uma diferença estatisticamente significativa.

Além dos genitores que tiveram algum parente de primeiro grau com tiques, três dos FGFR-CS (5%) relataram ter um familiar de segundo grau com tiques. Entre os FGFR+CS, dois (3,7%) relataram ter um parente de segundo grau história de tiques. Entre os FGC, dois (2,7%) relataram ter parentes de segundo grau com história de tiques ($p=0,88$).

Quando comparamos a frequência de história de tiques (somando parentes de primeiro e segundo graus) em genitores de probandos com FR com a de genitores de probandos-controle, verificamos que 23 (20,2%) dos genitores do grupo FR Total tinham parentes com tiques, comparados a 6 FGC (8%) ($p=0,024$).

Desses 23 genitores do grupo FR Total que referiam história de tiques em seus familiares, dez (8,7%) eram mães e seis (5,3%) eram pais ($p=0,43$).

4.4.2.2 Transtornos do espectro obsessivo-conceito ampliado

Nenhum dos transtornos incluídos no conceito ampliado de espectro do TOC (bulimia nervosa, anorexia nervosa, transtorno de compulsão alimentar periódica, THDA, TTM e jogo patológico) foi significativamente mais freqüente em algum dos grupos tanto na comparação entre os FGFR-CS, os FGFR+CS e os FGC como na comparação entre os FGFR Total e os FGC. As tabelas com os resultados correspondentes se encontram no Anexo B (Tabelas B3 e B4).

4.4.2.3 Outros transtornos de ansiedade

Dos transtornos de ansiedade pesquisados, apenas as fobias específicas subclínicas foram mais freqüentes em FGFR do que nos FGC (Tabela 12). A frequência de fobias específicas subclínicas foi significativamente maior nos

FGFR-CS do que nos FGC ($p=0,009$). O TAG foi significativamente maior tanto em FGFR-CS ($p=0,005$) quanto em FGFR+CS ($p=0,01$) quando comparados aos FGC.

TABELA 12 – OUTROS TRANSTORNOS DE ANSIEDADE EM FAMILIARES DE PROBANDOS COM FEBRE REUMÁTICA COM E SEM CORÉIA E DE PROBANDOS-CONTROLE

	FGFR-CS (N=131)	%	FGFR+CS (N=120)	%	FGC (N=138)	%	ND (p)
T. DO PÂNICO	5	3,8	4	3,4	2	1,4	0,476
T PÂNICO SUBCLÍNICO	1	0,8	2	1,7	0	-	0,206
AGORAFOBIA ⁽¹⁾	9	6,8	5	4,2	4	2,8	0,30
FOBIA ESPECÍFICA (FE)	14	10,7	18	15	23	16,7	0,35
FE. SUBCLÍNICA	13	9,9	6	5,0	3	2,2	0,023
FOBIA SOCIAL	13	9,9	10	8,3	16	11,6	0,69
FOBIA SOCIAL SUBCLÍNICA	10	7,6	6	5,0	6	4,3	0,47
TAS ⁽²⁾	6 /44	13,6	5/19	23,3	4/42	9,5	0,22
TAS SUBCLÍNICO ⁽²⁾	2/44	4,5	1/19	5,3	1/42	2,4	0,83
TAG ⁽³⁾	7/87	8,0	7/101	7,0	0/96	-	0,007

NOTA: FGFR-CS, grupo de familiares de portadores de febre reumática sem coréia de Sydenham; FGFR+CS, grupo de familiares de portadores de febre reumática com coréia de Sydenham; FGC, grupo de familiares de probandos-controle; ND, nível descritivo do teste; T, transtorno; TAS, transtorno de ansiedade de separação; TAG, transtorno de ansiedade generalizada.

(1) agorafobia clínica e subclínica somadas.

(2) O número de crianças (<16 anos) em cada grupo está no denominador.

(3) TAG foi pesquisado em >15 anos. TAG clínico e subclínico somados.

A frequência dos transtornos de ansiedade não foi significativamente maior nos FGFR Total do que nos FGC, exceto pelas fobias específicas subclínicas ($p=0,037$) e o TAG, que já se haviam mostrado mais frequentes na análise anterior ($p=0,003$). Os resultados estão dispostos na Tabela 13.

TABELA 13 – OUTROS TRANSTORNOS DE ANSIEDADE EM FAMILIARES DE PROBANDOS COM FEBRE REUMÁTICA E DE PROBANDOS-CONTROLE

	FGFR TOTAL (N=251)		FGC (N=138)		ND (p)
		%		%	
T DO PÂNICO	9	3,6	2	1,4	0,341
T PÂNICO SUBCLÍNICO	3	1,2	0	-	0,555
AGORAFOBIA ⁽¹⁾	14	5,6	4	2,8	0,31
FOBIA ESPECÍFICA (FE)	32	12,7	23	16,7	0,29
FE SUBCLÍNICA	19	7,6	3	2,2	0,037
FOBIA SOCIAL (FS)	23	9,2	16	11,6	0,48
FS SUBCLÍNICA	16	6,4	6	4,3	0,40
TAS ⁽²⁾	11 /63	17,5	4/42	9,5	0,39
TAS SUBCLÍNICO ⁽²⁾	3/63	4,8	1/42	2,4	0,64
TAG ⁽³⁾	14/188	7,5	0	-	0,003

NOTA: FGFR TOTAL, grupo de familiares de probandos com febre reumática com e sem coréia de Sydenham; FGC, familiares de probandos do grupo controle; ND, nível descritivo do teste; T, transtorno; TAS, transtorno de ansiedade de separação; TAG, transtorno de ansiedade generalizada.

(1) agorafobia clínica e subclínica somadas.

(2) O número de crianças (<16 anos) em cada grupo está no denominador.

(3) TAG foi pesquisado em >15 anos. TAG clínico e subclínico somados.

4.4.2.4 Transtornos do humor

Nenhum dos transtornos de humor pesquisados foi mais freqüente em um grupo do que nos outros. Entretanto, quando todos os transtornos de humor foram somados, os FGFR-CS apresentaram significativamente mais transtornos do humor do que os FGFR+CS ($p=0,04$) e estes apresentaram mais transtornos do humor do que os FGC ($p=0,017$) (Tabela 14). Essa diferença não se manteve quando da comparação entre os FGFR Total e os FGC. Estes resultados se encontram no Anexo B (Tabela B5).

TABELA 14 - TRANSTORNOS DO HUMOR EM FAMILIARES DE PROBANDOS COM FEBRE REUMÁTICA COM E SEM CORÉIA E DE PROBANDOS-CONTROLE

	FGFR-CS (n=131)		FGFR+CS (n=120)		FGC (n=138)		ND (p)
		%		%		%	
DEPRESSÃO MAIOR	22	16,8	30	25	23	16,7	0,14
DISTIMIA	3	2,3	6	5,0	3	2,2	0,378
BIPOLAR I	0		0	-	0	-	-
BIPOLAR II	1	0,9	0	-	0	-	0,64
BIPOLAR SOE	1	0,8	2	1,7	0	-	0,20
TOTAL	27	20,6	38	31,6	26	18,3	0,03

NOTA: FGFR-CS, grupo de familiares de portadores de febre reumática sem coréia de Sydenham; FGFR+CS, grupo de familiares de portadores de febre reumática com coréia de Sydenham; FGC, grupo de familiares de probandos do grupo controle; ND, nível descritivo do teste; SOE, sem outra especificação.

4.4.2.5 Outros transtornos

Os outros transtornos pesquisados (autismo, transtorno de oposição desafiante, transtorno de conduta, transtorno de personalidade anti-social, transtorno de linguagem, tartamudez e esquizofrenia) não predominaram em nenhum dos grupos pesquisados. Os resultados correspondentes são apresentados nas Tabelas B6 e B7 do Anexo B.

Resumindo, familiares de probandos com CS tiveram maiores frequências de TAG, TEO (restrito) e maior risco agregado corrigido para idade de TEO do que familiares do grupo controle. Familiares de probandos com FR (com e sem CS) tiveram maiores frequências de TAG, TEO (restrito), uma tendência a um maior risco corrigido para a idade de TOC e um maior risco agregado corrigido para idade de TEO do que familiares do grupo controle.

4.5 Comparação final

As análises realizadas até o momento indicaram que familiares de probandos com FR apresentam mais transtornos psiquiátricos (TEO restrito combinados, tanto corrigidos como não corrigidos para a idade) que familiares de controles. Uma vez que encontramos vários probandos com TEO, fomos verificar a influência que isto teve na frequência de TEO em familiares de portadores de FR comparados a familiares de controles sem FR e sem algum dos TEO (incluindo TOC). Assim, calculamos os riscos separadamente para os FGC, os FGFR sem um TEO associado (FGFR-Dx) e os FGFR mais algum diagnóstico do espectro obsessivo (FGFR+Dx). Os transtornos aqui considerados como TEO foram TOC, TOC subclínico, os transtornos de tiques (ST e TTC) e TDC. Não incluímos no rol do espectro o transtorno de tiques transitórios no probando, pois estes poderiam ter sido confundidos com sintomas coréicos. Entre os familiares, entretanto, os tiques transitórios foram considerados como fazendo parte do espectro obsessivo, da mesma forma que o estudo de famílias de TOC da universidade de Johns Hopkins (GRADOS et al., 2001) e KURLAN et al. (1988) tenham sugerido que o TTT seja parte do espectro da ST.

Doze probandos foram incluídos no grupo FR+Dx. No grupo FR-CS cinco (16,1%) receberam diagnósticos: um TOC subclínico provável, dois ST, um TTC e um TDC. No grupo FR+CS, cinco (17,8%) receberam diagnósticos: um TOC + TTC, um TOC subclínico, dois ST e outro recebeu diagnóstico de TDC. Entre os PC, um recebeu diagnóstico de TOC e outro de TOC subclínico provável (5,1%). Apesar de dois probandos-controle terem

saído desta análise amostra por apresentarem um dos diagnósticos de exclusão, nenhum de seus oito familiares recebeu algum diagnóstico de TOC ou TEO. Como o grupo de FGC+Dx foi pequeno ($n=8$), ele não figura nas tabelas. Resolvemos incluir os diagnósticos prováveis nos probandos para evitar que uma possível diátese genética relacionada a esses sintomas no probando elevasse falsamente a frequência desse mesmo transtorno entre os familiares de portadores de FR sem um diagnóstico associado, caso eles tivessem sido mantidos no grupo FR-Dx. Somente os níveis descritivos significativos ($p<0,05$) são assinalados nas tabelas.

4.5.1 Transtornos do espectro obsessivo-compulsivo restrito

As frequências dos TEO restrito se encontram na Tabela 15. A frequência de TOC não foi significativamente maior em nenhum dos grupos de familiares de portadores de FR quando comparados aos FGC.

As frequências de ST, TTC e TTT isoladamente não foram significativamente mais frequentes em nenhum dos três grupos e a soma dos três transtornos de tiques apresentou apenas uma tendência à maior frequência em um dos grupos ($p=0,058$). Essa tendência se deu às custas de uma maior taxa dos três transtornos de tiques somados nos FGFR+DX do que nos FGC (qui-quadrado, $p=0,026$; GEE log-linear, $p=0,01$), pois a diferença entre os FGFR-Dx e os FGC não foi significativa ($p=0,26$). A frequência de TDC foi maior nos FGFR+Dx do que nos FGFR-Dx ($F=0,047$) e do que nos FGC ($F=0,015$). O TDC não foi mais frequente nos FGFR-Dx do que nos FGC ($p=0,22$). Quando todos os TEO foram somados, sua frequência foi maior nos

FGFR+Dx do que nos FGC ($p=0,009$). No entanto, não houve uma maior frequência de TEO nos FGFR-Dx do que nos FGC ($p=0,09$).

TABELA 15 - TRANSTORNOS DO ESPECTRO OBSESSIVO RESTRITO EM FAMILIARES DE PROBANDOS CASOS E CONTROLES CLASSIFICADOS QUANTO À PRESENÇA DE ALGUM TRANSTORNO DO ESPECTRO NO PROBANDO

	FGFR+Dx		FGFR-Dx		FGC		ND (p)
	(n=44)	%	(n=207)	%	(n=130)	%	
TOC	0	0	6	2,9	0	0	0,10
TOC SUBCLINICO	2	4,5	9	4,3	6	4,6	1,00#
TOC+TOC							
SUBCLINICO	2	4,5	15	7,2	6	4,6	0,67##
ST	1	2,3	1	0,5	1	0,8	0,34
TTC	2	4,5	8	3,8	1	0,8	0,14*
TTT	2	4,5	2	1	1	0,8	0,15
ST+TTC	3	6,8	9	4,3	2	1,5	0,15
ST+TTC+TTT	5 a	11,3	11	5,3	3 b	2,3	0,058**
TDC	4/32	8,6	5/156	2,4	1/92	0,8	0,019***
TOTAL	9	20,4	28	6,7	10	3,1	0,035

NOTA: FGFR+DX, grupo de familiares de probandos com algum transtorno do espectro obsessivo; FGFR-Dx, grupo de familiares de probandos sem algum transtorno do espectro obsessivo; FGC-Dx, familiares de probandos do grupo controle sem transtorno do espectro obsessivo; ND, nível descritivo do teste; TOC, transtorno obsessivo-compulsivo; ST, síndrome de Tourette; TTC, transtorno de tiques crônicos; TTT, transtorno de tiques transitórios; TDC, transtorno dismórfico corporal; TOTAL, todos os transtornos somados. Pacientes com mais de um transtorno foram contados apenas uma vez.

GEE log-linear, $p=0,98$; Log-Rank, $p=0,98$.

GEE log-linear, $p=0,55$.

* GEE log-linear, $p=0,25$.

** GEE log-linear, $p=0,04$; GEE log-linear (ab), $p=0,01$.

*** O TDC foi pesquisado apenas em >15 anos ("n" no denominador); GEE log-linear, $p=0,03$.

Transtornos do espectro obsessivo combinados

Para obter a soma de TOC com os TEO e obter uma frequência de "Transtornos do Espectro Total" sem que os diversos pacientes fossem somados mais de uma vez no caso de terem comorbidades, os diversos diagnósticos foram

hierarquizados. A somatória dos diagnósticos hierarquizados pode ser visto na Tabela 16.

TABELA 16 - TRANSTORNOS DO ESPECTRO HIERARQUIZADOS EM FAMILIARES DE PROBANDOS CASOS E CONTROLES CLASSIFICADOS QUANTO À PRESENÇA DE ALGUM TRANSTORNO DO ESPECTRO NO PROBANDO

	FGFR+DX		FGFR-DX		FGC		ND (p)
	(N=44)	%	(N=207)	%	(N=130)	%	
TOC	2	4,5	15	7,2	6	4,6	
TIQUES	5	11,4	10	4,8	3	2,3	
TDC	2/32	6,3	3/156	1,9	1/92	1,1	
TOTAL	9	20,4	28	13,5	10	7,7	0,035

NOTA: FGFR+DX, grupo de familiares de probandos com algum transtorno do espectro obsessivo; FGFR-Dx, grupo de familiares de probandos sem algum transtorno do espectro obsessivo; FGC-Dx, familiares de probandos do grupo controle sem transtorno do espectro obsessivo; ND, nível descritivo do teste; TOC, transtorno obsessivo-compulsivo clínico e subclínico somados; TIQUES, síndrome de Tourette, transtornos de tiques crônicos e transitórios somados; TDC, transtorno dismórfico corporal.

A frequência de indivíduos com TEO foi maior em FGFR+Dx do que em FGC ($p=0,009$) e não foi maior nos FGFR-Dx do que nos FGC ($p=0,099$).

Riscos corrigidos para idade

Os resultados dos riscos corrigidos para a idade pelo método Kaplan-Meier estão apresentados na Tabela 17. O risco corrigido para idade de TOC e TOC subclínico foi semelhante para os três grupos.

O risco mórbido para transtornos de tiques corrigidos para idade pelo método de Kaplan-Meier foi maior nos FGFR+Dx do que nos FGC (Log-Rank, $p=0,02$).

O risco mórbido para TDC corrigido para a idade foi maior nos FGFR+Dx do que nos FGC (Log-Rank, $p=0,02$).

TABELA 17 - RISCOS MÓRBIDOS DOS TRANSTORNOS DO ESPECTRO RESTRITO CORRIGIDOS PARA A IDADE EM FAMILIARES DE PROBANDOS CASOS E CONTROLES CLASSIFICADOS QUANTO À PRESENÇA DE ALGUM TRANSTORNO DO ESPECTRO NO PROBANDO

	FGFR+Dx (n=44)	IC 95%	FGFR-Dx (n=207)	IC 95%	FGC (n=130)	IC 95%	Log- Rank (p)
TOC							
RM (%)	6,1	5,9-6,2	9,4	9,3-9,4	5,55	5,5 - 5,6	0,58
TIQUES							
RM (%)	12,2	12,1-12,3	6,61	6,57-6,64	2,61	2,58-2,63	0,051
TDC							
RM (%)	11,2	11,1-11,3	3,48	3,45-3,51	0,88	0,86-0,94	0,007

NOTA: FGFR+DX, grupo de familiares de probandos com algum transtorno do espectro obsessivo; FGFR-Dx, grupo de familiares de probandos sem algum transtorno do espectro obsessivo; FGC-Dx, familiares de probandos do grupo controle sem transtorno do espectro obsessivo; ND, nível descritivo do teste; TOC, Transtorno obsessivo-compulsivo clínico e subclínico somados; TIQUES, síndrome de Tourette, transtornos de tiques crônicos e transitórios somados; TDC, transtorno dismórfico corporal.

Risco agregado para espectro obsessivo

Na Tabela 18 apresentamos o risco mórbido agregado corrigido para idade para TEO restrito. O risco mórbido para TEO, considerados como uma entidade única, corrigido para a idade, foi maior nos FGFR+Dx do que nos FGC (Log-Rank, $p=0,02$). A chance de um familiar do grupo FR+Dx ter algum TEO foi três vezes maior (OR (razão de chances)=3,09, IC95%: 1,17-8,13) do que a chance de alguém do grupo controle (GEE log-linear, $p=0,022$). Entretanto, a comparação entre os três grupos não evidenciou uma diferença estatisticamente significativa, alcançando apenas um nível de significância limítrofe (GEE log-linear, $p=0,0614$. Log-Rank, $p=0,0584$). A comparação entre os FGFR-Dx e os FGC não foi estatisticamente

diferente embora a chance de ter um TEO tenha sido quase o dobro (OR=1,9; IC95%: 0,9-3,9) (Tabela 18).

TABELA 18 - RISCOS MÓRBIDOS PARA TRANSTORNOS DO ESPECTRO COMBINADOS EM FAMILIARES DE PROBANDOS CASOS E CONTROLES CLASSIFICADOS QUANTO À PRESENÇA DE ALGUM TRANSTORNO DO ESPECTRO NO PROBANDO

Grupo	F (%)	N	RM (%)	EP	IC 95%	OR*
FGFR+DX (n=44)	20,5	9 a	22,6	0,06	22,53-22,79	3,09
FGFR-DX (n=207)	13,5	28 b	16,7	0,02	16,68-16,79	1,88
FGC (n=130)	7,7	10 c	9,0	0,02	8,94 – 9,05	

NOTA: FGFR+DX, grupo de familiares de probandos com algum transtorno do espectro obsessivo; FGFR-Dx, grupo de familiares de probandos sem algum transtorno do espectro obsessivo; FGC-Dx, familiares de probandos do grupo controle sem transtorno do espectro obsessivo; F, frequência não corrigida; RM, risco mórbido corrigido para a idade; IC95%, EP, erro padrão; IC95%, Intervalo de Confiança de 95%, OR*, razão de chances em relação ao grupo controle.

Comparação **abc**, $\chi^2=0.062$; GEE log-linear, $p=0,0614$; Log-Rank, $p=0,0584$.

Comparacao **ac**, GEE log-linear $p=0,02$; Log-Rank, $p=0,02$.

Comparacao **bc**, GEE log-linear, $p=0,09$; Log-Rank, $p=0,12$.

História de FR, TOC e transtornos de tiques nos familiares de **primeiro grau** dos genitores dos probandos classificados quanto ao status do probando

Os genitores dos probandos do grupo FR+Dx não diferiram quanto à sua frequência de história familiar de FR em parentes de primeiro grau quando comparados aos genitores dos probandos do grupo FR-Dx e aos genitores do grupo controle ($p=0,46$).

Em relação ao TOC, os genitores do grupo FR-Dx tiveram mais familiares com história de TOC do que os genitores do grupo controle (11,5% versus 1,4%; $p=0,014$). Não houve diferença quanto à história familiar de TOC entre o grupo FR+Dx (5,3%) e FR-Dx (11,5%) ($p=0,38$).

Dos genitores do grupo FR-Dx 14 (14,7%) relataram história de transtorno de tiques em seus parentes de primeiro grau (oito pais e nove filhos, sendo que três genitores tinham mais de um parente com tiques), enquanto três (4,2%) dos genitores do GC relataram ter parentes de primeiro grau com tiques (dois filhos e um pai) ($p=0,037$). Não houve diferença entre a história familiar de tiques entre os grupos FR+Dx e FR-Dx ($p=0,49$) (Tabela 19).

TABELA 19 - HISTÓRIA FAMILIAR DOS GENITORES DOS PROBANDOS CASOS E CONTROLES CLASSIFICADOS QUANTO À PRESENÇA DE ALGUM TRANSTORNO DO ESPECTRO NO PROBANDO

	GENITORES FR+DX (N=19)	GENITORES FR-DX (N=95)	GENITORES GC-Dx (N=71)	ND (P)
HISTÓRIA DE FR n (%)	0 (0)	3 (3,15)	0 (0)	0,46
HISTÓRIA DE TOC n (%)	1 (5,3)	11 (11,5)	1 (1,4)	0,026
HISTÓRIA DE TIQUES n (%)	4 (21)	14 (14,7) ^c	3 (4,2) ^d	0,025

NOTA: FR+DX, grupo de familiares de probandos com algum transtorno do espectro obsessivo; FR-Dx, grupo de familiares de probandos sem algum transtorno do espectro obsessivo; GC-Dx, familiares de probandos do grupo controle sem transtorno de espectro obsessivo; ND, nível descritivo do teste; FR, febre reumática; TOC, transtorno obsessivo-compulsivo; TIQUES, síndrome de Tourette ou transtorno de tiques crônicos ou transitórios.

$p(cd)=0,037$

História de FR, TOC e transtornos de tiques nos familiares de **primeiro grau e segundo graus** dos genitores dos probandos classificados quanto ao status do probando

Os genitores dos probandos do grupo FR-DX ($n=95$) tiveram cinco (5,3%) casos de FR em familiares de primeiro e segundo grau enquanto os genitores do grupo FR+Dx ($n=19$) tiveram três casos (15,7%) de FR em seus parentes de primeiro e segundo graus e os genitores do grupo controle ($n=71$) não tiveram nenhum

($p=0,009$). Como nenhum dos genitores de nenhum dos grupos tinha algum parente de segundo grau com TOC, os resultados não se alteraram quando da soma das histórias de primeiro e segundo grau.

Em relação aos transtornos de tiques, 15 (15,8%) genitores do grupo FR-Dx relataram ter parentes de primeiro e segundo graus com algum transtorno de tiques enquanto cinco (7%) genitores do GC relataram casos semelhantes ($p=0,086$) (Tabela 20).

TABELA 20 - HISTÓRIA FAMILIAR DE PRIMEIRO E SEGUNDO GRAUS DOS GENITORES DOS PROBANDOS CASOS E CONTROLES CLASSIFICADOS QUANTO À PRESENÇA DE ALGUM TRANSTORNO DO ESPECTRO NO PROBANDO

	GENITORES FR+DX (N=19)	GENITORES FR-DX (N=95)	GENITORES GC-DX (N=71)	ND (p)
HISTÓRIA DE FR N (%)	3 (15,7) a	5 (5,3) b	0 c	0,009
HISTÓRIA DE TOC N (%)	1 (5,2)	11 (11,5) d	1 (1,4) e	0,004
HISTÓRIA DE TIQUES N (%)	8 (42,1) f	15 (15,8) g	5 (7) h	0,002

NOTA: FR+DX, grupo de familiares de probandos com algum transtorno do espectro obsessivo; FR-Dx, grupo de familiares de probandos sem algum transtorno do espectro obsessivo; GC-Dx, familiares de probandos do grupo controle sem transtorno de espectro obsessivo; ND, nível descritivo do teste; FR, febre reumática; TOC, transtorno obsessivo-compulsivo; TIQUES, síndrome de Tourette + transtorno de tiques crônicos + tiques transitórios.

$p(ac)=0,008$; $p(bc)=0,072$; $p(de)=0,003$; $p(fg)=0,024$; $p(fh)=0,001$; $p(gh)=0,086$

4.5.2 Transtornos do espectro obsessivo ampliado

Os transtornos relacionados ao TOC (anorexia e bulimia nervosas, transtorno de compulsão alimentar periódica, THDA e jogo patológico) não foram significativamente diferentes nos três grupos comparados. Os resultados correspondentes estão apresentados em na Tabela B8 no Anexo B.

4.5.3 Outros transtornos de ansiedade

Os resultados referentes aos outros transtornos de ansiedade pesquisados se encontram na Tabela 21. O TAG foi mais freqüente nos dois grupos de familiares com FR do que nos FGC. Os outros transtornos de ansiedade não predominaram em nenhum dos grupos.

TABELA 21 – OUTROS TRANSTORNOS DE ANSIEDADE EM FAMILIARES DE PROBANDOS CASOS E CONTROLES CLASSIFICADOS QUANTO À PRESENÇA DE ALGUM TRANSTORNO DO ESPECTRO NO PROBANDO

	FGFR+Dx (n=44)	%	FGFR-Dx (n=207)	%	FGC-Dx (n=130)	%	ND (p)
T. PÂNICO	1	2,2	11	5,3	2	1,5	0,19
AGORAFOBIA	0	0	14	6,7	3	2,3	0,056
FOBIA ESPECIFICA	13	29,5	38	18,3	25	19,2	0,23
FOBIA SOCIAL	3	6,8	36	17,3	21	16	0,21
TAS	2/12	16,6	12/51	23,5	5/38	13	0,47
TAG	4/32 a	9	10/156 b	4,8	0/92 c	0	(ac)=0,004 (bc)=0,008

NOTA: FGFR+DX, grupo de familiares de probandos com algum transtorno do espectro obsessivo; FGFR-Dx, grupo de familiares de probandos sem algum transtorno do espectro obsessivo; FGC-Dx, familiares de probandos do grupo controle sem transtorno de espectro obsessivo; ND, nível descritivo do teste; T, transtorno; TAS, transtorno de ansiedade de separação; TAG, transtorno de ansiedade generalizada.

(1) Todos os diagnósticos incluem os casos clínicos e subclínicos.

(2) TAS foi pesquisado em <16 anos. o “n” está no denominador.

(3) TAG foi pesquisado em >16 anos. TAG clínico e subclínico somados.

4.5.4 Transtornos do humor

A freqüência dos transtornos de humor não diferiu entre os grupos. Os resultados podem ser apreciados na tabela B9 no Anexo B.

4.5.5 Outros transtornos

Os transtornos restantes pesquisados nos familiares dos grupos classificados quanto à presença de um TEO no probando também não diferiram entre os grupos. Estão representados na Tabela B10 do Anexo B.

5. DISCUSSÃO

Este é um estudo pioneiro, o primeiro a verificar se existe uma conexão familiar entre a FR e os transtornos do espectro obsessivo-compulsivo (TEO). Os nossos resultados indicam que existe uma agregação familiar de TEO em familiares de portadores de FR. Essa agregação foi maior nos familiares de portadores de FR que também apresentavam pelo menos um TEO.

Um dos pontos fortes deste estudo foi a alta taxa de entrevistas diretas, com uma média de 90%, o que torna nossos resultados bastante confiáveis. Além disso, o estudo de confiabilidade dos diagnósticos dados pelos psiquiatras envolvidos no processo de *Best Estimate* demonstrou alto índice de confiabilidade. Um outro ponto forte foi que os probandos com FR foram recrutados em uma clínica especializada em FR, o que diminui muito a probabilidade de diagnósticos falso-positivos. Como ocorre em estudos iniciais, tivemos de ser bastante abrangentes no estabelecimento do desenho metodológico. Optamos por estudar os transtornos que na literatura são especulados serem parte do espectro obsessivo e alguns outros que pudessem servir de controles. Escolhemos a FR por ser irrefutavelmente causada pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A e porque processos imunológicos decorrentes da infecção por esta bactéria estão sendo cogitados como possíveis causadores de transtornos neuropsiquiátricos (PANDAS). Este estudo objetivou verificar se a frequência de transtornos neuropsiquiátricos que hipoteticamente podem ser causados pelo estreptococo são mais frequentes em familiares de pacientes que

desenvolvem uma doença decorrente de uma infecção estreptocócica. A seguir, comentaremos os principais resultados encontrados neste estudo.

5.1 Características gerais da amostra

5.1.1 Características clínicas da FR

Em relação aos sintomas de FR, entre os nossos pacientes com CS, 85% apresentavam cardite, frequência maior que a relatada por TERRERI et al. (2002) (60,4%), e semelhante à relatada por CARDOSO et al. (1997) (76,9%). Vale a pena lembrar que os nossos dados se referem a pacientes com episódios prévios de CS, ou seja, somam as cardites do primeiro episódio com as das recorrências, da mesma forma que os pacientes de CARDOSO et al. (1997) e ao contrário de TERRERI et al. (2002), que descreveram a frequência de cardite no primeiro episódio de CS. Com a frequência de artrite ocorre o mesmo. Como não era objetivo desta tese, não quantificamos o número de episódios de FR por paciente. A frequência de artrite nos nossos pacientes com CS foi 39%. A encontrada por CARDOSO et al. (1997) foi 30,8% e a por TERRIERI et al. (2002), 20,9%. Nos pacientes sem CS, nossas frequências de cardite e artrite foram 74% e 96% respectivamente, semelhantes às de CARDOSO et al. (1997), que encontraram 83,8% tanto de artrite como de cardite. SILVA et al. (1999) descreveram os sintomas encontrados sem diferenciar pacientes com CS e sem CS, relatando que 50,4% apresentavam cardite e 57,6% apresentavam artrite.

Sintomas como nódulos subcutâneos e eritema marginado não são explorados pelos estudos recém descritos. O estudo multicêntrico de SILVA et al. (1999) relata que, dentre os 786 pacientes com FR 13 (1,6%) e 12 (1,5%) apresentavam eritema marginado e nódulos subcutâneos, respectivamente. Nós encontramos uma frequência de 10% (6 pacientes) com eritema marginado no grupo FR como um todo e 1,6% (n=1) de pacientes com nódulos subcutâneos. Embora a frequência dos nódulos seja exatamente a mesma que a encontrada no estudo recém citado, a frequência de eritema marginado é evidentemente maior, o que talvez reflita uma confusão diagnóstica com outras patologias, já que pacientes podem ter referido como eritema marginado outras dermatites. Por outro lado, segundo a revisão de DISCIASCIO E TARANTA (1980), a frequência de eritema marginado varia de 2% a 10%.

Quanto à idade de início da FR, a nossa média (14 anos) foi maior que a descrita por CARDOSO et al. (1997) (8,1 anos) e a descrita por TERRERI et al. (2002) (9,7 anos). É possível que os nossos pacientes tenham nos referido como primeiros episódios, episódios que foram de fato recorrências e com isso a idade de início tenha sido artificialmente maior.

5.1.2 História familiar de FR

Houve significativamente mais probandos do grupo FR do que probandos do grupo controle que possuíam algum parente com história de FR (dados coletados diretamente com o probando e seus familiares presentes a respeito dos familiares de primeiro e segundo grau dos probandos). Este resultado é de se esperar se consideramos que a FR apresenta tendência à agregação familiar, como foi

pioneiramente relatado por CHEADLE (apud MARQUES-DIAS, 1997) e posteriormente por ARON et al. (1965), TARANTA et al. (1959) e PICKLES (1943) (apud GUEDEZ et al., 1999). No estudo de ARON et al. (1965) 26% dos portadores de FR possuíam história familiar de FR. Percebe-se que anteriormente, antes da disseminação da profilaxia antibiótica a frequência de história familiar positiva para FR era maior que a atual. De fato, chamou a atenção a baixa agregação familiar de FR no nosso estudo. Entre nossos familiares (entrevistas diretas), apenas quatro (1%) tinham recebido um diagnóstico de FR. Uma hipótese é que, havendo um caso de FR na família, os membros afetados com faringo-amigdalites sejam prontamente levados ao Pronto Socorro e medicados com injeção de penicilina (prática comum nas classes baixas), diminuindo a prevalência da FR. Entretanto, chama a atenção que os FPG do grupo de estudo tivessem mais história de FR em suas famílias (excetuando o probando) do que os FPG dos controles (dado coletado de modo direto e indireto, incluindo familiares de segundo e terceiro graus dos probandos). Ou seja, parece que, quando se avaliam gerações mais antigas, talvez por estas terem sido menos tratadas, a frequência de FR aumenta, favorecendo a hipótese de uma susceptibilidade familiar aumentada. Entretanto, outros fatores, tais como classe social, que podem influenciar essa variável, não foram avaliados em parentes de segundo grau, o que nos impede de concluir definitivamente a favor de uma susceptibilidade genética à FR.

5.2 Avaliação psiquiátrica dos probandos

A média de idade do grupo de probandos do IOR foi significativamente menor que a dos outros dois grupos. Uma explicação para essa diferença é que no IOR os

casos eram agudos ou de recente início (sub-agudos), isto é, estavam há pouco tempo em acompanhamento no ambulatório e, caso fossem da enfermaria, estavam sendo preparados para cirurgia ou tinham-se submetido recentemente a ela. Ao contrário, os casos do ambulatório de FR, por não termos selecionado casos em fase aguda, estavam em acompanhamento há vários anos no ambulatório, tendo idades maiores. A profilaxia para FR estende-se do momento do primeiro surto até os dezoito anos de idade quando se tem o primeiro surto na infância, o que explica a maior variabilidade das idades dos probandos com FR. A maior implicação dessa diferença etária é que as frequências dos transtornos não poderiam ser comparadas sem que fossem corrigidas para idade, o que fizemos em relação às variáveis TOC, TOC subclínico, TDC e transtornos de tiques (artigo submetido à publicação, Anexo E).

Os probandos com FR apresentaram mais transtornos do espectro obsessivo do que os probandos do grupo controle. Probandos do grupo FR+CS tiveram maiores taxas corrigidas para idade de TOC e TOC subclínico, TDC, ST e TTC do que probandos do grupo controle. Probandos do grupo FR-CS apresentaram maiores taxas corrigidas para idade de TDC e ST+TTC do que os probandos do grupo controle. Quando esses transtornos foram agregados e considerados como um todo, suas taxas corrigidas para idade foram oito vezes maiores do que no grupo controle. Estes dados sugerem que a FR pode cursar com transtornos do espectro obsessivo como uma forma de expressão sintomática alternativa da FR. Como não podemos afirmar uma relação causal entre esses transtornos e a FR, uma outra possibilidade seria que transtornos do espectro tivessem uma suscetibilidade comum com a FR e esta agisse como fator desencadeante ou conferindo maior risco. No caso de uma susceptibilidade comum, haveria agregação familiar desses transtornos, o que foi

verificado na análise dos familiares de primeiro grau dos probandos, como veremos a seguir.

Além disso, houve uma maior frequência de TTT nos probandos com FR+CS quando comparados aos controles. Como os tiques nesse caso foram transitórios, é possível que eles tenham sido uma expressão alternativa da CS. Tiques já foram descritos em pacientes com coreia por MOORE (1996), CARDOSO et al.(1997) e MERCADANTE et al. (1997). A descrição de tiques vocais por MERCADANTE et al. (1997) esclarece que tiques podem ocorrer durante um episódio de CS, já que tiques motores podem ser confundidos com os movimentos coreicos. Os tiques, neste caso poderiam ter a mesma origem auto-imune dos movimentos coreicos.

5.3 Características gerais dos familiares de primeiro grau

Os familiares dos grupos FR Total e os controles não diferiram quanto a idade, gênero, escolaridade, naturalidade e principalmente, classe socioeconômica, portanto, puderam ser comparados. Entretanto, por conta da grande variabilidade na idade dos sujeitos, realizamos cálculos que corrigem os riscos mórbidos para idade. Desta forma, os riscos mórbidos dos sujeitos são ajustados levando em consideração a sua idade no momento da entrevista e a idade do sujeito mais velho da amostra a apresentar o transtorno estudado (método de Kaplan-Meyer). O outro método de comparação das frequências de transtornos psiquiátricos (GEE log-linear) leva em conta a relação de dependência que membros de uma mesma família apresentam uns com os outros, mas não leva em conta a diferença de idade entre eles. Logo, cada

método possui suas vantagens e desvantagens. A seguir, comentaremos os resultados encontrados nos familiares.

5.4 Características psiquiátricas dos familiares de primeiro grau

Entre probandos com FR, ao contrário do esperado, a frequência de transtornos psiquiátricos, em geral, não foi superior em familiares de portadores de FR+CS do que em familiares de portadores de FR-CS. Em relação aos transtornos de humor, os familiares do grupo FR-CS tiveram uma maior frequência desses transtornos do que os FGFR+CS, um resultado inesperado. Este resultado é intrigante se considerarmos que os probandos com e sem CS não diferiram na frequência de transtornos de humor. Possivelmente, outros fatores que não a FR estão envolvidos no risco para transtornos do humor nestas famílias.

Na comparação entre os dois grupos de familiares de portadores de FR e os controles, verificamos que alguns transtornos foram mais frequentes nos FGFR+CS do que nos FGC. A seguir, veremos esses resultados com mais detalhamento.

5.4.1 Transtornos do espectro obsessivo-compulsivo restrito

Os transtornos do espectro obsessivo restrito (incluindo TOC, ST, TTC, TTT e TDC) foram mais frequentes em familiares de portadores de FR+CS do que nos familiares de controles. Isoladamente, cada um desses transtornos não foi significativamente mais frequente em nenhum dos grupos, exceto o TTC, que foi

maior de acordo com a comparação pelo qui-quadrado, mas não pelo GEE log-linear. Já o risco mórbido agregado de todos os transtornos do espectro restrito corrigido para idade foi maior nos familiares de portadores de FR+CS do que nos controles (pelo método GEE log-linear). Estes resultados sugerem que a CS pode funcionar como um fator de risco para transtornos do espectro obsessivo em familiares de portadores de CS.

Quando comparamos o grupo de familiares de portadores de FR como um todo, os transtornos do espectro obsessivo foram mais frequentes em familiares de portadores de FR como um todo do que em familiares de controles assim como o risco agregado corrigido para idade. Essa diferença foi estatisticamente significativa de acordo com todos os métodos utilizados para a comparação, i.e., tanto pela comparação entre as frequências não corrigidas, como pela comparação por meio do método GEE e pela comparação entre as curvas de sobrevida geradas pela análise de sobrevivência pelo método Log-Rank (qui-quadrado, GEE log-linear e Log-Rank). O risco de TOC corrigido para idade tendeu a ser maior nos familiares de portadores de FR como um todo do que nos controles (Log-Rank), assim como os transtornos de tiques somados (GEE log-linear e Log-Rank). Esses resultados sugerem que ser familiar de um sujeito com FR nesta amostra conferiu um maior risco para transtornos do espectro obsessivo-compulsivo.

Quando subdividimos os probandos com FR de acordo com a presença ou não de um TEO no probando, houve uma maior frequência desses mesmos transtornos em familiares de portadores de FR com um transtorno do espectro. A chance de alguém nesse grupo ter um TEO foi três vezes maior (razão de chances) do que no grupo controle, uma diferença significativa. No entanto, a comparação do risco mórbido corrigido para idade dos transtornos do espectro agregados não evidenciou

diferenças estatisticamente significativas entre os três grupos, de acordo com os três métodos de comparação, alcançando uma tendência à significância por meio dos métodos Log-Rank e GEE log-linear. Certamente essa diferença se deu graças à maior frequência de TEO no grupo de familiares de portadores de FR e um transtorno do espectro (FR+Dx). Além disso, a frequência de transtornos de tiques somados e de TDC também foi superior nesse grupo do que em controles. O risco corrigido de transtornos do espectro nos familiares de portadores de FR sem um transtorno do espectro foi maior que o dos controles, mas sem alcançar significância estatística. Uma possível explicação para este resultado limítrofe é o pequeno tamanho da amostra (erro tipo II).

Numa primeira interpretação destes achados, poder-se-ia sugerir que a maior frequência de familiares afetados no grupo com FR é na verdade enviesada pelo fato de haver um outro TEO no probando. Ou seja, seria o TEO o responsável pela maior agregação familiar de TEO entre os familiares de FR. No entanto, a) o maior número de TEO nos probandos com FR em relação aos controles (sugerindo que eles podem fazer parte do espectro sintomatológico da FR); b) o fato de que os genitores dos probandos portadores de FR tiveram mais familiares com história de tiques e de TOC, sugerindo que alguns transtornos do espectro possam ocorrer mais em famílias que possuem história de FR e possam partilhar fatores de susceptibilidade; e c) a maior frequência de TEO (apesar de não significativa) e com valores intermediários em familiares de portadores de FR sem um TEO, nos fazem pensar em uma outra hipótese, ou seja, a de que a FR seja uma afecção heterogênea, e que alguns subtipos apresentem uma maior tendência a manifestar TEO, a qual também se repete entre os seus familiares.

Caso os transtornos do espectro fossem apenas decorrentes da FR somente familiares com FR apresentariam transtornos do espectro, o que não aconteceu. Caso os transtornos do espectro sejam decorrentes da infecção estreptocócica, sem a necessidade do desenvolvimento da FR, tanto probandos (que certamente a tiveram) como familiares estariam sob maior risco de apresentar tais transtornos. A metodologia deste estudo não permite afirmar que a frequência de transtornos do espectro nos familiares se deveu a uma infecção estreptocócica, pois a aferição desta exigiria métodos complexos. Entretanto, é possível especular que esses familiares tenham tido contato com o estreptococo patogênico que causou a FR nos probandos e desenvolvido TEO. Entretanto, como familiares de segundo e terceiro grau geralmente não compartilham o mesmo ambiente e neles também encontramos maior frequência de TEO, a suposição de uma susceptibilidade genética se torna mais provável. Podemos especular ainda que os supostos genes de suscetibilidade para a FR e para transtornos do espectro tenham um efeito aditivo, que quando presentes aumentam as chances de expressão de TEO em indivíduos com FR e seus familiares.

Nossa metodologia não permite a exclusão de outros fatores ambientais como fatores socioeconômicos e outros próprios da interação familiar, na origem desta maior frequência de TEO em probandos com FR e seus familiares.

5.4.2 Transtornos do espectro obsessivo-compulsivo ampliado

Nenhum dos transtornos do espectro obsessivo ampliado (THDA, tricotilomania, anorexia e bulimia nervosas, transtorno de compulsão alimentar periódica e jogo patológico) foi mais frequente em familiares de portadores de FR do que em familiares de controles. Não houve diferença entre a frequência desses

transtornos em familiares de FR com e sem coréia de Sydenham, assim como não houve diferença quando controlamos para a presença de transtornos do espectro obsessivo-compulsivo no probando. O estudo de BIENVENU et al. (2000) encontrou as freqüências de 1% tanto para anorexia nervosa como para bulimia nervosa em familiares de portadores de TOC e a mesma freqüência nos familiares dos controles.

5.4.3 Transtornos de ansiedade

O TAG e as fobias específicas subclínicas foram mais freqüentes nos FGFR do que nos FGC. BLACK et al. (1992), a partir de um estudo de famílias de probandos com TOC comparados com controles, sugeriram que haveria uma “diátese genética” para transtornos de ansiedade, e que estes manifestar-se-iam de diversas formas nos familiares (TOC, TAG, agorafobia, fobias simples, fobia social, transtorno do pânico e síndrome do estresse pós-traumático). Naquele estudo, a freqüência agregada de todos os transtornos de ansiedade foi de 30% no grupo de estudo contra 17% nos controles, uma diferença significativa. É interessante que essa diferença se deu ao custo da freqüência de TAG (21,7% versus 12,4%). NESTADT et al. (2001) não encontraram diferença significativa entre a freqüência de fobias específicas entre familiares de portadores de TOC comparados a controles, sugerindo que elas não façam parte do espectro obsessivo.

A principal diferença entre o TOC e o TAG é que, enquanto no TOC a característica fundamental é a presença de obsessões, no TAG, o que se encontra é uma preocupação exagerada. Entretanto, esses dois fenômenos causam sofrimento,

são crônicos, na prática clínica muitas vezes difíceis de diferenciar e podem ser decorrentes de uma dificuldade comum de inibir determinados pensamentos. Além disso, o TAG apresenta resposta aos mesmos agentes terapêuticos que interferem no sistema serotoninérgico com os quais se trata o TOC. Embora a resposta terapêutica a mesmos agentes não seja uma boa evidência de uma relação entre transtornos psiquiátricos, alguns autores consideram que esta seja uma justificativa para considerá-los parte de um mesmo espectro. HUDSON et al. (2003), por exemplo, incluem em um mesmo espectro (que nomearam “espectro afetivo”) depressão maior, distímia, TAG, THDA, bulimia nervosa, cataplexia, fibromialgia, síndrome do cólon irritável, migrânea, TOC, transtorno do pânico, síndrome do estresse pós-traumático, disforia pré-menstrual e fobia social, baseados no fato de que todos esses transtornos respondem a agentes antidepressivos. No seu estudo de famílias de probandos com TOC, NESTADT et al. (2001) encontraram nos FPG dos probandos com TOC uma maior frequência de TAG do que nos FPG de controles (15,6% versus 4,8%, $p < 0,001$).

O resultado de nosso estudo, portanto, traz mais evidências de que o TAG possa fazer parte de um espectro obsessivo.

5.4.4 Transtornos do humor

Os transtornos de humor não foram mais frequentes em familiares de portadores de FR quando comparados a familiares controles. A frequência de depressão maior encontrada nos familiares do grupo FR Total (21%) se assemelha à encontrada em populações da rede primária de saúde. A frequência encontrada

entre os familiares controles (17%) foi maior do que a que costuma ser encontrada na população geral. Segundo o último relatório da OMS (2001), no Rio de Janeiro a prevalência de depressão atual foi 15,8% na rede de atenção primária à saúde. É possível que ser familiar de alguém doente aumente o risco para depressão maior. Vale a pena lembrar que 10% dos probandos-controle eram portadores de neoplasias e doenças crônicas, levando seus familiares a situações de estresse por longos períodos.

5.5 Limitações deste estudo

Algumas limitações metodológicas merecem um comentário. Em relação ao tamanho da amostra, nosso objetivo inicial era incluir em cada grupo 25 probandos, considerando que cada família fosse ter uma média de seis membros. Apesar de termos chegado ao número de probandos inicialmente estipulado, não conseguimos chegar ao número de 125 no grupo FR+CS apesar de visitas semanais ao ICR*.

* Este fato contradiz o estudo de GOLDENBERG et al. (1993) que defende que a frequência de CS estaria aumentando em São Paulo. É possível que os casos novos de CS estivessem sendo atendidos em unidades de saúde primária, como Postos de Saúde e não mais encaminhados ao ambulatório de FR do ICR. Em um estudo envolvendo sete centros de saúde em São Paulo, de 786 pacientes com FR, a CS esteve presente em 38% (299 pacientes) dos casos (SILVA, 1999). CARDOSO et al. (1997) encontraram uma frequência de 26% de CS entre 50 pacientes com FR, um valor semelhante ao do estudo recém citado. Ainda, TERRERI et al. (2002) encontraram que entre 290 pacientes com FR, 86 (29,6%) tinham CS. Entretanto, estes dados não nos servem para comparação, pois a nossa amostra foi desenhada para ter 50% com e 50% sem CS. De qualquer modo, alertam para a dificuldade de se encontrarem tais proporções se as amostras forem grandes.

Além disso, como este estudo foi retrospectivo e os diagnósticos foram feitos com base em dados fornecidos pelos próprios pacientes e seus familiares, um viés de memória pode ter interferido na frequência dos diagnósticos, levando a uma subestimativa. Além disso, a frequência de relato de sintomas varia com a capacidade de discernimento dos genitores e da frequência do convívio com as crianças. Como nossas famílias eram na sua maioria de baixa renda, é possível que comportamentos anormais não sejam como tais considerados. Além disso, houve uma diferença de classe social entre os grupos, com mais probandos da classe D no grupo FR e probandos da classe C nos controles.

Uma falha diagnóstica no probando inevitavelmente interfere no resultado final da pesquisa, visto que classificamos os familiares de acordo com um diagnóstico do espectro no probando. Dessa forma, por exemplo, nas análises em que agrupamos os pacientes com FR de acordo com a presença de um diagnóstico de TEO, se subestimamos os diagnósticos (taxa de falso-negativos) nos probandos poderíamos elevar artificialmente a frequência de transtornos do espectro nos familiares enquanto o contrário, o excesso de diagnóstico de transtornos do espectro nos probandos reduziria a frequência desses transtornos nos familiares de probandos com FR sem um diagnóstico do espectro. Em relação aos sintomas obsessivo-compulsivos, a taxa de falso-negativos pode ter sido elevada. Em primeiro lugar, devido ao viés de memória. De fato, comparando os dados por nós coletados e os dados coletados por ASBAHR et al. (1998) no que tange aos pacientes em comum aos dois estudos, percebemos que alguns dos pacientes que haviam referido sintomas obsessivos na pesquisa deles não os relataram na nossa pesquisa. Em segundo lugar, os sintomas obsessivo-compulsivos são muitas vezes mantidos em segredo e, possivelmente,

podem não ter sido relatados por vergonha e inibição, neste caso tanto em probandos como em familiares.

Além disso, os nossos controles não foram selecionados da população normal, pois foram selecionados a partir de um serviço médico, aumentando as chances de erro tipo II, uma vez que já foi demonstrado que controles “normais” apresentam mais psicopatologia que a população geral (FARAONE; TSUANG, 1995). Embora os sujeitos pesquisados sejam familiares de portadores de doenças (neste caso, doenças ortopédicas) não é possível generalizar os resultados para a população normal. Embora a maioria das doenças dos controles tenha sido decorrente de acidentes ou doenças agudas, outros cerca de 40% eram decorrentes de doenças de longa duração, o que provavelmente provocou um estresse crônico aos familiares envolvidos.

Uma outra questão que deve ser considerada é a que se refere aos diagnósticos pesquisados. Optamos por calcular o risco agregado de transtornos do espectro, pois estes poderiam ser manifestações pleiotrópicas de supostos genes ligados à FR. Entretanto, os transtornos considerados (ST, TTC, TTT, TDC e TOC) podem não ser os únicos transtornos relacionados a esta forma de etiologia. Por exemplo, não sabemos se a inclusão do TAG nos transtornos do espectro alteraria o resultado final deste estudo.

Finalmente, como não era objetivo desta tese, não avaliamos se a frequência de transtornos nos familiares variou com outros tipos de manifestação clínica da FR no probando, além da CS. Sabemos que pacientes com CS apresentam menos artrite que os pacientes sem CS. Atribui-se essa diferença à cepa do estreptococo, que por ser mais “coreicogênica”, afetaria mais o sistema nervoso central, enquanto as cepas “reumatogênicas” afetariam mais os órgãos periféricos. Como não sabemos exatamente

o que leva a essas diferenças, se é apenas a cepa ou a susceptibilidade individual, nada impede que especulemos sobre a existência de cepas “psiquiatrogênicas”.

“Epílogo”:

DISCIASCIO E TARANTA (1980) iniciaram uma revisão sobre febre reumática com um poema de um estudante de medicina anônimo, feito em 1964, o qual transcrevo a seguir:

*Eva, Eva, with rising fever
What does your work-up show?
Is there arthritis?
A touch of St. Vitus?
How high is your ASO?
The sounds I hear, I fear, my dear,
Mark regurgitant flow.
But Jones' criteria
Have yet to appear in ya
So you're still an F.U.O.**

Este poema retrata a angústia do médico que ainda não tem nome para a doença de seu paciente e de como ele permanece de mãos atadas, sem poder tratá-la, pois a paciente ainda é uma *FUO* (febre de origem indeterminada). Da mesma forma estamos nós quanto ao conhecimento da relação entre determinados transtornos psiquiátricos e a febre reumática. Embora a pesquisa esteja avançando continuamente, permanecemos

* Tradução Livre: Eva, Eva, com febre ascendente
O que mostra sua investigação?
Existe artrite?
Um toque de São Vito?
Quão alta é sua ASO?
Os ruídos que escuto, temo, querida
Fluxo regurgitante marcado
Mas os critérios de Jones
Ainda devem aparecer
Portanto, você é ainda uma FOI (febre de origem indeterminada).

de mãos atadas, seja na impossibilidade de curar, pois não poderemos medicar com antibióticos pacientes com transtornos do espectro obsessivo, seja na impossibilidade de prevenir, já que a profilaxia para transtornos psiquiátricos é secundária. Se considerarmos que a relação entre a FR e o estreptococo levou dezenas de anos para se estabelecer, o mesmo ocorrendo com a relação entre FR e CS, não seria de se admirar que mais cem anos se passassem até que ficasse definitivamente estabelecido que a FR pode ser um fator de risco para determinados transtornos psiquiátricos, seja em pacientes afetados como em seus familiares. Esta tese procurou lançar uma luz nesse percurso. Acreditamos que tenha conseguido em parte, pois a hipótese não está totalmente descartada.

Neste estudo nos ativemos a verificar as frequências dos transtornos psiquiátricos e não analisamos outros dados que podem vir a ser considerados fatores de risco tanto para FR como para transtornos psiquiátricos. Atualmente, o modelo que na nossa opinião melhor traduz a cadeia de eventos até o aparecimento de um transtorno psiquiátrico é complexo e multifatorial, incluindo desde fatores de susceptibilidade genética até os eventos desencadeantes e passando pelas experiências singulares de cada indivíduo. Tanto a genética como o ambiente não podem ser considerados como fatores determinantes de nenhum transtorno, salvo raras exceções. A interação entre os diversos fatores envolvidos na causalidade de um transtorno psiquiátrico é ainda desconhecida. Assim, mesmo que a FR tenha um papel como fator de risco para transtornos psiquiátricos, é apenas um dentre tantos outros ainda desconhecidos e o seu peso na cadeia de eventos causais (assim como o de uma infecção estreptocócica na cadeia de eventos de PANDAS) pode ser tão pequeno que não justifique o estabelecimento de intervenções terapêuticas.

Possivelmente este fato está implicado nos resultados negativos da profilaxia antibiótica para PANDAS (GARVEY et al., 1999).

5.6 Perspectivas Futuras

Em primeiro lugar, outros estudos com um “n” maior se fazem necessários para confirmar os achados desta tese.

Com os dados destes pacientes pretendemos verificar a importância de fatores gestacionais, natais e peri-natais na expressão dos TEO e da CS. Além disso, com o banco de soro destes pacientes pretendemos estudar fatores imunológicos como citocinas, anticorpos (ex: auto-anticorpos dirigidos a antígenos nucleares e antígenos neurais de regiões estriatais) e outros elementos que poderiam ter um papel na expressão dos TEO.

Estudos prospectivos com dosagem de anti-O e outros marcadores para a infecção estreptocócica poderiam trazer nova luz para a compreensão do papel desta na expressão dos TEO.

Estudos genético-moleculares podem identificar os genes de susceptibilidade da FR e da FR com diagnóstico de TEO. Uma vez identificados esses genes, outros estudos prospectivos poderão então identificar fatores de risco e protetores para indivíduos vulneráveis para os quais poderiam ser desenvolvidas propostas terapêuticas e profiláticas.

Estudos psicopatológicos, genéticos, neurofisiológicos, imunológicos, de neuroimagem e tratamento comparando pacientes com TEO e FR e TEO sem FR

também poderão contribuir para a caracterização de um de TEO para os quais intervenções específicas poderão ser desenvolvidas.

6. CONCLUSÕES

- 1- Probandos com FR tiveram mais transtornos do espectro obsessivo restrito (TOC, transtornos de tiques e TDC) combinados do que probandos-controle.
- 2- Probandos com CS tiveram mais TTT do que probandos-controle.
- 3- Probandos com FR e CS e sem CS tiveram mais transtornos de tiques somados do que probandos-controle.
- 4- Probandos com FR tiveram mais história familiar de FR que probandos-controle.
- 5- Os transtornos do espectro obsessivo-compulsivo restrito foram mais frequentes (frequências corrigidas e não corrigidas para idade) em familiares de portadores de FR (com ou sem CS) do que em familiares de probandos-controles.
- 6- Nenhum dos transtornos do espectro obsessivo-compulsivo restrito foi mais frequente em familiares de portadores de febre reumática com coréia de Sydenham do que em familiares de portadores de febre reumática sem coréia de Sydenham.
- 7- O TTC foi mais frequente em familiares de probandos com CS do que familiares de controles.
- 8- O TAG, os transtornos de tiques somados e o transtorno dismórfico corporal individualmente e os transtornos do espectro obsessivo-compulsivo

combinados foram mais freqüentes em familiares de portadores de febre reumática e um transtorno do espectro do que em familiares de controles.

9- O TAG foi o único transtorno mais freqüente em familiares de portadores de FR sem um transtorno do espectro do que em familiares de controles.

10- Os transtornos do espectro obsessivo restrito foram mais freqüentes (sem alcançar significância estatística) nos familiares de portadores de FR sem um transtorno do espectro do que nos familiares de controles.

11- Os genitores dos probandos com FR tiveram mais história familiar de TOC e transtornos de tiques do que os genitores dos controles.

7. ANEXOS

Anexo A

Neste anexo estão apresentadas as tabelas que relacionam dados referentes aos probandos que não foram significativos ou que não eram foco de interesse.

Os dados demográficos (resultados referentes a gênero, estado civil, religião, ocupação atual, cor, escolaridade, naturalidade e procedência) podem ser apreciados na Tabela A1. Não houve diferença entre os grupos quanto a gênero, estado civil, religião, ocupação atual, cor, naturalidade e procedência.

A pesquisa de escolaridade incluía também curso superior e pós-graduação. Entretanto, como nenhum dos casos havia atingido esse grau de escolaridade, essas variáveis não figuram na tabela. Nas categorias primário, ginásial e colegial estão incluídos tanto aqueles indivíduos que completaram o curso como aqueles que não completaram. Quanto à escolaridade, o grupo FR+CS tinha mais probandos cursando o colegial do que os PC, enquanto estes tinham mais membros cursando o primário. Em relação à ocupação atual, os dois grupos de probandos com FR tinham menos estudantes que os PC, mas sem alcançar diferença significativa. Todas estas variáveis que apresentaram diferença entre os grupos são função da idade dos probandos. Como os PC eram mais jovens, estavam, na maior parte das vezes, estudando e estavam mais freqüentemente no primário e foram entrevistados mais freqüentemente com a KSADS.

Em relação à classe socioeconômica, não houve diferença entre os grupos ($p=0,27$) quando se compara o grupo FR Total versus PC. No grupo de probandos com FR, a mediana encontrada foi 4 (classe “D”) enquanto nos controles foi 3 (classe “D”). Entretanto, na comparação entre os três grupos, houve uma diferença entre os grupos ($p=0,004$), às custas do grupo FR+CS, que possuía mais membros de uma classe socioeconômica mais baixa (classe E).

TABELA A1 - DADOS DEMOGRÁFICOS DOS PROBANDOS

	FR-CS (N=31)		FR+CS (N=28)		CONTROLES (N=39)		NÍVEL DES- CRITIVO DO TESTE
		%		%		%	
GÊNERO	Masculino:13 Feminino: 18	41,9 58,1	Masculino:13 Feminino: 15	46,4 53,6	Masculino:24 Feminino: 15	61,5 38,5	0,22
ESTADO CIVIL	Casados: 3	9,7	Casados: 2	7,1	Casados: -	--	0,11
	Solteiros: 28	90,3	Solteiros: 26	92,9	Solteiros: 39	100	
RELIGIÃO	Católicos: 20	64,5	Católicos: 11	39,3	Católicos: 24	61,5	0,069
	Protestantes:8	25,8	Protestantes: 7	25	Protestantes: 11	28,2	
	Sem Religião: 3	9,7	Sem Religião:10	35,7	Sem Religião: 4	10,3	
OCUPAÇÃO	Trabalhando:3	9,7	Trabalhando:1	3,6	Estudante: 38	97,4	0,094
	Estudante: 26	83,9	Estudante: 23	82,1	Desempre- gado: 1	2,6	
	Do Lar: 1	3,2	Desempregado:2	7,1			
			Do Lar: 1	3,6			
COR	Branca: 16	51,6	Branca: 13	46,4	Branca: 23	59	0,51
	Parda: 14	45,2	Parda: 13	46,4	Parda: 14	35,9	
	Outras: 1	3,2	Negra: 2	7,1	Outras: 2	5,2	
ESCOLARIDADE	Primário: 7	22,5	Primário: 3	10,7	Primário: 16	41,0	0,017
	Ginasial: 14	45,2	Ginasial: 21	75	Ginasial: 16	41,0	
	Colegial: 10	32,2	Colegial: 4	14,3	Colegial: 7	17,9	
NATURALIDADE	Grande São Paulo: 24	77,4	Grande São Paulo: 19	67,9	Grande São Paulo: 34	87,2	0,13
	Interior:	--	Interior: 3	10,7	Interior: 1	2,6	
	Outros estados: 7	22,6	Outros estados: 6	21,4	Outros estados: 4	10,3	
PROCEDÊNCIA	Grande São Paulo: 29	93,5	Grande São Paulo:27	96,4	Grande São Paulo: 38	97,4	0,91
	Interior: 1	3,2	Interior: 1	3,6	Interior: 1	2,6	
	Outros estados: 1	3,2	Outros estados:	--	Outros estados:	--	
ENTREVISTA UTILIZADA	SCID: 14 KSADS: 17	45,2 54,8	SCID: 8 KSADS: 20	28,6 71,4	SCID: 5 KSADS: 34	12,8 87,2	0,011

Na Tabela A2 apresentamos as frequências dos transtornos de ansiedade nos probandos casos e controles. Nenhum desses transtornos predominou em algum dos grupos.

TABELA A2 – OUTROS TRANSTORNOS DE ANSIEDADE EM PROBANDOS COM FEBRE REUMÁTICA E CONTROLES

	FR TOTAL (N=59)	PGC (N=39)	ND (P)
T. DO PÂNICO	1 (1,7%)	0	1,00
T. PÂNICO SUBCLÍNICO	0	1 (2,6%)	0,39
AGORAFOBIA	1 (1,7%)	0	1,00
FOBIA ESPECÍFICA	8 (13,5%)	6 (15,4%)	1,00
FOBIA ESP. SUBCLÍNICA	5 (8,47%)	1 (2,6%)	0,39
FOBIA SOCIAL	7 (11,8%)	3 (7,7%)	0,77
FOBIA SOCIAL SUBCLÍNICA	4 (6,7%)	3 (7,7%)	1,00
TAS ⁽¹⁾	5 /37 (13,5%)	4/34(11,8%)	1,00
TAS SUBCLÍNICA ⁽¹⁾	1/37(2,7%%)	0	1,00

NOTA: FR Total, grupo de probandos com febre reumática com e sem coréia de Sydenham; PGC, probandos do grupo controle; TOC, transtorno obsessivo-compulsivo; T, transtorno; TAS, transtorno de ansiedade de separação; ND, nível descritivo do teste.

⁽¹⁾ O número de crianças em cada grupo está no denominador.

Transtornos do Humor

Os transtornos do humor avaliados tanto pela SCID como pela KSADS foram: transtorno depressivo maior, distímia e os transtornos bipolares tipo I, II e sem outra especificação (SOE). Os resultados estão apresentados na Tabela A3.

TABELA A3 – TRANSTORNOS DO HUMOR EM PROBANDOS COM FEBRE REUMÁTICA COM E SEM CORÉIA E CONTROLES

	FR-CS (N=31)	FR+CS (N=28)	PGC (N=39)	ND (P)
DEPRESSÃO MAIOR	5 (16,1%)	5 (17,9%)	4 (10,3%)	0,75
DISTÍMIA	3 (9,7%)	1 (3,7%)	2 (5,1%)	0,66
BIPOLAR I	0	0	0	-
BIPOLAR II	0	0	0	-
BIPOLAR SOE	0	0	0	-
TOTAL	8 (25,8%)	6 (21,4%)	5 (12,8%)	0,36

NOTA: FR-CS, grupo de probandos com febre reumática sem coréia de Sydenham; FR+CS, grupo de probandos com febre reumática com coréia de Sydenham; PGC, probandos do grupo controle.

Na Tabela A4 podem ser vistas as comparações entre o grupo FR Total e os PGC. Não houve diferença entre os grupos.

TABELA A4 – TRANSTORNOS DO HUMOR EM PROBANDOS COM FEBRE REUMÁTICA E CONTROLES

	FR TOTAL (N=59)	PGC (N=39)	ND (p)
DEPRESSÃO MAIOR	10 (16,9%)	4 (10,3%)	0,39
DISTIMIA	4 (6,7%)	2 (5,1%)	1,00
BIPOLAR I	0	0	-
BIPOLAR II	0	0	-
BIPOLAR SOE	0	0	-
TOTAL	14 (23,7%)	5 (12,8%)	0,20

NOTA: FR Total, grupo de probandos com febre reumática com e sem coréia de Sydenham; PGC, probandos do grupo controle; ND, nível descritivo do teste.

Outros Transtornos

Os outros transtornos pesquisados na entrevista podem ser observados na Tabela A5. O transtorno de oposição desafiante foi três vezes mais freqüente nos probandos portadores de FR+CS do que nos probandos FR-CS e nos controles ($p=0,021$). Entretanto, esta diferença não se manteve quando comparamos o grupo FR como um todo e os controles (Tabela A6).

TABELA A5 – OUTROS TRANSTORNOS EM PROBANDOS COM FEBRE REUMÁTICA COM E SEM CORÉIA E CONTROLES

	FR-CS (N=31)	FR+CS (N=28)	PGC (N=39)	ND (P)
TRANSTORNO DE CONDUTA (TC) ⁽¹⁾	0	0	0	-
TP ANTI-SOCIAL (TPAS) ⁽²⁾	1/14(7,14%)	0	0	1,00
TC + TPAS	1	0	0	0,60
T OPOSIÇÃO DESAFIANTE ⁽¹⁾	3/17 (17,64%)	1/20 (5%)	0	0,021
T LINGUAGEM ⁽¹⁾	0	1/20 (5%)	3/34 (8,82%)	0,80
TARTAMUDEZ ⁽¹⁾	1/17(5,88%)	0	0	0,23
AUTISMO ⁽¹⁾	0	0	0	-

NOTA: FR-CS, grupo de probandos com febre reumática sem coréia de Sydenham; FR+CS, grupo de probandos com febre reumática com coréia de Sydenham; PGC, probandos do grupo controle; TP, transtorno de personalidade.

⁽¹⁾ O número de crianças (< 15 anos) em cada grupo está no denominador.

⁽²⁾ Pesquisado apenas em > 15 anos.

TABELA A6 – OUTROS TRANSTORNOS EM PROBANDOS COM FEBRE REUMÁTICA E CONTROLES

	FR Total (n=59)	PGC (n=39)	ND (p)
Transtorno de conduta (TC)#	0/37	0/34	-
T P anti-social (TPAS)*	1/22 (4,5%)	0/8	1,00
TC + TPAS	1	0	1,00
T Oposição desafiante#	4/37 (10,8%)	0/34	0,11
T Linguagem#	1/37	3/34 (8,82%)	0,34
Tartamudez#	1/37(2,7%)	0/34	1,00
Autismo#	0	0	-

NOTA: FR Total, grupo de probandos com febre reumática com e sem coréia de Sydenham; PGC, probandos do grupo controle; ND, nível descritivo do teste.

* Pesquisado apenas em > 15 anos (número de probandos no denominador).

Pesquisado apenas em < 15 anos.

Anexo B

Neste segundo Anexo apresentamos as tabelas que contém dados dos familiares de portadores de FR e de controles que não foram significativos ou apresentam interesse secundário.

Na Tabela B1 figuram os dados dos três grupos referentes a gênero, estado civil, religião e ocupação atual. Não houve diferença entre os três grupos quanto a gênero e religião. Em relação ao estado civil, houve uma tendência à presença de mais casados e menos solteiros entre os FGC e uma grande diferença em relação ao número de separados, que predominaram nos FGFR+CS. Em relação à ocupação atual, havia mais estudantes entre os FGC ($p=0,02$).

Os dados referentes a cor, escolaridade, naturalidade, procedência e instrumento utilizado estão dispostos na Tabela B2.

Quanto à cor, foi encontrada uma diferença entre os grupos, com mais brancos nos FGFR-CS. Entretanto, não podemos considerar o método de classificação da cor fidedigno, pois cada entrevistador subjetivamente classificava o indivíduo em uma das categorias disponíveis, i.e., branca, parda, negra, amarela ou outras para os casos de miscigenação explícita, como foi o caso dos filhos de um japonês e uma brasileira. Em muitos casos, membros de uma mesma família eram classificados em pardos e brancos, de forma inconsistente. Sabendo que a população brasileira é extremamente miscigenada, não acreditamos nessa percentagem de brancos. Além disso, atualmente a melhor forma de caracterizar a raça de um indivíduo é por meio de análise genética, em que marcadores específicos são quantificados, o que não foi feito neste estudo (Tabela B2).

TABELA B1 – DADOS DEMOGRÁFICOS DOS FAMILIARES DE PRIMEIRO GRAU DE PROBANDOS CASOS E CONTROLES

	FGFR-CS (N=131)	%	FGFR+CS (N=120)	%	FGC (N=138)	%	ND “p”
GÊNERO (N=389)	Masculino : 65	49,6	Masculino: 61	50,8	Masculino: 66	47,8	0,89* 0,65**
	Feminino: 66	50,4	Feminino: 59	49,2	Feminino: 72	52,2	
ESTADO CIVIL (N=383)	Casados: 60	46,2	Casados: 51	43,6	Casados: 78	56,5	0,003*
	Solteiros: 61	46,9	Solteiros: 51	43,6	Solteiros: 57	41,3	0,002**
	Separados: 4	3,1	Separados: 11	9,4	Separados: 0	--	
	Viúvos: 5	3,8	Viúvos: 3	2,6	Viúvos: 3	2,2	
RELIGIÃO (N=384)	Católicos: 69	53,1	Católicos: 64	54,7	Católicos: 81	58,7	0,25*
	Protestantes: 36	27,7	Protestantes:32	27,1	Protestantes:43	31,2	0,073**
	Sem Religião:18	13,8	Sem Religião:18	15,4	Sem Religião:13	9,4	
	Outra: 7	5,4	Outra: 4	3,4	Outra: 1	0,7	
OCUPAÇÃO ATUAL (N=383)	Trabalhando:54	41,5	Trabalhando:57	50,8	Trabalhando:55	39,9	0,037*
	Estudantes: 46	35,4	Estudantes: 30	26,7	Estudantes:53	38,4	0,12**
	Desempre- gados: 16	12,3	Desempre- gados 13	11,6	Desempre- gados: 10	7,2	
	Aposentados:5	3,8	Aposentados:2	1,7	Aposentados:1	0,7	
	Do Lar: 9	6,9	Do Lar:14	12,5	Do Lar: 19	13,8	

NOTA: FGFR-CS, grupo de familiares de probandos com febre reumática sem coréia de Sydenham; FGFR+CS, grupo de familiares de probandos com febre reumática com coréia de Sydenham, FGC, grupo de familiares do grupo controle. ND, nível descritivo do teste.

* comparação entre os três grupos.

** comparação entre o grupo FR Total e os controles.

Em relação à naturalidade, houve uma tendência a que FGFR+CS fossem naturais de outros estados em maior quantidade que os outros dois grupos. Essa tendência não se manteve quando da comparação entre os FGFR Total com os FGC. Em relação à procedência, os FGFR-CS eram provenientes muito mais da Grande São Paulo que os FGFR+CS e os FGC, que provieram de outros estados e do interior de São Paulo em maior quantidade. É possível que os casos com

CS sejam menos provenientes da Grande São Paulo e mais de outros estados devido a falhas diagnósticas ou falta de assistência médica nessas localidades (Tabela B2).

Em relação à escolaridade dos sujeitos não houve diferença entre os grupos.

Quanto ao instrumento utilizado, este é função da idade e como entre os probandos do grupo FR-CS havia pessoas mais velhas, com filhos, é possível que isto tenha aumentado o número de crianças entre os FGFR-CS. Os FGFR-CS tinham o dobro de menores de 16 anos que os FGFR+CS (0,001) e este tinha a metade do número de menores de 16 anos que os FGC. Os FGC eram mais jovens, provocando uma tendência a que seus familiares de primeiro grau fossem mais velhos (Tabela B2).

Na comparação entre os FPG do grupo FR Total e os FGC, gênero, escolaridade, naturalidade e instrumento utilizado não diferiram entre os grupos. A procedência e o estado civil eram diferentes, com mais casados e mais provenientes da Grande São Paulo no grupo FGC. A cor diferiu entre grupos, mas, como comentado anteriormente, não consideraremos esse resultado indício da maior prevalência de uma raça sobre outra nesta amostra (Tabela B2).

Em relação à classe social, ocorreu o mesmo que com os probandos: a comparação entre os três grupos foi significativamente diferente enquanto a comparação entre o grupo FR Total e os controles não diferiu significativamente.

TABELA B2 – OUTROS DADOS DEMOGRÁFICOS DOS FAMILIARES DE PRIMEIRO GRAU DE PROBANDOS CASOS E CONTROLES

	FGFR-CS (N=131)	%	FGFR+CS (N=120)	%	FGC (N=138)	%	ND “P”
COR (N=384)	Branca: 92	70,8	Branca: 54	46,1	Branca: 71	51,4	3×10^{-04} * 0,03**
	Parda: 29	22,3	Parda: 48	41	Negra: 8	5,8	
	Negra: 8	6,2	Negra: 15	12,8	Parda: 54	39,1	
	Outras: 1	0,8			Amarela: 4	2,9	
					Outras: 1	0,7	
ESCOLA- RIDADE (N=382)	Primário: 56	43,1	Primário: 52	45,2	Primário: 53	38,5	0,85*
	Ginasial: 43	33,1	Ginasial: 37	32,2	Ginasial: 50	36,3	0,36**
	Colegial: 28	21,5	Colegial: 25	21,7	Colegial: 31	22,4	
	Superior: 3	2,3	Superior: 1	0,9	Superior: 4	2,9	
NATURA- LIDADE (386)	Grande São Paulo: 71	54,2	Grande São Paulo: 50	42,4	Grande São Paulo: 82	59,9	0,065* 0,09**
	Interior: 5	3,8	Interior: 8	6,8	Interior: 4	2,9	
	Outros estados: 55	42	Outros estados: 59	50	Outros estados: 51	37,2	
			Outro país: 1	0,8			
PROCE- DÊNCIA (388)	Grande São Paulo: 125	95,4	Grande São Paulo: 99	83,2	Grande São Paulo: 135	97,8	1×10^{-04} 0,006**
	Interior: 4	3,1	Interior: 15	12,6	Interior: 3	2,2	
	Outros estados: 2	1,5	Outros estados: 5	4,2	Outros estados:		
INSTRU- MENTO UTILIZADO	SCID: 87	65,4	SCID: 101	84,2	SCID: 96	69,6	0,004*
	KSADS: 44	33,6	KSADS: 19	15,8	KSADS: 42	30,4	0,26**
CLASSE SOCIAL (388)	Mediana: 3,0	(C)	Mediana: 4,0	(D)	Mediana: 3,0	(C)	0,000* 0,08**

NOTA: FGFR-CS, grupo de familiares de probandos com febre reumática sem coréia de Sydenham; FGFR+CS, grupo de familiares de probandos com febre reumática com coréia de Sydenham, FGC, grupo de familiares do grupo controle. NS, nível descritivo do teste estatístico.

* Comparação entre os três grupos.

** Comparação entre o grupo FR Total e os FGC.

Transtornos do espectro obsessivo-compulsivo (conceito ampliado)

Os transtornos relacionados ao TOC não predominaram em nenhum dos grupos pesquisados, tanto na comparação entre os dois grupos de familiares de probandos com FR com os controles como na comparação entre os dois grupos de familiares de probandos com FR somados comparados com controles. Os resultados correspondentes estão dispostos nas Tabela B3 e B4.

TABELA B3 – TRANSTORNOS DO ESPECTRO OBSESSIVO-COMPULSIVO AMPLIADO EM FAMILIARES DE PROBANDOS COM FEBRE REUMÁTICA E CONTROLES

	FGFR-CS (n=131)	%	FGFR+CS (n=120)	%	FGC (n=138)	%	ND (p)
BULIMIA	0	-	0	-	0	-	-
NERVOSA							
ANOREXIA	1	0,8	0	-	0	-	0,64
NERVOSA							
TCAP*	4/87	4,6	3/101	3,0	2/96	2,0	0,64
JOGO	1	0,8	0	-	1	0,7	1,00
PATOLÓGICO							
THDA	7	5,3	5	4,2	4	2,9	0,62
THDA SUB	6	4,6	5	4,2	4	2,9	0,80
TTM	1	0,8	1	0,9	0	0	0,54

NOTA: FGFR-CS, grupo de familiares de portadores de febre reumática sem coréia de Sydenham; FGFR+CS, grupo de familiares de portadores de febre reumática com coréia de Sydenham; FGC, grupo de familiares de probandos do grupo controle; ND, nível descritivo do teste; TCAP, transtorno de compulsão alimentar periódica; THDA, transtorno de hiperatividade e déficit de atenção.

* O TCAP foi pesquisado apenas em >15 anos ("n" no denominador).

TABELA B4 – TRANSTORNOS DO ESPECTRO OBSESSIVO-COMPULSIVO AMPLIADO EM FAMILIARES DE PROBANDOS COM FEBRE REUMÁTICA E CONTROLES

	FGFR Total (n=251)	FGC (n=138)	ND (p)
BULIMIA NERVOSA	0	0	-
ANOREXIA NERVOSA	7/188 (3,7%)	2/96(2%)	0,723
TCAP*	1 (0,8) sub	0	1,00
JOGO PATOLÓGICO	1 (0,4%)	1 (0,7%)	1,00
THDA	12 (4,8%)	4 (2,9%)	0,43
THDA SUB	11 (4,4%)	4 (2,9%)	0,43
TTM	2 (0,8)	0	0,54

NOTA: FGFRTotal, grupo de familiares de portadores de febre reumática com e sem coréia de Sydenham; FGC, grupo de familiares de probandos do grupo controle; ND, nível descritivo do teste; TCAP, transtorno de compulsão alimentar periódica; THDA, transtorno de hiperatividade e déficit de atenção, TTM, tricotilomania.

* O TCAP foi pesquisado apenas em >15 anos ("n" no denominador).

Transtornos de humor

Nenhum transtorno do humor pesquisado foi significativamente maior em um grupo do que no outro. Entre transtornos de humor, depressão maior foi muito mais freqüente em adultos que nas crianças (duas crianças em cada grupo).

TABELA B5 – TRANSTORNOS DO HUMOR EM FAMILIARES DE PROBANDOS COM FEBRE REUMÁTICA E CONTROLES

	FGFR TOTAL (N=251)	FGC (N=138)	ND (P)
DEPRESSÃO MAIOR	52 (20,7%)	23 (16,7%)	0,33
DISTIMIA	9 (3,6%)	3 (2,2%)	0,55
BIPOLAR I	0	0	-
BIPOLAR II	1 (0,9%)	0	1,00
BIPOLAR SOE	3 (1,2%)	0	0,55
TOTAL	65 (25,8)	26 (18,9%)	0,11

NOTA: FGFRTotal, grupo de familiares de portadores de febre reumática com e sem coréia de Sydenham; FGC, grupo de familiares de probandos do grupo controle; ND, nível descritivo do teste.

Outros Transtornos

Nenhum dos outros transtornos pesquisados diferiu significativamente na sua frequência em quaisquer dos grupos de familiares nos dois tipos de comparação. Seus resultados estão apresentados nas Tabelas B6 e B7.

TABELA B6 – OUTROS TRANSTORNOS EM FAMILIARES DE PROBANDOS COM FEBRE REUMÁTICA COM E SEM CORÉIA E CONTROLES

	FR-CS (n=131)	FR+CS (n=120)	CONTROLES (n=138)	ND (p)
TRANSTORNO DE CONDUTA#	2/44 (4,5%)	0	0	0,66
T OPOSIÇÃO DESAFIANTE#	2/44 (4,5%)	1/19 (5,3%)	0	0,40
T P ANTI-SOCIAL*	1/87(1,14%)	2/101 (2%)	2/96 (2,1%)	1,00
T LINGUAGEM#	1/44 (2,27%)	2/19 (10,5%)	3/42 (7,14%)	0,23
TARTAMUDEZ#	2/44(4,5%)	1/19(5,3%)	0	0,40
AUTISMO#	0	0	0	-
ESQUIZOFRENIA	0	2 (1,7%)	0	0,09

NOTA: FRFR-CS, grupo de familiares de portadores de febre reumática sem coréia de Sydenham; FGFR+CS, grupo de familiares de portadores de febre reumática com coréia de Sydenham; FGC, grupo de familiares de probandos do grupo controle; ND, nível descritivo do teste.

TABELA B7 – OUTROS TRANSTORNOS EM FAMILIARES DE PROBANDOS COM FEBRE REUMÁTICA E CONTROLES

	FR TOTAL (N=251)	FGC (N=138)	ND (P)
TRANSTORNO DE CONDUTA#	2/63 (3,2%)	0	0,51
T OPOSIÇÃO DESAFIANTE#	3/63 (4,8%)	0	0,27
T P ANTI-SOCIAL*	3/188(1,6%)	2/96 (2,1%)	1,0
T LINGUAGEM#	3/63 (4,8%)	3/42 (7,14%)	0,68
TARTAMUDEZ#	3/63(4,8%)	0	0,27
AUTISMO#	0	0	-
ESQUIZOFRENIA	2 (1,1%)	0	0,55

NOTA: FRFR Total, grupo de familiares de portadores de febre reumática com e sem coréia de Sydenham; FGC, grupo de familiares de probandos do grupo controle; ND, nível descritivo do teste.

Na Tabela B8 estão descritas as frequências dos transtornos do espectro obsessivo ampliado nos familiares dos grupos classificados quanto à presença de um transtorno do espectro no probando.

TABELA B8 – TRANSTORNOS DO ESPECTRO OBSESSIVO AMPLIADO EM FAMILIARES CASOS E CONTROLES CLASSIFICADOS QUANTO À PRESENÇA DE ALGUM TRANSTORNO DO ESPECTRO NO PROBANDO

	FGFR+Dx (n=44)		FGFR-Dx (n=207)		FGC (n=130)		ND (p)
		%		%		%	
ANOREXIA NERVOSA	0	-	1	0,5	0	-	1,00
BULIMIA NERVOSA	0	-	0	-	0	-	-
TCAP*	1/32	3,1	6/156	2,8	1/92	0,76	0,43
THDA	4 (sub)	9	19	9	6	4,6	0,28
JOGO PATOLÓGICO	0	-	1	0,5	1	0,76	1,00
TTM	1	2,3	1	0,5	0	-	0,33

NOTA: FGFR+DX, grupo de familiares de probandos com algum transtorno do espectro obsessivo; FGFR-Dx, grupo de familiares de probandos sem algum transtorno do espectro obsessivo; FGC-Dx, familiares de probandos do grupo controle sem transtorno de espectro obsessivo; ND, nível descritivo do teste; TCAP, transtorno de compulsão alimentar periódica; THDA, transtorno de hiperatividade e déficit de atenção.

* TCAP avaliado apenas em > 16 anos.

Na Tabela B9 encontramos as frequências dos transtornos de humor nos familiares dos grupos classificados quanto à presença de um transtorno do espectro no probando. Não houve diferença entre os grupos.

TABELA B9 – TRANSTORNOS DE HUMOR EM FAMILIARES CASOS E CONTROLES CLASSIFICADOS QUANTO À PRESENÇA DE ALGUM TRANSTORNO DO ESPECTRO NO PROBANDO

	FGFR+Dx (n=44)	FGFR-Dx (n=207)	FGC (n=130)	ND (p)
DEPRESSÃO MAIOR	14 (31,8%)	38 (18,3%)	21 (16%)	0,66
DISTIMIA	3 (6,8%)	6 (2,8%)	2 (1,5%)	0,059
BIPOLAR I	0	0	0	0,28
BIPOLAR II	0	0	0	-
BIPOLAR SOE	0	3 (1,4%)	0	-
TOTAL	17 (38,6%)	47 (22%)	23 (17,6%)	0,33

NOTA: FGFR+DX, grupo de familiares de probandos com algum transtorno do espectro obsessivo; FGFR-Dx, grupo de familiares de probandos sem algum transtorno do espectro obsessivo; FGC-Dx, familiares de probandos do grupo controle sem transtorno de espectro obsessivo; ND, nível descritivo do teste.

Os transtornos restantes pesquisados nos familiares dos grupos classificados quanto à presença de um transtorno do espectro no probando também não diferiram entre os grupos. Estão representados na Tabela B10.

TABELA B10 – OUTROS TRANSTORNOS EM FAMILIARES CASOS E CONTROLES CLASSIFICADOS QUANTO À PRESENÇA DE ALGUM TRANSTORNO DO ESPECTRO NO PROBANDO

	FGFR+DX (N=44)	FGFR-DX (N=207)	FGC-Dx (N=130)	ND (P)
TRANSTORNO DE CONDUTA#	0	2/51 (3,9%)	0/38	0,33
T OPOSIÇÃO DESAFIANTE#	2/12 (16,6%)a	1/51 (1,9%)	0 b	ab0,054
T P ANTI-SOCIAL*	2/32(6,2%)	1/156 (0,6%)	2/92 (2 %)	0,072
T LINGUAGEM#	1/12 (8,3%)	2/51 (3,9%)	2/38 (5,2%)	0,81
TARTAMUDEZ#	1/12(8,3%)	2/51(3,9%)	0	0,23
AUTISMO#	0	0	0	-
ESQUIZOFRENIA	1 (2,2%)	1 (0,5%)	0	1,00

NOTA: FGFR+DX, grupo de familiares de probandos com algum transtorno do espectro obsessivo; FGFR-Dx, grupo de familiares de probandos sem algum transtorno do espectro obsessivo; FGC-Dx, familiares de probandos do grupo controle sem transtorno de espectro obsessivo; ND, nível descritivo do teste.

Anexo C

Vinhetas Clínicas

Exemplos de casos avaliados no estudo. Os relatos e diagnósticos correspondentes se limitam aos transtornos do espectro obsessivo-compulsivo.

16/02 (pai da família 16)

Homem, 35 anos, casado, pai de família, cursou o segundo grau (incompleto).

Refere que quando está no bar bebendo com algum colega, tem a idéia de que pode jogar café na cara da outra pessoa (mas não joga nem teria motivos pra jogar, preservando a crítica sobre esse pensamento e considerando-o absurdo). Além disso, imagina desastres acontecendo com seus filhos, o que lhe causa mal-estar. Sacode a cabeça pra afastar esse mau pensamento. Às vezes o pensamento volta, às vezes não. Refere que isto começou aos 26 anos quando casou e passou a ter responsabilidades. Tem receio de utilizar banheiros públicos, evita tocar na descarga. Em casa não apresenta esse comportamento. Refere ser muito religioso e quando tem pensamentos sexuais com a cunhada se sente muito culpado e jejua pra afastar o mau pensamento. Guarda roupas velhas, papéis, jornais, antiguidades. Gosta das coisas muito organizadas, no lugar certo. A desorganização o incomoda. Às vezes se sente intruso por se meter na vida dos outros dando palpites sobre organização. Nenhuma destas coisas atrapalha sua vida nem toma tempo.

YBOCS: 8: Pensamentos: menos de 1 hora por dia, leve interferência, angústia muito incômoda, tenta resistir o tempo todo, geralmente capaz de parar ou desviar as obsessões.

Comportamentos: menos de 1 hora por dia, sem interferência, levemente ansioso, tenta resistir o tempo todo, impulso de realizar o comportamento, mas geralmente consegue exercer controle.

Diagnóstico: TOC subclínico provável

34/05 (irmão do probando da família 34)

Mulher de 24 anos, residente em São Paulo, recepcionista, desempregada, evangélica, casada, dois filhos. Coursou até o ginásio, sem completá-lo.

Desde a infância (desde os sete anos) sofre por causa do nariz, que fala que é um nariz de bruxa. Conta que as crianças da escola a chamavam de bruxa, assim como os irmãos. A partir de então passou a ter horror ao seu nariz, ao cabelo, que acha horroroso e também aos pés (fala que são pés de homem). Sofre com isso. Não pode passar por um espelho que vai olhar o nariz. Chega a evitar passar por perto de espelhos para não se ver. Não utiliza sandálias para evitar expor os pés. Não acha que suas preocupações sejam exageradas, pois afirma que todos concordam que ela tem nariz de bruxa. Além disso, desde os 21 anos tem mania de contar as telhas do teto. Diz que é por curiosidade. Um terceiro sintoma desde os 20 anos é uma obsessão que ela não quis contar DE JEITO NENHUM, pois tem vergonha. YBOCS=15 (sintomas

tomam de 1 a 3 horas por dia, interferem na vida cotidiana. Faz algum esforço para resistir, sente muita angústia em relação ao pensamento que não quer contar).

Diagnósticos: TOC provável e Transtorno dismórfico corporal.

40/01 (probando da família 40)

Mulher de 18 anos, casada, sem filhos, branca, residente em São Paulo, católica, não tem profissão, desempregada. Cursou até a 7ª série.

Tem comportamento supersticioso: não fala sobre pessoas mortas porque o morto pode atormentá-la, desde os 15 anos. Quando passa na frente de um cemitério, tem que lavar a roupa na hora. Se não dá pra lavar na hora, a roupa nem entra em casa, fica lá fora (este sintoma apresenta desde os 14 anos). Ela acha que é crendice, não acha exagerado. Recebeu diagnóstico de febre reumática aos 11 anos de idade.

YBOCS: o comportamento dura menos de uma hora/dia; sem interferência na vida cotidiana, angústia leve, não resiste (resistência zero), se tivesse que se controlar acha que teria dificuldade (controle leve). Total: 7

Diagnóstico: sintoma obsessivo-compulsivo.

01/04 (irmão de probando da família 4)

Rapaz de 17 anos, solteiro, estudante, cursando o colegial, católico, residente em São Paulo. Desde os sete anos de idade tem vários sintomas que descreve a seguir. Desde os 6/7 anos lava muito as mãos; desde os 7/8 anos escova muito os dentes, demora mais tempo que os outros para escovar. A mãe acha o tempo gasto exagerado, ele não. Os banhos duram 25 minutos, apresentam uma ordem fixa e lava duas vezes cada parte do corpo. Desde os 12 anos refere nojo de suor, o que o faz tomar vários banhos por dia. Desde os 8 anos tem medo de qualquer doença. Vai muito a médicos pra verificar se os sintomas que tem são doença e mesmo que o médico diga que não é nada continua preocupado. Desde os 12 anos sente medo de que algo aconteça com os pais. Reza muito pra que não aconteça nada. Este é o único sintoma que reconhece como exagerado.

YBOCS: as obsessões duram mais de 3h/dia (3), sem interferência na vida cotidiana, angústia leve (3), não resiste as obsessões (resistência 0), controle 2- subtotal de obsessões=7. As compulsões duram menos de 1h/dia, causam leve interferência na vida, angústia moderada, tenta resistir mas faz todos os comportamentos-subtotal=9. Total 16.

Diagnóstico: Transtorno obsessivo-compulsivo.

33/04 (irmã do probando da família 34)

Mulher de 19 anos, branca, solteira, católica, residente em São Paulo, trabalha como auxiliar de enfermagem, cursou o colegial completo.

Desde os sete anos refere ter uma preocupação com simetria e exatidão (organizar e guardar coisas no lugar certo). Desde os 16 anos preocupação com fazer a coisa certa. Imagem intrusiva de tarefas que acha que não consegue cumprir no tempo certo. Sente um cheiro que não sabe de onde. Refaz caminhos por onde passou pra descobrir de onde vem o cheiro. Verifica se o cheiro vem dela mesma mesmo sabendo que não (cheira o corpo várias vezes). Desde os 15 anos refere nojo com secreções do corpo. E preocupação excessiva com lixo. Medo de não dizer exatamente o correto. Reescreve as mesmas palavras várias vezes. Refere preocupação com ficar doente. Mesmo que as coisas estejam limpas, acha que estão sujas, o que a faz limpar de novo. Nasceu de parto normal com utilização de fórceps, acima do peso e com “sopro” no coração.

YBOCS= Total=15. Obsessões tomam 1-3 h/dia, leve interferência, angústia leve, faz algum esforço e geralmente capaz de parar. Compulsões: 1-3 h/dia, leve interferência, ansiedade aumentaria se fosse impedida, faz algum esforço pra resistir e geralmente capaz de exercer controle.

Diagnóstico: TOC subclínico.

58/03 (mãe do probando da família 58)

Mulher de 38 anos, branca, casada, tem três filhas, costureira, cursou o ginásio completo.

Refere preocupação com a barriga. Tinha 25 anos quando teve a primeira filha e a barriga ficou flácida. Piorou quando teve os outros filhos. Não mostra a barriga para ninguém e às vezes deixa de ir à praia por vergonha. Quando vai para a praia, usa camiseta para esconder. Incomoda-se com a pele e tem vontade de fazer plástica. Pensa nisso sempre que vai ao banheiro ou quando se vê no espelho. O entrevistador disse que a paciente é magra e se recusou a mostrar a barriga.

YBOCS: a preocupação dura de uma a três horas por dia, provoca leve interferência, não sente angústia, não faz esforço para evitar esse pensamento e acha que tem controle total sobre os pensamentos total= 7

Diagnóstico: nada (não consideramos o fato relatado um sintoma e sim uma preocupação normal com a aparência).

Anexo D**FAMÍLIA 001** **LEGENDA:**

VERDE: TTC (II.1)

VERMELHO + VERDE = FR+CS + TRANSTORNO DE TIQUES
TRANSITÓRIOS (II.2)

ROSA: TOC (II.3)

BRANCO: NÃO AFETADOS

FAMÍLIA 007 **Legenda:**

CINZA= TDC (I.1)

ROSA = TOC (I.2)

ROSA E VERMELHO: FR+ SINTOMAS OBSESSIVO-COMPULSIVOS (II.2)

Esta família nos faz pensar no caso da FR e os transtornos do espectro apresentarem fatores de susceptibilidade em comum.

FAMÍLIA 009 **Legenda:**

VERDE E VERMELHO:=FR+ SÍNDROME DE TOURETTE (II.3)

Esta família nos faz pensar no caso da ST ser decorrente da FR, já que ninguém mais da família teve algum transtorno do espectro.

FAMÍLIA 019

Legenda:

VERDE: SÍNDROME DE TOURETTE (III.3)

VERDE E VERMELHO = FR+ SÍNDROME DE TOURETTE (II.1) E

FR + TRANSTORNO DE TIQUES CRÔNICOS (III.4).

Esta família nos faz pensar que a FR pode agregar-se em famílias, que a FR talvez possa manifestar-se com a presença de transtornos de tiques e que estes podem ser uma manifestação alternativa de uma suposta infecção estreptocócica.

Anexo E

Obsessive-compulsive spectrum disorders in rheumatic fever with and without Sydenham's chorea.

Hounie AG ¹, Pauls DL ², Mercadante MT ³, Rosario-Campos MC ⁴, Shavitt RG ⁵, De Mathis MA ⁶, Alvarenga PG ⁷, Curi M ⁸, Miguel EC ⁹.

(1) Ana Gabriela Hounie: MD, Psychiatry Department, Medicine School of the University of Sao Paulo (HCFMUSP)

(2) David L. Pauls: Ph.D., Professor of Psychiatry (Genetics) and Director Psychiatric and Neurodevelopmental Genetics Unit, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School

(3) Marcos Tomanik Mercadante, M.D., Ph.D.

(4) Maria Conceição Rosário-Campos, M.D, M.Sc

(5) Roseli Gedanke Shavitt. M.D., Ph.D. HCFMUSP

(6) Maria Alice de Mathis, B.S, HCFMUSP

(7) Pedro Gomes de Alvarenga M.D., HCFMUSP

(8) Mariana Curi, HCFMUSP

(9) Eurípedes Constantino Miguel, M.D., Ph.D. Professor of Psychiatry, Psychiatry Department, Medicine School of the University of Sao Paulo

Acknowledgments

This research was supported by grant FAPESP 98/15013-9 and 99/12205-7. We thank Dr Maria Helena Kiss and Dr Fernando Asbahr. And we specially thank Maria Eugenia De Mathis, Priscila Chacon, Sergio Brotto, André Seixas, Maria Claudia Bravo, Juliana Diniz, Marcos Salem and Fernando Akkerman, the research assistants who helped interviewing the patients.

Conflict of interest: none

Abstract

Background: recent findings suggest that active phase rheumatic fever (RF) patients present higher frequencies of obsessive-compulsive (OCD) and tic disorders (TD).

Objective: to verify if patients with a history of RF (non-active phase) with or without Sydenham's chorea (SC) present higher rates of TD, OCD, and other obsessive-compulsive (OC) spectrum disorders (body dysmorphic disorder-BDD) than controls without RF. **Method:** Fifty-nine consecutive outpatients with RF (28

with and 31 without SC) were assessed with structured interviews and compared to 39 controls. Data were analysed with Fisher and chi-square tests to compare frequencies and Kaplan-Meyer survival analyses to obtain age-corrected rates. **Results:** Patients with RF and SC had higher age-corrected rates for OCD and subclinical OCD (8.65%), TD (11.11%) and BDD (3.7%) than controls (2.56%, 0% and 0%, respectively). The rates of TD were also higher in RF without SC patients than in controls (14% vs 0%). Age-corrected rates for OC spectrum disorders combined were higher both in RF (20.65%) and SC (19.55%) groups than in controls (2.56%). **Conclusions:** RF may increase the risk for some OC spectrum disorders, especially when SC is manifested. OC spectrum disorders may share common underlying pathophysiologic mechanisms or vulnerability factors with RF.

Key words: rheumatic fever, Sydenham's chorea, obsessive-compulsive disorder, tic disorders, body dysmorphic disorder, spectrum disorders.

Introduction

Rheumatic Fever (RF) is an autoimmune disorder that occurs after infection by specific strains of group A β -hemolytic streptococci (Stollerman, 1997). An initially normal immune response leads to the development of antibodies that cross-react with host tissues (Taranta et al, 1989). Specific subgroups of T cells are also activated and infiltrate into various tissues leading to damage of multiple organ systems, including heart valves and joints (Kemeny et al, 1989). Symptoms may also progress to include the central nervous system where they display a distinctive movement disorder known as St. Vitus' dance or Sydenham's chorea (SC) (Marques-Dias, 1987). SC is a sufficient criterion to guarantee a diagnosis of acute RF while arthritis, carditis, evidence of a group A streptococcal infection, among other features, are required to establish an RF diagnosis in the absence of SC (Dajani et al, 1993; Ferrieri, 2002). Several studies report higher frequencies of obsessive-compulsive symptoms and obsessive-compulsive disorder (OCD) (Asbahr et al, 1998; Swedo et al, 1989, 1993) and tics (Cardoso et al, 1997; Kerbeshian et al, 1990; Mercadante et al, 1997; Moore, 1996) in SC patients. There is also evidence of higher frequencies of OCD in patients with RF without SC (Mercadante et al, 2000). Although several psychopathological

manifestations have been described in RF patients over the years (for a comprehensive review, see Dale, 2003; Moore, 1996), they have all been described in acute phase patients.

In addition, those studies did not investigate other obsessive-compulsive (OC) spectrum disorders such as body dysmorphic disorder (BDD) (Hollander, 1993; Phillips et al, 1995). There are no studies verifying the frequencies of OC spectrum disorders neither in active nor non-active phase RF patients.

SC and OC spectrum disorders may share etiological mechanisms. Group A streptococcus infections have been associated to OC spectrum disorders such as obsessions, compulsions, and tics (Murphy et al, 2002; Swedo et al, 1997), BDD (Mathew, 2001), trichotillomania (Mercadante, submitted), eating disorders (Sokol, 2000) and attention/deficit hyperactivity disorder (Waldrep, 2002). Children that develop OCD and tics after a strep infection have been named PANDAS after the eponym Psychiatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders after Streptococcal Infection (Swedo et al, 1997). It has been hypothesized that more than one mechanism (i.e., genetic, immunological) can affect the basal ganglia circuitry leading to the development of SC, OCD, and tic disorders (TD) (Dale, 2003).

In this study we investigated the frequencies of some OC spectrum disorders, more specifically OCD, tic disorders, and BDD in patients with RF with and without SC compared to a control group. Our main objective was to verify if the findings of our previous study (Mercadante et al, 2000), which described higher frequencies of OCD and tic disorders in acute phase RF fever patients, would be replicated in a sample of RF patients that were not undergoing an acute phase of RF. Our hypotheses were that RF patients (with or without SC) would present more OC spectrum disorders than control subjects. We also predicted that RF with SC would present higher rates of OC spectrum disorders than patients with RF without SC.

Method

The ethical committee of the University Hospital of São Paulo Medical School approved this study. Patients studied were probands of a family study on RF (findings not published yet). One hundred and eighteen consecutive probands and their families in the RF group and 156 in the control group were invited to

participate. Fifty-nine non-active phase RF patients (31 without SC and 28 with SC) from the Rheumatic Fever Outpatient Clinic of the Child Institute (children-96.6% of the sample) and the Rheumatic Fever League (adults-subjects over 18 years old-3.4% of the sample) at University of São Paulo Medical School accepted to participate in the study. The control group (N=39) consisted of patients from the Orthopedics' Institute who did not present autoimmune or neurological diseases. Patients under 5 years old, adopted or those with mental retardation, and probands without siblings were excluded. The alleged reasons for refusal were: the probands were in town only for treatment and relatives lived in other states and were not contactable; they could not miss a working or school day; impossibility of bringing the probands to the hospital due to the medical condition (e.g.: bone fractures in the control group). Written consent was obtained from all subjects after a detailed description of the study.

Subjects under 16 years were interviewed by trained research assistants with the Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, Epidemiological Edition (K-SADS) (Orzaschel & Puig, 1987) and those who were 16 years and over were assessed with the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders-patient edition (SCID-IV) (First et al., 1995). Subjects were also assessed with the Yale-Brown Obsessive Compulsive Check-list and Scale (Y-BOCS) (Goodman et al, 1989), while tics were assessed by the Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS) (Leckman et al, 1989). For the diagnosis of tic disorders we used DSM-IV criteria with the adaptations for research discussed by Freeman, Fast e Kent (1995) and First, Frances e Pincus (1995). Briefly, these authors propose that the diagnoses of tic disorders be made even in the absence of interference and in patients with Sydenham's Chorea).

The interviewers were blind to the group to which each proband pertained. Best Estimate diagnoses (Pauls et al, 1995) were assigned by blind psychiatrists (ECM, MCR-C, RGS). Briefly, diagnoses were categorized as definite, probable and possible. Only definite diagnoses were included in the statistical analyses. The interrater reliability of the diagnosis in all probands was excellent for OCD (coefficient=0.91) and for tic disorders (coefficient=0.99).

Statistical Analysis: comparisons of categorical variables among groups were performed using Pearson's chi-square analysis, and Fisher's exact tests when frequencies were small. Comparisons of continuous variables were done with ANOVA and Students' t test (to compare two groups). For variables without a normal distribution Kruskal Wallis e Mann Whitney tests were performed. Age-corrected rates were calculated for OCD, subclinical OCD, tic disorders and BDD by using Kaplan-Meier's survival analysis. The age of onset for the aggregated age-corrected rates of OC spectrum disorders was calculated based on the age of onset reported for the earliest disorder reported by the patient. The age-corrected aggregated rate of OC spectrum disorders excluded transient tic disorder. Statistical comparisons of the age-corrected rates were done by comparing the 95% confidence intervals calculated by the formula (age-corrected rate $\pm$ 1.96xSE).

Results

The total sample comprised 98 individuals: 31 RF patients without SC (RF-SC) (mean age: 14.55 years [sd=5.66, range=6-39]), 28 RF patients with SC (RF+SC) (mean age: 14.14 years [sd=3.15, range= 6-20]) and 39 controls (mean age: 11.51 years [sd=3.28, range=6-17]). Given the significant difference between the mean ages ($p = .005$) of RF patients and controls, the rates of OCD, subclinical OCD (SOCD), TD (including Tourette syndrome and chronic tic disorder-CTD), transient tic disorder, and BDD were age-corrected. There were no significant differences between the groups regarding gender, socioeconomic class, marital status, and religion (Table 1).

table 1 about here

The age-corrected rates for OCD plus SOCD in patients with SC (8.65%; 95%CI: 8.54 – 8.76) were significantly higher than in controls (2.56%; 95%CI: 2.51 – 2.60). Similarly, the rates for OCD were slightly higher in RF+SC (3.85%; 95%CI: 3.7 - 3.9) than in controls (table 2). BDD was more frequent in the RF-SC group than in the RF+SC group and also higher in the Total RF group than in controls (table 3).

tables 2 and 3 about here

Tic disorders were not found in the control group. The age-corrected rate for TS (7.17%; 95%CI: 7.10 – 7.23) and CTD (6.26%; 95%CI: 6.17 – 6.34) were higher among the Total RF group than controls (0%). The risk for transient tic disorder was higher in the RF+SC group (19.62%; 95%CI: 19.47 – 19.77) than in the RF-SC group (3.33%; 95%CI: 3.26 – 3.36). The age-corrected rate for TD (TS plus CTD) was higher in the RF-SC group (14.39%; 95%CI: 14.23 – 14.55) than in RF+SC group (11.1%; 95%CI: 11.0 – 11.2) (Table 4). It is important to mention that the risk for TS+CTD in males (11.6%; 95%CI: 11.5 - 11.8) was higher than in females (7.2%; 95%CI: 7.16-7.31), although there were three subjects with tics in each group. The age-corrected rate for TS was almost the same in males (4.85%; 95%CI: 4.78 - - 4.91) and females (4.66%; 95%CI: 4.59 – 4.72). (Table 4)

table 4 about here

The age-corrected rates for all OC spectrum disorders combined are shown in Table 5. The age-corrected rate for OC spectrum disorders considered as a single entity was slightly higher in RF+SC patients than RF-SC patients. Of note, the age-corrected rate for OC spectrum disorders was 8 times higher in the Total RF group (20.89%) than in controls (2.56%).

Table 5 about here

Relation between the age of onset of rheumatic fever and the psychiatric symptoms

Fifteen patients (25.4%) in the Total RF group (N=59) received a diagnosis (OCD, SOCD, BDD or a tic disorder). In 80% of the cases (n=12) symptoms started at the same age or after the first RF episode while in the remaining three patients (20%) symptoms started before the onset of RF. Among patients with SC, 9 had their symptoms onset at the same age or after the RF (90%) while only one (10%) had the onset of the psychiatric symptoms before the onset of the RF. Among the probands with RF without SC, two (40%) started the psychiatric symptoms before and three (60%) after the onset of the RF episode. Five (of the six) cases with transient tics belonged to the RF+SC group and they all started during or after the SC episode.

Discussion

We investigated the frequencies of some OC spectrum disorders, more specifically OCD, tic disorders, and BDD, in patients with non-acute phase RF patients (with or without SC), compared to a control group. As hypothesized, RF+SC patients reported higher frequencies of OCD and SOCD when compared to controls. Similarly, Total RF group (with or without SC) presented higher frequencies of TD when compared to controls. Therefore, we replicated in non-active phase RF patients the findings of previous studies with active phase patients (Asbahr et al, 1998; Mercadante et al, 2000; Swedo et al, 1998, 1993). In addition, our findings suggest that BDD may also be higher in RF patients. Considered as a single entity (Hudson et al, 2003), OC spectrum disorders (OCD, TD, BDD) were 8 times more frequent in RF patients than in controls.

Regarding OCD, the findings that the age-corrected rates were higher in RF+SC patients when compared to controls are in accordance with previous studies (Asbahr et al, 1998; Mercadante et al, 2000; Swedo et al, 1989). Nevertheless, our rates might be underestimated considering that in our sample, psychiatric symptoms that had remitted after the acute episode could have not been recalled by our patients (memory bias). In fact, some of our patients had also participated in the sample studied by Asbahr et al (1997), and reviewing their medical records we confirmed that during the acute phase some patients had presented obsessive-compulsive symptoms that were not reported in our interview, done three to five years later (Hounie & Asbahr, unpublished data).

This study also confirms previous reports of higher prevalence of tic disorders in RF patients (Mercadante et al, 2000; Swedo et al, 1989, 1993). The most impressive result was that the age-corrected rate for TD (TS + CTD) was 13-fold higher in the RF group independent of the presence of SC. Furthermore, the rate of tic disorders was higher in the RF-SC group compared to RF+SC group. In contrast, the RF+SC patients more frequently reported transient tic disorder. Considering that all patients with transient tics had their symptoms occurring simultaneously with SC, these results reinforce the idea that some tics may be part of the SC symptomatic expression (Cardoso et al, 1997; Mercadante et al, 1997; Moore, 1996). On the other

hand TD such as TS and CTD, more frequent in RF-SC, could represent alternative central nervous system manifestations of RF.

The age-corrected rates for tic disorders were higher in males than females, what is in accordance to what has been described for tics in the general population (Kurlan et al, 2002). However, the age-corrected rate for TS was similar for males and females, what suggests that RF might increase the risk for TS in females, as TS is known to be three to five times more frequent in males (Pauls et al, 1991; Santangelo et al, 1994, 1996).

Including BDD in the OC spectrum, the age-corrected rate for the OC spectrum disorders combined was also greater in RF patients than in controls. BDD has long been speculated to belong to the OC spectrum (Hollander et al, 1993; Philips et al, 1995). There has been one family study (Bienvenu et al, 2000) reporting an association between BDD and OCD. Considering the reports that at least some types of OCD are genetically linked to tic disorders (Pauls et al, 1986, 1995) it is possible to speculate that all the OC spectrum disorders discussed in this article be alternative or concomitant central nervous system manifestations of RF sharing some pathophysiological mechanisms.

As we studied patients in non-acute phase of RF, the abnormal immune process associated to the acute phase of RF cannot explain the persistent expression of the OC spectrum disorders in these patients. A plausible possibility is that these spectrum disorders share a common genetic vulnerability, a hypothesis that could be tested by familiar studies in order to clarify if they aggregate in relatives of RF patients. Thus, RF patients bearing susceptibility for “idiopathic” spectrum disorders could have them be triggered by the RF episode, whereas patients without this putative genetic susceptibility would not.

Finally, a preliminary study suggests that there are increased rates of RF in relatives of children with PANDAS (Swedo, 2002) raising the possibility that some cases of PANDAS may be part of the RF spectrum of manifestations. If true, the findings of this study may represent additional evidence for an association between streptococcal infections and OC spectrum disorders.

Limitations of the Study

Limitations of this study include its small sample size. In addition, patients were selected from a tertiary hospital, which receives more severe cases. Therefore, this study must be considered preliminary and its results should be replicated in larger samples before generalizations are made.

We used the group matching method for the selection of patients (Faraone et al, 1999) what may justify the fact that the mean age of RF and control probands was different. The survival analysis partially eliminates this problem as “corrects” or adjusts the age of onset of symptoms, but may be misleading if the age of onset is too late, as occurred in BDD, generating higher risks.

Clinical Implications and Conclusion

This is the first report of OCD, tic disorders, and BDD in patients with non-acute rheumatic fever. If confirmed, clinicians should be aware to investigate and recognize psychiatric symptoms in RF patients, allowing early diagnosis and treatment when necessary. Further neuroimmunological and genetic studies should be performed to elucidate the mechanisms through which RF confers a higher risk for OC spectrum disorders in these patients. These studies may open new opportunities for the treatment of these disorders and the knowledge of their relationship with streptococcal infections.

References

- Asbahr F, Negrão AB, Gentil V, Zanetta DMT, da Paz JA, Marques-Dias MJ, Kiss MH (1998), Obsessive-compulsive and related symptoms in children and adolescents with rheumatic fever with and without chorea: a prospective 6-month study. *Am J Psychiatry* 155: 1122-1124
- Bienvenu OJ, Samuels JF, Riddle MA, Hoehn-Saric R, Liang KY, Cullen BAM, Grados MA, Nestadt G (2000), The relationship of Obsessive-compulsive Disorder to Possible Spectrum Disorders: Results from a Family Study. *Biol Psychiatry* 48: 287-293
- Cardoso F, Eduardo C, Silva Ap, Mota CC (1997), Chorea in fifty consecutive patients with rheumatic fever. *Mov Disorders* 12 (5): 701-703
- Dajani AS, Ayoub E, Bierman FZ, et al (1993), Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever: Jones criteria, updated 1992. *Circulation* 87: 302-307
- Dale RC (2003), Autoimmunity and the basal ganglia: new insights into old diseases. *Q J Med* 96:183-191

- Faraone SV, Tsuang MT, Tsuang DW (1999), *Genetics of Mental Disorders: A guide for students, clinicians, and researchers*. New York: The Guilford Press
- Ferrieri P (2002), Proceedings of the Jones Criteria workshop. *Circulation* 106(19): 2521-2523
- First MB, Frances A, Pincus HA (1995), Reply: DSM-IV Criteria for Tourette's. *JAACAP* 34: 402
- Freeman RD, Fast DK, Kent M (1995), DSM-IV Criteria for Tourette's. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 34: 400-401
- Goodman WK, Price LH, Rasmussen AS, Mazure C, Fleischman RL, Hill CL, Heninger GR, Charney DS (1989), The Yale-Brown obsessive compulsive scale: 1. Development use and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 46: 1006-1011
- Hollander E (1993), Introduction. In: *Obsessive-compulsive related disorders*, Hollander E, ed. Washington, DC: American Psychiatric Press, pp.1-16.
- Hudson JI, Mangweth B, Pope HG, De Col C, Hausmann A, Gutweniger S, Laird NM, Biebl W, Tsuang MT (2003), Family study of affective spectrum disorder. *Ach Gen Psychiatry* 60: 70-177
- Kemeny E, Grieve T, Marcus R, Sarelli P, Zabriskie JB (1989), Identification of mononuclear cells and T cell subsets in rheumatic valvulitis. *Clinical Immunology and Immunopathology* 52: 225-237
- Kerbeshian J, Burd L, Pettit R (1990), A possible post-streptococcal movement disorder with chorea and tics. *Dev Med Neurol* 32: 642-644
- Kurlan R, Como PG, Miller B, Palumbo D, Deeley C, Andresen EM, Eapen S, McDermott MP (2002), The behavioral spectrum of tic disorders: A community-based study. *Neurology* 59 :414-420
- Leckman JF, Riddle MA, Hardin MT (1989), The Yale Global Tic Severity Scale: Initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 28: 566-573
- Marques-Dias MJ, Mercadante MT, Tucker D, Lombroso P (1997), Sydenham's chorea. *Psych Clin North Am* 20(4): 809-820
- Mercadante MT, Campos MC, Marques-Dias MJ, Miguel EC, Leckman JF (1997), Vocal tics in Sydenham's chorea patients: preliminary data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36(3): 305-306
- Mercadante MT, Filho GB, Lombroso PJ, Prado L, Campos MCR, Valle R, Marques-Dias MJ, Kiss MH, Leckman JF, Miguel EC (2000), Rheumatic Fever and co-morbid psychiatric disorders. *Am J Psychiatry* 157(12): 2036-2038
- Mathew SJ (2001), PANDAS variant and body dysmorphic disorder. *Am J Psychiatry* 158: 6:963
- Moore DP (1996), Neuropsychiatric Aspects of Sydenham's chorea: A comprehensive review. *J Clin Psychiatry* 57: 407-414
- Murphy ML, Pichiero ME (2002), Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS). *Arch Pediatr Adolesc Med* 156: 356-361
- Orvaschel H, Puig-Antich J: Kiddie-SADS-E: Schedule for affective disorder and schizophrenia for school-age children - epidemiologic (4th version). Ft. Lauderdale, FL: Nova University, Center for Psychological Study, 1987.
- Pauls DL, Leckman JF (1986), The Inheritance of Gilles de la Tourette's syndrome and associated behaviors: Evidence for autosomal dominant transmission. *N. Engl. J. Med* 315 (16): 993-997

Pauls DL, Raymond CL, Stevenson JM, Leckman JF (1991), A Family study of Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Hum Genet* 48: 154-163

Pauls DL, Alsobrook JP, Goodman W, Rasmussen S, Leckman JF (1995), A Family study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 152: 1:76-84

Phillips KA, McElroy SL, Hudson JL, Pope HG (1995), Body Dysmorphic Disorder: An obsessive-compulsive spectrum disorder, a form of affective spectrum disorder, or both? *J Clin Psychiatry* 56 (4): 41-51

Santangelo SL, Pauls DL, Goldstein JM, Faraone SV, Tsuang MT, Leckman JL (1994), Tourette's syndrome: What are the influences of gender and comorbid obsessive-compulsive disorder? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 33(6): 795-804

Santangelo SL, Pauls DL, Lavori PW, Goldstein JM, Faraone SV, Tsuang MT (1996), Assessing the risk for the Tourette spectrum of disorders among first-degree relatives of probands with Tourette syndrome. *Am J Genetics (Neuropsychiatry Genetics)* 67: 107-116

Sokol MS (2000), Infection-triggered anorexia nervosa in children: clinical description of four cases. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 10(2): 133-45

Stollerman GH (1997), Rheumatic fever. *Lancet* 349: 935-942

Swedo SE, Rappoport JL, Cheslow DL, Lenane MC, Cheslow D (1989), High prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with Sydenham's chorea. *Am J Psychiatry* 146(2): 246-249

Swedo SE, Leonard HL, Schapiro MB, Casey BJ, Mannheim GB, Lenane MC, Rettew DC (1993), Sydenham's chorea: Physical and psychological symptoms of St Vitus dance. *Pediatrics* 91(4): 706-713

Swedo SE, Leonard HL, Mittleman BB, Allen AJ, Rapoport JL, Dow SP, Kanter ME, Chapman F, Zabriskie J (1997), Identification of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections by a marker associated with rheumatic fever. *Am J psychiatry* 154(1): 110-112

Swedo SE (2002), Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). *Molecular Psychiatry* 7: S24-S25

Taranta A, Markowitz M (1989), *A febre reumática*. Lancaster, UK: Kluwer Academic Publishers, pp 43

Waldrep DA (2002), Two cases of ADHD Following GABHS Infection: a PANDAS Subgroup? *J Am Child Adolesc Psychiatry* 41: 1273-1274

Table1: Demographics of Case and Control Probands

	RF Probands (%)	Control Probands (%)
Gender	Males: 26 (44.1) Females: 33 (56.9)	Males: 24 (61.5) Females: 15 (38.5)
Male/female ratio	.78	1.6
Marital state	Singles: 54 (91.5)	Singles: 39 (100)
Religion	Catholics: 31(52.5)	Catholics: 24 (61.5)
Socio-economic class (Median)	4 (class “D”)	3 (class “C”)
Mean age of onset of RF	8.58 ± 2.5	--
Mean age of onset of tics	10 ± 2.5	--
Mean age of onset of OCS	12 ± 1.4	6

RF, rheumatic fever; OCS, obsessive-compulsive symptoms

Table 2: Rates for obsessive-compulsive disorders in rheumatic fever patients and controls.

Group	Obsessive-compulsive disorder (OCD)				Subclinical OCD				OCD and subclinical OCD			
	Raw Rate (%)	N	Age-corrected rate (%)	SE	Raw Rate (%)	N	Age-corrected rate (%)	SE	Raw Rate (%)	N	Age-corrected rate (%)	SE
Patients with RF (n=31)		0	0.0	--		0	0.0	--		0	0	--
Patients with SC (n=28)	3.57	1	3.85 a	.04	3.57	1	4.76 c	.05	7.14	2	8.65 e	.06
Total RF group (n=59)	1.69	1	2.0	.02	1.69	1	2.5	.02	3.38	2	4.51	.03
Controls (n=39)	2.56	1	2.56 b	.02	0.0	0	0.0 d		2.56	1	2.56 f	.02

The comparisons **ab**, **cd** and **ef** are significantly different according to the comparisons of their 95% CI.

RF, rheumatic fever; SC, Sydenham's chorea; SE, standard error

Table 3: Rates for body dysmorphic disorder in rheumatic fever patients and controls

Group	Raw rate (%)	N	Corrected rate (%)	SE	95% CI
Patients with RF (n=31)	3.2	1	6.25 a	.06	6.1 - 6.4
Patients with SC (n=28)	3.57	1	3.7 b	.04	3.6 - 3.8
Total RF group (n=59)	3.38	2	4.64 c	.03	4.6 - 4.7
Controls (n=39)		0	0.0 d	-	---

The comparisons **ab**, **ad**, **bd** and **cd** are significantly different according to the comparisons of their 95% CI.

RF, rheumatic fever; SC, Sydenham's chorea; SE, standard error

Table 4: Rates for tic disorders in rheumatic fever patients and controls.

Diagnosis																	
Group		Tourette Syndrome (TS)				Chronic Tic Disorder (CTD)				Transient Tic Disorder (TTT)				TS+CTD			
		Raw Rate (%)	N	Age-corrected rate (%)	SE	Raw Rate (%)	N	Age-corrected rate (%)	SE	Raw Rate (%)	N	Age-corrected rate (%)	SE	Raw Rate (%)	N	Age-corrected rate (%)	SE
Patients with RF (n=31)	6.45	2	7.26	.05	3.2	1	7.14 a	.07	3.2	1	3.33 c	.03	9.67	3	14.39 e	.08	
Patients with SC (n=28)	7.14	2	7.41	.05	3.57	1	3.85 b	.03	17.85	5	19.62 d	.08	10.71	3	11.11 f	.06	
Total group (n=59)	6.77	4	7.17	.03	3.38	2	6.26	.04	10.26	6	11.22	.04	10.16	6	13.43	.06	
Controls (n=39)		0	0.0			0	0.0		0.0	0	0.0			0			

The comparisons **ab**, **cd**, **ef** and **all the comparisons between the Total RF group versus controls** are significantly different according to the comparisons of their 95% CI.

RF, rheumatic fever; SC, Sydenham's chorea; SE, standard error.

Table 5: Rates for Obsessive spectrum disorders combined in rheumatic fever patients and controls.

Group	Raw rate (%)	N	Corrected rate (%)	SE	95% CI
Patients with RF (n=31)	12.9	4	20.65	.09	20.5 – 20.8
Patients with SC (n=28)	17.85	5	19.55	.08	19.3 – 19.7
Total RF group (n=59)	15.25 a	9	20.89 c	.07	20.7 – 21.0
Controls (n=39)	2.56 b	1	2.56 d	.02	2.51 – 2.60

Comparison **ab** is significantly different, $p=0.048$ and

Comparison **cd** is significantly different according to the 95%CI

RF, rheumatic fever; SC, Sydenham's chorea; SE, standard error

*Anexo F***ENTREVISTA INDIRETA DE FAMILIARES
PROJETOS GENETICOS**

CASO ÍNDICE 0	FAMILIAR 0
ADULTO 0	CRIANÇA 0
NOME: _____	
REGISTRO Nº: ____/____	
ENTREVISTADOR: _____	
DATA: ____/____/____	

Folha de dados demográficos

Nome: _____

Naturalidade: _____ (Cidade e Estado)

Procedência : _____ Idade: _____ Sexo: _____

Profissão : _____

Religião: () católico
() protestante
() evangélico
() espírita
() ateu
() sem religião
() outros

Ocupação Atual: () trabalhando
() desempregado
() aposentado/afastado
() do Lar
() estudante
() outros: _____

Etnia : () branca
() negra
() amarela
() parda/mulata
() outros: _____

Estado civil : () casado(a) () solteiro(a) () separado(a) () viúvo(a) () divorciado(a)

☐ outros : _____

Escolaridade : () analfabeto
Primário (1-4) () completo () incompleto
Ginasial (5-8) () completo () incompleto
Colegial (1-3) () completo () incompleto
Graduação () completo () incompleto
() Pós-graduação

Se for casado(a) , você é parente do seu marido(esposa) ? ☐ SIM ☐ NÃO

Seus pais são parentes ? ☐ SIM ☐ NÃO

Caso afirmativo : grau de parentesco _____

Existem gêmeos na família ? ☐ SIM ☐ NÃO

Idênticos: ☐ SIM ☐ NÃO

Quem São? _____

Familiares de primeiro grau

Nome : _____ Parentesco : _____

[illegible]

Você tem ou teve febre reumática? ☐ SIM ☐ NÃO

- ☐ Cardite ☐ Eritema marginado
☐ Artrite ☐ Nódulos subcutâneos
☐ Coréia de Sydenham

Laboratório

- ☐ ASLO ↑ maior valor _____
☐ Cultura orofaríngea + para estreptococo β hemolítico do grupo A
☐ Anti DNA

Mais alguém da família recebeu diagnóstico de Febre Reumática?

- ☐ SIM ☐ NÃO

Nome : _____ Parentesco: _____

_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

Idade do diagnóstico de Febre Reumática: _____

Screening

MÓDULO SCID SCREENING (OPCIONAL)

Agora eu gostaria de fazer mais algumas perguntas específicas sobre problemas que você pode ter tido. Voltamos a falar sobre isso mais tarde.

RESPONDER À RESPOSTAS POSITIVAS COM: Nós falaremos sobre isso mais tarde.

1. Já houve algum momento na sua vida em que você bebia cinco ou mais copos de cerveja, vinho ou doses de outras bebidas em apenas uma ocasião?

1	2	3
CIRCULAR "NÃO" EM E. 1	CIRCULAR "SIM" EM E. 1	

P1

2. Alguma vez você já usou drogas?

1	2	3
CIRCULAR "NÃO" EM E. 10	CIRCULAR "SIM" EM E. 10	

P2

3. Alguma vez você já ficou viciado(a) em um medicamento prescrito ou usou muito mais do que você deveria usar?

1	2	3
CIRCULAR "NÃO" EM E. 10	CIRCULAR "SIM" EM E. 10	

P3

4. Alguma vez você já teve um ataque de pânico, quando de repente se sentiu assustado(a) ou ansioso(a) ou de repente desenvolveu vários sintomas físicos?

1	2	3
CIRCULAR "NÃO" EM F. 1	CIRCULAR "SIM" EM F. 1	

P4

5. Alguma vez você já sentiu medo de sair de casa sozinho(a), ficar no meio de multidões, ficar em uma fila, ou viajar de ônibus ou de trem?

1	2	3
CIRCULAR "NÃO" EM F. 7	CIRCULAR "SIM" EM F. 7	

P5

6. Há alguma coisa que você teve medo de fazer ou se sentiu desconfortável fazendo na frente de outras pessoas, como falar, comer ou escrever?

1	2	3
CIRCULAR "NÃO" EM F. 11	CIRCULAR "SIM" EM F. 11	

P6

7. Existe alguma outra coisa da qual você tem tido medo especial, como voar, ver sangue, tomar uma injeção, alturas, lugares fechados, ou certos tipos de animais ou insetos?

1	2	3
CIRCULAR "NÃO" EM F. 16	CIRCULAR "SIM" EM F. 16	

P7

1=ausente ou falso

2=subliminar

3=limiar ou verdadeiro

Screening

8. Alguma vez você já se sentiu incomodado(a) por pensamentos que não faziam o menor sentido e que continuavam vindo a sua mente mesmo quando você tentava não tê-los?

1	2	3
CIRCULAR "NÃO" EM F. 20	CIRCULAR "SIM" EM F. 20	

P8

9. Já existiu alguma coisa que você tinha que fazer várias e várias vezes e que não conseguia evitar, como lavar suas mãos uma vez depois da outra, contar até certo número, ou verificar alguma coisa várias vezes para ter certeza de que fez certo?

1	2	3
CIRCULAR "NÃO" EM F. 21	CIRCULAR "SIM" EM F. 21	

P9

10. Nos últimos seis meses, você tem estado particularmente nervoso(a) ou ansioso(a)?

1	2	3
CIRCULAR "NÃO" EM F. 31	CIRCULAR "SIM" EM F. 31	

P10

11. Já houve alguma vez em que você pesava muito menos do que as outras pessoas achavam que você deveria pesar?

1	2	3
CIRCULAR "NÃO" EM H. 1	CIRCULAR "SIM" EM H. 1	

P11

12. Você costumava ter momentos em que sua forma de comer estava fora de controle?

1	2	3
CIRCULAR "NÃO" EM H. 4	CIRCULAR "SIM" EM H. 4	

P12

ENTREVISTA INDIRETA DE FAMILIAR

Grau de parentesco _____

Em que trabalha? _____

Que tipo de pessoa é? _____

Se falecido: causa da morte _____

Idade da morte _____

A pessoa tem ou teve tiques motores? (dar exemplos) Sim não

Caso sim, descreva idade de início, tipo de tiques, gravidade etc.

Tem ou teve tiques vocais? (dar exemplos) SIM NÃO

Caso sim, descreva idade de início, tipo de tiques, gravidade etc

Se SIM para tiques motores e vocais, a pessoa recebeu diagnóstico de Síndrome de Tourette? SIM NÃO

Quando _____

Por quem? _____

A pessoa tem o hábito de puxar os cabelos? SIM NÃO

(perguntar se puxou os cabelos a ponto de causar clareiras, caso afirmativo, anotar os locais, idade etc)

A pessoa tem ou teve comportamentos OC? SIM NÃO

- a) Obsessões com conteúdo de agressão (medo de se ferir, de ferir outros, de ser responsável por algo terrível que aconteça)
- b) Obsessões com conteúdo de contaminação (preocupação ou nojo com excrementos do corpo, com sujeira ou micróbios, com ficar doente ou contaminado)
- c) Obsessões com conteúdo sexual (pensamentos ou impulsos sexuais perversos ou proibidos com crianças, parentes ou homossexuais)
- d) Colecionamento (guardar objetos inúteis)

- e) Obsessões com conteúdo religioso (preocupação com sacrilégios ou blasfêmias, como e certo e errado, moralidade)
- f) Obsessões com conteúdo de simetria e exatidão (com ou sem pensamento mágico)
- g) Obsessões somáticas (preocupação com doença ou enfermidade, com partes do corpo, com aparência física)
- h) Compulsões de limpeza e lavagem (lavagem excessiva das mãos, banhos, higiene pessoal em excesso)
- i) Compulsões de verificação (fechaduras, fogão. Verificar se não se feriu ou feriu outros, se não cometeu erros).
- j) Compulsões de repetição (reler ou reescrever várias vezes. Repetir atividades rotineiras como entrar e sair de casa, levantar-se da cadeira, vestir roupas)
- k) Compulsões de contagem (contar telhas, tijolos, riscas do chão)
- l) Ordenação (livros na estante)
- m) Colecionamento
- n) Rituais mentais
- o) Outras (necessidade de tocar, comportamentos supersticiosos)

Caso afirmativo, descrever os prováveis pensamentos e compulsões obsessivas.

Caso afirmativo, foi diagnosticado TOC? SIM NÃO

Quando? _____

Por quem? _____

A pessoa tem ou teve problemas de atenção? SIM NÃO
(habilidade de se concentrar, manter foco em uma tarefa)

Problemas de hiperatividade? SIM NÃO
(descrever idade de início e características)

Problemas na escola? SIM NÃO
(acadêmicos, de comportamento. Idade)

Teve algum período em que estivesse deprimida, triste, desanimada durante duas semanas seguidas?
SIM NÃO

Teve algum período em que estivesse, durante pelo menos dois dias, muito agitado, eufórico?
SIM NÃO

Tem ou teve períodos em que a forma de comprar esteve fora de controle? SIM NÃO

Tem ou teve experiências fora do comum como ouvir vozes ou ter crenças que outras pessoas não tinham? SIM NÃO

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS *

*De acordo com:

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. **Estrutura e apresentação de dissertações e teses.** Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha. São Paulo, Serviço de Biblioteca e Documentação, 1996.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com LIST OF JOURNALS INDEXED IN INDEX MEDICUS.

- ALBERTINI, R.; PHILLIPS, K.A. Thirty-three cases of body dysmorphic disorder in children and adolescents. **J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry**, v. 38, n.4, p.453-9, 1999.
- ALMEIDA FILHO, N.; MARI, J.J.; COUTINHO, E.; FRANÇA, J.F.; FERNANDES, J.G.; ANDREOLI, S.B.; BUSNELLO, E. d'A. Estudo multicêntrico de morbidade psiquiátrica em áreas urbanas brasileiras (Brasília, Porto Alegre e São Paulo). **Revista da ABP-APAL**, v.14, p.93-104, 1992.
- ALSOBROOK II, J.P.; LECKMAN, J.F.; GOODMAN, W.K.; RASMUSSEN, S.A.; PAULS, D.L. Segregation analysis of obsessive-compulsive disorder using symptom-based factor scores. **Am. J. Med. Genet.**, v.88, p.669-75, 1999.
- ALSOBROOK II, J.P.; PAULS, D. The genetics of Tourette syndrome. **Neurol. Clin. North America**, v. 15, n. 2, p.381-93, 1997.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. 4. ed.. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1994.
- ANTHONY, J.C.; EATON, W.W.; HENDERSON, A.S. Looking to the future in psychiatry epidemiology. **Epidemiologic Reviews**, v. 17, p. 240-2, 1995.
- APTER, A.; PAULS, D.L.; BLEICH, A.; ZOHAR, A.H; KRON, S.; RATZONI, G.; DYCIAN, A.; KOTLER, M.; WEIZMAN, A.; COHEN, D.J. A population-based epidemiological study of Tourette syndrome among adolescents in Israel. **Adv. Neurol.**, V.58, P.61-5, 1992
- ARON AM, FREEMAN JM, CARTER S. The natural history of Sydenham's chorea: Review of literature and long-term evaluation with emphasis on cardiac sequelae. **Am J Med** 38:83-95, 1965.
- ASBAHR, F.R.; NEGRÃO, A.B.; GENTIL, V.; ZANETTA, D.M.T.; DA PAZ, J.A.; MARQUES-DIAS, M.J.; KISS, M.H. Obsessive-compulsive and related symptoms in children and adolescents with rheumatic fever with and without chorea: a prospective 6-month study. **Am. J. Psychiatry**, v.155, n.8, p.1122-24, 1998.
- AYOUB, E.M.; BARRET, D.J.; MACLAREN, N.K.; KRISCHER, J.P. Association of class II human histocompatibility leukocyte antigens with rheumatic fever. **J. Clin. Invest.**, v.77, p.2019-26, 1986.

- BELLODI, L.; SCIUTO, G.; DIAFERIA, G.; RONCHI, P.; SMERALDI, E. Psychiatric disorders in the families of patients with obsessive-compulsive disorder. **Psychiatry Res.**, v. 42, p.111-20, 1992.
- BIENVENU, O.J.; SAMUELS, J.F.; RIDDLE, M.A.; HOEHN-SARIC, R.; LIANG, K.Y.; CULLEN, B.A.M.; GRADOS, M.A.; NESTADT, G. The relationship of obsessive-compulsive disorder to possible spectrum disorders: results from a family study. **Biol. Psychiatry**, v. 48, p.287-93, 2000.
- BRAWMAN-MINTZER, O.; LYDIARD, R.B.; PHILLIPS, K.A.; MORTON, A.; CZEPOWICZ, V.; EMMANUEL, N.; VILLAREAL, G.; JOHNSON, M.; BALLENGER, J.C. Body dysmorphic disorder in patients with anxiety disorders and major depression: a comorbidity study. **Am. J. Psychiatry**, v.152, p.1665-7, 1995.
- BRITO, M.J.; AFONSO, I.; FLORES, S.; MACEDO, A.J.; TRINDADE, L.; ALMEIDA, T.; CRUZ, A.; COSTA, G.C. A resurgence of rheumatic fever. New cases or old attitudes? **Acta Med Port**, v.9, n.10, p. 401-5, 1996.
- BLACK, D.W.; NOYES, J.R.R.; GOLDSTEIN, R.B.; BLUM, N. A family study of obsessive-compulsive disorders. **Arch. Gen. Psychiatry**, v.49, p. 362-68, 1992.
- CAREY, G. & GOTTESMAN, II. Twin and family studies of anxiety, phobic and obsessive disorders. In: Klien, D.F.; Rabkin, J. eds. **Anxiety: New research and changing concepts**. New York, Raven Press, 1981. p. 117-36.
- CARDOSO, F.; EDUARDO, C.; SILVA, A.P.; MOTA, C.C.C. Chorea in fifty consecutive patients with rheumatic fever. **Mov. Disorders**, v.12, n.5, 701-3, 1997.
- CASH, T.F.; WINSTEAD, B.A.; JANDA, L.H. The great American shape-up: body image survey report. **Psychol. Today**, v. 20, p.30-7, 1986.
- CAVALINI, M.C.; MACCIARDI, F.; PASQUALE, L.; BELLODI, L.; SMERALDI, E. Complex segregation analysis of obsessive compulsive and spectrum related disorders. **Psychiatric Genetic**, v.5, n.1, p.31, 1995.
- CHEADLE, W. N. Harveian lectures on the various manifestations of the rheumatic state as exemplified in childhood and adult life. **Lancet**, v.1, p.821-7, 1889.
- CHRISTENSON, G.A.; MACKENZIE, T.B.; MITCHEL, J.E. Characteristics of 60 adult chronic hair pullers. **Am. J. Psychiatry**, v. 149, p. 284-5, 1991.
- CHRISTENSON, G.A.; MACKENZIE, T.B.; REEVE, E.A. Familial trichotillomania. **Am. J. Psychiatry**, v.149, n.2, p.283, 1992.
- CHRISTENSON, G.A. Tricotilomania: from prevalence to comorbidity. **Psychiatric Times**, v.12, p. 44-8, 1995.

- DAJANI, A.S.; AYOUB, E.; BIERMAN, F.Z.; BISNO, A.L.; DENY, F.W.; DURACK, D.T.; FERRIERI, P.; FREED, M.; GERBER, M.; KAPLAN, E.L.; KARCHMER, A.W.; MARKOWITZ, M.; RAHIMTOOLA, S.; SHULMAN, S.T.; STOLLERMAN, G.; TAKAHASHI, M.; TARANTA, A.; TAUBERT, K.A.; WILSON, W. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever: Jones criteria, updated 1992. **Circulation**, v. 87, p.302-7, 1993.
- DELGADO, R.A.; MANNINO, F.V. Some observations on trichotillomania in children. **J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry**, v.8, p.229-46, 1960.
- DENBOW, C.E.; BARTON, E.N.; SMIKLE, M.F. The prophylaxis of acute rheumatic fever in a pair of monozygotic twins. The public health implications. **West Indian Med. J.**, v.48, p.242-3, 1999.
- DICARLO, F.J.; ANDERSON, D.W.; VIRMANI, R.; BURNS, W.; MACHER, A.M.; ROTIGUEZ, J.; PETITTO, S. Rheumatic heart disease in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. **Hum. Pathol.** v. 20, n.9, p.917-20, 1989.
- DIEFENBACH, G.J., MOUTON-ODUM, S., STANLEY, M. A. Affective correlates of trichotillomania. **Behav. Res. Ther.**, v.40, n.11, p.1305-15, 2002.
- DINIZ, J.; ALVARENGA, P.G.; HOUNIE AG, MIGUEL, E.C. O marcador D8/17: implicações para a neuropsiquiatria. **Arq. Neuropsiquiatria**, v.58, n.2, p.366-70, 2000.
- DISCIASCIO, G.; TARANTA, A. Rheumatic fever in children. **American Heart Journal**, v.99, n.5, p. 635-58, 1980.
- DONADI, E.A.; SMITH, A.G.; LOUZADA-JÚNIOR, P.; VOLTARELLI, J.C.; NEPOM, G.T. HLA class I and class II profiles of patients presenting with Sydenham's chorea. **J. Neurol.** v.247, p.122-8, 2000.
- DU TOIT, P.L.; VAN KRADENBURG, J.; NIEHAUS, D.; STEIN, D.J. Comparison of obsessive-compulsive disorder patients with and without comorbid putative obsessive-compulsive spectrum disorders using a structured clinical interview. **Compr. Psychiatry**, v.42, n.4, p.291-300, 2001.
- EAPEN, V.; PAULS, D.L.; ROBERTSON, M.M. Evidence for autosomal dominant transmission in Tourette's syndrome. United Kingdom Cohort Study. **Br. J. Psychiatry**, v.162, p.593-6, 1993.
- FAÉ, K.C.; OSHIRO, S.E.; GUILHERME, L.; KALIL, J. Doença reumática cardíaca: linfócitos T CD4+ , principais mediadores das lesões cardíacas. **Revista Bras. Relatou.**, v.42, n.4, p.241-6, 2002.

- FARAONE, S.V.; TSUANG, M.T. Methods in psychiatric genetics. In TSUANG, M.T.; TOHEN, M.; ZAHNER, G.E.P (eds). **Textbook in Psychiatric Epidemiology**. New York, Wiley-Liss, 1995, p. 81-134.
- FARAONE, S.V., TSUANG, M.T., TSUANG, D.W. eds. **Genetics of mental disorders: a guide for students, clinicians, and researchers**. New York, The Guilford Press, 1999. 272p.
- FARAVELLI, C.; SALVATORY, S.; GALASSI, F.; DREI, C.; CABRAS, P. Epidemiology of somatoform disorders: a community survey in Florence. **Soc. Psychiatr. Epidemiol.**, v.32, p.24-9, 1997.
- FIRST, M.B.; SPITZER, L.; GIBBON, M.; WILLIAMS, J.B.W. Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders-patient edition (SCID-I/P, Version 2.0). **Biometric Research Department**, New York, NY, New York State Psychiatric Institute, 1995.
- FIRST, M.B.; FRANCES, A.; PINCUS, H.A. Reply: DSM-IV criteria for Tourette's. **J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry**, v.34, p.402, 1995.
- FREEMAN, J.M.; ARON, A.M.; COLLARD, J.E.; MACKAY, M.C. The emotional correlates of Sydenham's chorea. **Pediatrics**, v.35, p.42-9, 1965.
- FREEMAN, R.D.; FAST, D.K.; KENT, M. DSM-IV criteria for Tourette's. **J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry**, v.34, p.400-1, 1995.
- FYER A, MANNUZZA S, CHAPMAN TF, et al. Familial Transmission of obsessive-compulsive disorder. Abstracts of first Internacional OCD Conference; March 12-13, 1993; Capi, Italy; p. 98.
- GABBAY, V.; O'DOWD, M.A.; WEISS, A.J.; ASNIS, G.M. Body dysmorphic disorder triggered by medical illness? **Am. J. Psychiatry**, v.159, n.3, p.493, 2002.
- GARVEY, M.A.; PERLMUTTER, A.J.; HAMBURGER, S.; LOUGEE, L.; LEONARD, H.L.; WITOWSKI S.J.; ALLEN, M.E.; DUBBERT, B.; SWEDO, S. A pilot study of penicillin prophylaxis for neuropsychiatric exacerbations triggered by streptococcal infections. **Biol. Psychiatry**, v.45, p.1564-71, 1999.
- GEORGESCU, L.; RIKER, C.; GIBOFSKY, A.; BARLAND, P. The co-occurrence of acute rheumatic fever and AIDS. **J. Rheumatol.**, v.24, n.2, p.404-6, 1997.
- GOLDENBER, J.; FERRAZ, M.B.; HILARIO, M.O.; FONSECA, A.S.; BASTOS, W.; SACHETTI, S. Increase in the incidence of Sydenham's chorea in São Paulo, Brazil. **J. Trop. Pediatr.**, v.39, p.192-3, 1993.

- GONZALES, C.H. **Estudo de famílias no transtorno obsessivo-compulsivo**. São Paulo, 2003. p.227 Tese (doutorado) - Escola Paulista de Medicina. Universidade Federal de São Paulo.
- GOODMAN, W.K.; PRICE, L.H.; RASMUSSEN, A.S.; MAZURE, C.; FLEISCHMAN, R.L.; HILL, C.L.; HENINGER, G.R.; CHARNEY, D.S. The Yale-Brown obsessive-compulsive scale: I. development use and reliability. **Arch. Gen. Psychiatry**, v.46, p.1006-11, 1989.
- GRADOS, M.A.; RIDDLE, J.S.; LIANG, K-Y.; HOEHN-SARIC, R.; BIENVENU, O.J.; WALKUP, J.T.; SONG, D.H.; NESTADT, G. The familial phenotype of obsessive-compulsive disorder in relation to tic disorders: the Hopkins OCD family study. **Biol. Psychiatry**, v.50, p.559-65, 2001.
- GUEDEZ, Y.; KOTBY, A.; EL-DEMELLWY, M.; GALAL, A.; THOMSON, G.; ZAHER, S.; KASSEM, S.; KOTB, M. HLA Class II association with rheumatic heart disease are more evident and consistent among clinically homogeneous patients. **Circulation**, v.99, p.2784-90, 1999.
- GREENBERG, B.D.; MURPHY, D.L.; SWEDO, S. Symptom exacerbation of vocal tics and other symptoms with streptococcal pharyngitis in a patient with obsessive-compulsive disorder and tics. **Am. J. Psychiatry**, v.155, p.10, 1998.
- GU, J.; YU, B.; ZHOU, J. HLA-DQA1 genes involved in genetic susceptibility to rheumatic fever and rheumatic heart disease in southern Hans. **Zhonghua Nei Ke Za Zhi**, v.36, n.5, p.308-11, 1997.
- GUILHERME, L.; CUNHA-NETO, E.; COELHO, V.; SNITCOWSKY, R.; POMERANTZEFF, P.M.A.; ASSIS, R.V.; PEDRA, F.; NEUMANN, J.; GOLDBERG, A.; PATARROYO, M.E.; PILEGGI, F.; KALIL, J. Human heart-infiltrating T cell clones from rheumatic heart disease patients recognize both streptococcal and cardiac proteins. **Circulation**, v.92, n.3, p.415-9, 1995.
- GUILHERME, L.; KALIL, J. Rheumatic fever: the T cell response leading to autoimmune aggression in the heart. **Autoimmunity Reviews** 1, p. 261-6, 2002.
- GUILHERME, L.; GOLDBERG, A.C.; RENESTO, G.; NETO, E.C.; SNITCOWSKY, R.; POMERANTZEFF, P.; KALIL, J. A doença reumática do coração. **Ciência Hoje**, v.18, n.103, p.19-21, 1994.
- HEBE BRAND, J.H., KLUG, B., SEUCHER, S.A., WETTKE-SCHAFER, R., DEGET F., CAMPS A., LISCH, S., HEBE BRAND, K., VON GONTARD, A., LEMKUHL, G., POUSTKA, F., SCHIMDT, M., BAUR, M.P., REMSCHIMDT, H. Rates for tic disorders and obsessive compulsive symptomatology in families of children and adolescents with Gilles de la Tourette syndrome. **J Psychiatry**, v.31, p.519-30, 1997.

- HETTEMA, J.M.; NEALE, M.C.; KENDLER, K.S. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. **Am. J. Psychiatry**, v.158, p.1568-78, 2001
- HOLLANDER, E. Introduction. In: HOLLANDER, E., ed. **Obsessive-compulsive related disorders**. Washington, D.C: American Psychiatric Press, p.1-16, 1993.
- HOLLANDER, E.; WONG, C.M. Obsessive-compulsive spectrum disorders. **J. Clin. Psychiatry**, v.56 n.4, p.3-6, 1995.
- HUDSON, J.I.; MANGWEETH, B.; POPE, H.G. JR.; DE COL, C.; HAUSMANN, A.; GUTWENIGER, S.; LAIRD, N.M.; BIEBL, W.; TSUANG, M.T. Family study of affective spectrum disorder. **Arch. Gen. Psychiatry**, v.60, p.170-7, 2003.
- INSEL, T.R.; HOOVER, C.; MURPHY, D.L. Parents of patients with obsessive-compulsive disorder. **Psychological Medicine**, v.13, p.807-11, 1983.
- KALIL, J. & GUILHERME, L. Doença reumática cardíaca: do estreptococo ao coração. **Médicos**, setembro/outubro, p.95-9, 1998.
- KANO, Y.; OHTA, M.; NAGAI, Y.; PAULS, D.; LECKMAN, J. A Family study of Tourette syndrome in Japan. **Am. J. Med. Genetics**, v.105 p.414-21, 2001.
- KANO, Y.; LECKMAN, J.F.; PAULS, D.L. Clinical characteristics of Tourette syndrome probands and relative's risks. **J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry**, v.41, n.10, p.1148-9, 2002.
- KERBESHIAN, J., BURD, L. Familial trichotillomania. **Am J. Psychiatry**, v. 148, p. 684-5, 1991.
- KIDD KK, PRUSOFF BA, COHEN DJ. Familial pattern of Gilles de la Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*; 37(12):1336-9, 1980.
- KING, R A.; SCAHILL, L.; VITULANO, L.A.; SCHWAB-STONE, M.; TERCYAK, K.P. JR.; RIDDLE, A. Childhood trichotillomania: clinical phenomenology, comorbidity, and family genetics. **J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry**, v.34, n.11, p.1451-9, 1995
- KO, S.M. Under-diagnosed psychiatric syndrome I: trichotillomania. **Ann. Cad. Med.**, v.28, n.2, p.279-81, 1999.
- KONDO, K.; KABASAWA, T. Improvement in Gilles de la Tourette syndrome after corticosteroid therapy. **Ann. Neurol.**, v.4, p.387-91, 1978.
- KURLAN, R.; BEHR, J.; MEDVED, L.; COMO, P. Transient tic disorder and the spectrum of Tourette's syndrome. **Arch. Neurol.**, v.45, p.1200-1, 1988.

- KURLAN, R.; COMO, P.G.; MILLER, B.; PALUMBO, D.; DEELEY, C.; ANDRESEN, E.M.; EAPEN, M.A.; MCDERMOTT, M.P. The behavioral spectrum of tic disorders: A community-based study. **Neurology**, v.59, p.414-20, 2002.
- KUSHNER, H.I. **A cursing brain? The histories of Tourette syndrome.** Massachusetts, Harvard University Press, 1999. 303p.
- KUSHNER, H. From Gilles de la Tourette's disease to Tourette syndrome: a history. **CNS Spectrums**, v.4, n.2, p.24-35, 1999.
- LANCEFELD, R. C. Specific relationship of cell composition to biological activity of hemolytic streptococci. **Harvey Lectures (1940-41)**, v.35, p.251, 1941.
- LANDIS, J.; KOCH, G. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics**, v.33, p.159-74, 1977
- LECKMAN, J.F.; SHOLOMSKAS, D.; THOMPSON, W.D.; BELANGER, A.; WEISSMANN, M.M. Best estimate of lifetime psychiatric diagnoses: a methodological study. **Arch. Gen. Psychiatry**, v.39, p.879-83, 1982.
- LECKMAN, J.F.; RIDDLE, M.A.; HARDIN, M.T. The Yale global tic severity scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. **J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry**, v.28, p.566-73, 1989.
- LENANE, M.C.; SWEDO, S.E.; LEONARD, H.; PAULS, D.L.; SCEERY, W.; RAPOPORT, J.L. Psychiatric disorders in first-degree relatives of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. **J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry**, v.29, p.407-12, 1990.
- LENANE, M.C., SWEDO, S.E., RAPOPORT, J.L., LEONARD, H., SCEERY, W., GUROF, J.J. Rates of obsessive compulsive disorder in first degree relatives of patients with trichotillomania: a research note. **J. Child Psychol. Psychiatry**, v.33, n.5, p.925-33, 1992.
- LEONARD, H.L.; LENANE, M.C.; SWEDO, S.E.; RETTEW, D.C.; GERSHON, E.S.; RAPOPORT, J.L. Tics and Tourette's disorder: a 2- to 7- year follow-up of 54 obsessive-compulsive children. **Am. J. Psychiatry**, v.149, p.1244-51, 1992.
- LEWIS, A. Problems of obsessional illness. **Proceedings of Royal Soc. of Med.**, v. XXIX, p.325-36, 1935.
- LOISELLE, C.R.; SINGER, H.S. Genetics of childhood disorders: XXXI. autoimmune disorders, part 4: is Sydenham chorea an autoimmune disorder? **J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry**, v.40, p.10, 2001.
- LOUGEE, L.; PERLMUTTER, S.J.; NICOLSON, R.; GARVEY, M.A.; SWEDO, S.E. Psychiatric disorders in first-degree relatives of children with pediatric

- autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). **J. Am. Acad. Adolesc. Psychiatry**, v.39, n.9, p.1120-6, 2000.
- MARQUES-DIAS, M.J.; MERCADANTE, M.T.; TUCKER, D.; LOMBROSO, P. Sydenham's chorea. **Psychiatr. Clin. North Am.**, v.20, n.4, p.809-20, 1997.
- MASON, A.; BANERJEE, S.; EAPEN, V.; ZEITLIN, H.; ROBERTSON, M. The prevalence of Tourette syndrome in a mainstream school population. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v.40, p.292-6, 1998.
- MATARAZZO, E.B. Tourette's syndrome treated with ACTH and prednisone: report of two cases. **J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.**, v.2, p.215-26, 1992.
- MATHEW, S.J. PANDAS Variant and body dysmorphic disorder. **Am. J. Psychiatry**, v.158, p.6, 2001.
- MCKEON, P.; MURRAY, R. Familial aspects of obsessive-compulsive neurosis. **Br. J. Psychiatry**, v.151, p. 528-34, 1987.
- MEIRA, A.Z.M., DE CASTILLO, S.R., BARROS, L.M.V., VITARELLI, M.A., CAPANEMA, F.D., MOREIRA, N.S., CAMARGOS, M.P.A., MOTA, C.C.C. Prevalence of rheumatic fever in children from a public high school in Belo Horizonte. **Arq. Bras. Cardiol.**, v.65, n.4, p.331-4, 1995.
- MERCADANTE, M.T.; ASBAHR, F.; ROSÁRIO, M.C.; AYRES, A.M.; KARMAN, L.; FERRARI, M.C.; ASSUMPÇÃO, F.B.; MIGUEL, E.C. Tradução: Eugenia Deheinzelin. **KSADS-E, Entrevista semi-estruturada para diagnóstico em psiquiatria da infância, versão epidemiológica**, São Paulo, SP, Hospital das Clínicas da FMUSP, 1995.
- MERCADANTE, M.T.; CAMPOS, M.C.R.; MARQUES-DIAS, M.J.; MIGUEL, E.C.; LECKMAN, J.F. Vocal tics in Sydenham's chorea. **J. Am. Ac. Child. Adolesc. Psychiatry**, v.35, n.3, p.305-6, 1997.
- MERCADANTE, M.T.; FILHO, G.B.; LOMBROSO, P.J.; PRADO, L.; CAMPOS, M.C.R.; VALLE, R.; MARQUES-DIAS, M.J.; KISS, M.H.; LECKMAN, J.F.; MIGUEL, E.C. Rheumatic fever and co-morbid psychiatric disorders. **Am. J. Psychiatry**, v.157, n.12, p.2036-8, 2000.
- MERCADANTE, M.T.; DINIZ, J.B.; HOUNIE, A.G.; FERRÃO, Y.; ALVARENGA, P.; BROTTTO, S.; MIGUEL, E.C. Obsessive-compulsive spectrum disorders in rheumatic fever patients: is this close to PANDAS?. Submetido
- MESQUITA, E.T.; RAMOS, R.G.; FERRARI, A.H.; MARTINS, W.D.E.A.; DA CRUZ, G.C. Rheumatic heart disease and infective endocarditis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. **Arq. Bras. Cardiol.**, v.67, n.4, p.255-7, 1996.

- MOORE, D.P. Neuropsychiatric aspects of Sydenham's chorea: a comprehensive review. **J. Clin. Psychiatry**, v.57, p.407-14, 1996.
- MORSELLI, E. Sulla dismorfofobia e sulla tafefobia. **Bolletino della R Accademia di Genova**, v.6, p. 110-9, 1891.
- MURPHY, T. K., GOODMAN, W.K., FUDGE, M.W., WILLIAMS, R.C., AYOUB, E.M., DALAL, M., LEWIS, M.H., ZABRISKIE, J.B. B Lymphocyte Antigen D8/17: A Peripheral Marker for Childhood-Onset Obsessive –Compulsive Disorder and Tourette's Syndrome? **Am. J. Psychiatry**, v.154, n.3, 1997.
- NAUSIEDA, P. A.; GROSSMAN, B. J.; KOLLER, W. C.; WEINER, W. J.; KLAWANS, H.L. Sydenham's chorea: an update. **Neurology**, v. 30, N.3, p.331-4, 1980.
- NEIDERHISER, J.M. Understanding the roles of genome and envirome: methods in genetic epidemiology. **Br. J. Psychiatry**, 178 (40), s12-s17, 2001.
- NESTADT, G.; SAMUELS, J.; RIDDLE, M.; BIENVENU, J.; LIANG, K.Y.; LABUDA, M.; WALKUP, J.; GRADOS, M.; HOEHN-SARIC, R. A family study of obsessive-compulsive disorder. **Arch. Gen. Psychiatry**, v.57, p.358-63, 2000.
- NESTADT, G.; SAMUELS, J.; RIDDLE, M.A.; LIANG, K-Y.; BIENVENU, O.J.; HOEHN-SARIC, R.; GRADOS, M.; CULLEN, B. The relationship between obsessive-compulsive disorder and anxiety and affective disorders: results from the Johns Hopkins OCD family study. **Psychol. Med.**, v. 31, n.3, p.481-7, 2001.
- NURNBERGER, J.I.; BLEHAR, M.C.; KAUFMANN, C.A.; CAROLY, Y.C.; SIMPSON, S.G.; HARKAVY-FRIEDMAN, J.; SEVERE, J.B.; MALASPINA, D.; REICH, T, and collaborators from the NIMH Genetics Initiative. Diagnostic Interview for Genetic Studies. Rationale, Unique Features, and Training. **Arch. Gen. Psychiatry**, v.51 p.849-59, 1994.
- ODDONE, K.R. **Relação entre síndromes dermatológicas e transtornos do espectro obsessivo-compulsivo**. São Paulo, 2001. p.135 Tese (Mestrado) - Escola Paulista de Medicina. Universidade Federal de São Paulo.
- OMS: RELATÓRIO SOBRE A SAÚDE NO MUNDO 2001:SAÚDE MENTAL: NOVA CONCEPÇÃO NOVA ESPERANÇA. Organização Mundial de Saúde, 2001
- ORVASCHEL, H., PUIG-ANTICH, J. **Kiddie-SADS-E: Schedule for affective disorder and schizophrenia for school-age children - epidemiologic (4th version)**. Ft. Lauderdale, FL: Nova University, Center for Psychological Study, 1987.
- O'SULLIVAN, R.L.; RAUCH, S.L.; BREITER, H.C.; GRACHEV, I.D.; BAER, L.; KENNEDY, D.N.; KEUTHEN, N.J.; SAVAGE, C.R.; MANZO, P.A.; CAVINESS, V.S.; JENIKE, M.A. Reduced basal ganglia volumes in

- trichotillomania measured via morphometric magnetic resonance imaging. **Biol. Psychiatry**, v.42, p.39-45, 1997.
- OTTO, M.W.; WILHEM, S.; COHEN, L.S.; HARLOW, B.L. Prevalence of body dysmorphic disorder in a community sample of woman. **Am. J. Psychiatry**, v.158, p.2061-3, 2001.
- PAULS, D.L.; LECKMAN, J.F. The inheritance of Gilles de la Tourette's syndrome and associated behaviors: evidence for autosomal dominant transmission. **N. Engl. J. Med.**, v.315, n.16, p.993-7, 1986.
- PAULS, D.L.; TOWBIN, K.E.; LECKMAN, J.F.; ZAHNER, G.E.P.; COHEN, D.J. Gilles de la Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder - evidence supporting a genetic relationship. **Arch. Gen. Psychiatry**, v.43, p.1180-2, 1986.
- PAULS, D.L.; RAYMOND, C.L.; STEVENSON, J.M.; LECKMAN, J.F. A family study of Gilles de la Tourette syndrome. **Am. J. Hum. Genet.**, v.48, p.154-63, 1991.
- PAULS, D.L.; ALSOBROOK, J.P.; GOODMAN, W.; RASMUSSEN, S.; LECKMAN, J.F. A family study of obsessive-compulsive disorder. **Am. J. Psychiatry**, v.152, n.1, p.76-84, 1995.
- PAULS, D.L. Update on the genetics of Tourette syndrome. **Adv Neurol**, v.85, p.281-93, 2001.
- PERLMUTTER, S.J.; LEITMAN, S.F.; GARVEY, M.A.; HAMBURGER, S.; FELDMAN, E.; LEONARD, H.L.; SWEDO, S.E. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. **Lancet**, v.354, p.1153-8, 1999.
- PERUGI, G.; AKISKAL, H.; GIANNOTTI, D.; FRARE, F.; DI VAIO, S.; CASSANO, G. Gender-related differences in body dysmorphic disorder (Dysmorphophobia). **J. Nerv. Ment. Dis.**, v.185, n.9, p.578-82, 1997.
- PHILLIPS, K.A.; MCELROY, S.L.; HUDSON, J.L.; POPE, H.G. Body dysmorphic disorder: an obsessive-compulsive spectrum disorder, a form of affective spectrum disorder, or both? **J. Clin. Psychiatry**, v.56, n.4, p.41-51, 1995.
- PHILLIPS, K.A.; DUFRESNE, R.G. Jr; WILKEL, C.S.; VITTORIO C.C. Rate of body dysmorphic disorder in dermatology patients. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v.42, n.3, p.436-41, 2000.
- PHILLIPS, K.A.; CRINO, R.D. Body dysmorphic disorder. **Current Opinion in Psychiatry**, v.14, p.113-8, 2001.

- PHILLIPS, K.A.; ALBERTINI, R.S.; RASMUSSEN, S.A. A randomized placebo-controlled trial of fluoxetine in body dysmorphic disorder. **Arch. Gen. Psychiatry**, v.59, p.381-8, 2002.
- PICKLES, W. N. Rheumatic family. **Lancet**, v.2, p.241, 1943.
- RAO, D. Editorial comment. **Genet. Epidemiol.** v.1, p.3, 1985.
- RASMUSSEN, S.A.; TSUANG, M.T. Epidemiology of obsessive-compulsive disorder. **J. Clin. Psychiatry**, v.45, p.450-7, 1984.
- RASMUSSEN, A.S.; TSUANG, M.T. Clinical characteristics and family history in DSM-III obsessive-compulsive disorder. **Am. J. Psychiatry**, v.143, p.3, 1986.
- RAUCH, S.L.; PHILLIPS, K.A.; SEGAL, E.; MAKRIS, N.; SHIN, L.M.; WHALEN, P.J.; JENIKE, M.J.; CAVINESS, JR V.S.; KENNEDY, D.N. A preliminary morphometric magnetic resonance imaging study of regional brain volumes in body dysmorphic disorder. **Psychiatry Res.**, v.122, n.1, p.13-9, 2003.
- REDDY, P.S.; REDDY, Y.C.; SRINATH, S.; KHANNA, S.; SHESHADRI, S.P.; GIRIMAJI, S.R. A family study of juvenile obsessive-compulsive disorder. **Can. J. Psychiatry**, v.46 n.4, p.346-51, 2001.
- RICHTER M, SWINSON RP, JOFFE RT. A Family study of obsessive-compulsive disorder. Presented at the 144th Annual Meeting of the American Psychiatric Association: May 13 1991; New Orleans.
- RIDDLE, M.A.; SCAHILL, L.; KING, R.; HARDIN, M.; TOWBIN, K.E.; ORT, S.I.; LECKMAN, J.F.; COHEN, D. Obsessive compulsive disorders in children and adolescents: phenomenology and family history. **J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry**, v.29, n.5, p.766-72, 1990.
- ROBERTSON, M.M.; TRIMBLE, M.R.; LEES, A.J. The psychopathology of the Gilles de la Tourette syndrome - a phenomenological analysis. **Br. J. Psychiatry**, v.152, p.383-90, 1988.
- ROBERTSON, M. The Gilles de la Tourette syndrome: an update. **J. Clin. Psychol. Psychiatry**, v.35, p.597-611, 1994.
- ROSARIO-CAMPOS, M.C.; MERCADANTE, M.T.; HOUNIE, A.G.; MIGUEL, E.C. Tradução Brasileira da TS-OC. Projeto do Espectro Obsessivo-Compulsivo (PROTOC), 2000.
- ROSARIO-CAMPOS, M.C. Peculiaridades do transtorno obsessivo-compulsivo na infância e na adolescência. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v.23, Supl.11, p.24-6, 2001.
- ROSARIO-CAMPOS, M.C.; LECKMAN, J.F., MERCADANTE, M.T., SHAVITT, R.G., PRADO, H.S., SADA, P., ZAMIGNANI, D., MIGUEL, E.C. Adults with

- early-onset obsessive-compulsive disorder. **Am. J. Psychiatry**, v.158, n.11, p.1899-903, 2001.
- SARAIVA, L.R. **Valvopatia Reumática em crianças e adolescentes. Aspectos sócio-econômicos, nutricionais e clínicos e avaliação inicial dos antígenos HLA-DR**. Recife, 1996. Tese (Doutorado). Universidade Federal de Pernambuco.
- SCHOTMULLER, H. Die artunterscheidung der fur menschen pathogenen Streptokokken durch blutagar. **Munchen Med. Wochenschr.** v. 1, p. 849-909, 1903.
- SCIUTO, G.; PASQUALE, L.; BELLODI, L. Obsessive-compulsive disorder and mood disorders: a family study. **Am. J. Med. Genet.** v.18; n.60(6) p.475-9, 1995.
- SEATON, E.D.; BAXTER, K.F.; CUNLIFFE, W.J. Familial dysmorphophobia. **Br. J. Dermatol.**, v.144 n.2, p.439-40, 2001.
- SILVA, C.H.M. Comitê de Reumatologia da Sociedade de Pediatria de São Paulo. Rheumatic fever: a multicenter study in the state of São Paulo. **Rev. Hosp. Clin. Med. São Paulo**, v.54, n.3, p.85-90, 1999.
- STEIN DJ, HOLLANDER E. The spectrum of obsessive-compulsive related disorders. In Hollander E, ed. Obsessive-compulsive related disorders. Washington DC: American Psychiatric Press; 241-71, 1992. .
- STOLLERMAN, G.H. Changing streptococci and prospects for the global eradication of rheumatic fever. **Perspect. Biol. Med.**, v.40, n.2, p.165-89, 1997.
- STOLLERMAN, G.H. Rheumatic fever in the 21st century. **Clin. Infect. Dis.**, v.33, n.15, p.806-14, 2001.
- SWEDO, S.E.; RAPOPORT, J.L.; CHESLOW, D.L.; LEONARD, H.L.; AYOUB, E.M.; HOSIER, D.M.; WALD, D.R. High prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with Sydenham's chorea. **Am. J. Psychiatry**, v.146, n. 2, p.246-9, 1989.
- SWEDO, S.E.; RAPOPORT, J.L. Annotation: trichotillomania. **J. Child. Psychol. Psychiatry**, v.32, p.401-9, 1991.
- SWEDO, S.E. Sydenham's chorea. A model for childhood autoimmune neuropsychiatric disorders. **JAMA**, v.272, n.22, p.1788-91, 1994.
- SWEDO, S.E.; KIESSLING, L.S. Speculations on antineural antibody-mediated neuropsychiatric disorders of childhood. **Pediatrics**, v.93, n.2, p.323-6, 1994.
- SWEDO, S.E.; LEONARD, H.L.; MITTLEMAN, B.B.; ALLEN, A.J.; RAPOPORT, J.L.; DOW, S.P.; KANTER, M.E.; CHAPMAN, F.; ZABRISKIE, J. Identification

- of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections by a marker associated with rheumatic fever. **Am. J. Psychiatry**, v.154, n.1, p.110-2, 1997.
- SWEDO, S.E. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). **Molecular Psychiatry**, v.7, S24-S25, 2002.
- STEIN, D.J.; HOLLANDER, E. The spectrum of obsessive-compulsive related disorders. In HOLLANDER E, ed. **Obsessive-compulsive related disorders**. Washington DC: American Psychiatric Press, 1992. p.241-71.
- TARANTA A; STOLLERMAN G. The relationship of Sydenham's chorea to infection with group A streptococci. **Am J. Med.** v.20, p.170-175, 1956
- TARANTA, A.; TOROSDAG, S.; IRVINGTON, N.Y.; METRAKOS, D.; JEGIER, W.; UCHIDA, I. Rheumatic fever in monozygotic and dizygotic twins. **Circulation**, v.20, p.778, 1959.
- TAVARES, M. Coordenador do projeto de tradução da entrevista estruturada para o DSM-IV. Transtornos do eixo I, SCIDI/P versão 2.0 de 15/03/1996.
- TERRERI, M.T.R.A.; ROJA, S.C.; LEN, C.A.; FAUSTINO, P.C.; ROBERTO, A.M.; HILÁRIO, M.O.E. Sydenham's chorea-clinical and evolutive characteristics. Sao Paulo **Med J/Rev Paul Med**, v.120, n.1, p.16-9, 2002.
- THOMAS, D.C. Genetic epidemiology with a capital "E". **Genet. Epidemiol.**, v.19, p.289-300, 2000.
- THE TOURETTE SYNDROME STUDY GROUP. Treatment of ADHD in children with tics. **Neurology**, v.58, p.527-36, 2000.
- TODD, E. W. Antigenic streptococcal hemolysin. **J. Exp. Med.**, v.55, p.267-80, 1932.
- VEALE, D.; BOOCKOCK, A.; GOURNAY, K.; DRYDEN, W.; SHAH, F.; WILSON, R.; WALBURN, J. Body dysmorphic disorder: a survey of fifty cases. **Br. J. Psychiatry**, v.169, p.96-201, 1996.
- VISENTAINER, J.E.; PEREIRA, F.C.; DALALIO, M.M.; TSUNETO, L.T.; DONADIO, P.R.; MOLITERNO, R.A. Association of HLA-DR7 with rheumatic fever in the Brazilian population. **J. Rheumatol.**, v.27, n.6, p.1518-20, 2000.
- VYTHILINGUM, B.; WARWICK, J.; VAN KRADENBURG, J.; HUGO, C.; VAN HEERDEN, B.; STEIN, D.J. SPECT Scans in identical twins with trichotillomania. **J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.**, v.14, n.3, p.340-2, 2002.
- WALDREP, D.A. Two cases of ADHD following GABHS infection: a PANDAS subgroup? **J. Am. Acad. Child. Adoles. Psychiatry**, v.41, n.11, p.1273-4, 2002.

- WALKUP, J.T.; LABUDA, M.C.; SINGER, H.S.; BROWN, J.; RIDDLE, M.A.; HURKO, O. Family study and segregation analysis of Tourette syndrome: evidence for a mixed model of inheritance. **Am. J. Hum. Genet.**, v.59, p.684-93, 1996
- WANI, B.A. Study of HLA-A, B, C, DR, DQ profile of patients with established rheumatic heart disease in Kashmir. **Indian Heart J.**, v.49, n.2, p.152-4, 1997.
- WERTHEIMER, N.M. Rheumatic schizophrenia. **Arch. Gen. Psychiatry**, v.4, p.579, 1961.
- WERTHEIMER, N.M. A psychiatric follow-up of children with rheumatic fever and other chronic diseases. **J. Chron. Dis.**, v.16, p.223-37, 1963.
- WILHELM, S.; OTTO, M.W.; ZUCKER, B.G.; POLLACK, M.H. Prevalence of body dysmorphic disorder in patients with anxiety disorders. **J. Anxiety. Disord.**, v.11, p.499-502, 1997.
- ZIMMERMAN, M.; MATTIA, J.I. Body dysmorphic disorder in psychiatric outpatients: recognition, prevalence, comorbidity, demographic, and clinical correlates. **Comp. Psychiatry**, v.39, p.265-70, 1998.
- ZOHAR, A.H.; RATZONI, G.; PAULS, D.L.; APTER, A.; BLEICH, A.; KRON, S.; RAPPAPORT, M.; WEIZMAN, A.; COHEN, D.J. An epidemiological study of obsessive-compulsive disorder and related disorders in Israeli adolescents. **J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry**, V.31 N.6, p.1057-61, 1992.
- ZOHAR, A.H., PAULS, D.L., RATZONE, G., APTER, A., DYCIAN, A., BINDER, M., KING, R., LECKMAN, J.F., KRON, S., COHEN, D.J. Obsessive-compulsive disorder with and without tics in an epidemiological sample of adolescents. **Am. J. Psychiatry**; v.154, p.274-2, 1997.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- CUNNINGHAM, M.W. Pathogenesis of group A streptococcal infections. **Clin. Microbiol. Rev.**, v.13, p. 470-511, 2000.
- DESANTES-GUANter, J. M.; YEPES, J. L., eds. **Teoría y técnica de la investigación científica**. Madrid, Editorial Síntesis, S.A., 1996, 268p.
- FLETCHER, H.R.; FLETCHER, S.W.; WAGNER, E.H. **Epidemiologia clínica: elementos essenciais**. 3 ed. Porto Alegre, Artes Médica, 1996, 281p.
- LEVINS, R.; LEWONTIN, R. **The dialectical biologist**. Massachussets, Harvard University Press, 1985. 303p.
- LEWONTIN, R. **The triple helix: genes, organism and environment**. Massachussets, Harvard University Press, 2000. 136p.
- STOLLERMAN, G. H. The nature of the rheumatogenic streptococci. *The Mount Sinai Journal of Medicine*, v.63, n. 3,4, p.144-58, 1996.
- TSUANG, M.T.; TOHEN, M.; ZAHNER, G.E.P. **Textbook in Psychiatric Epidemiology**. New York, Wiley-Liss, 1995. 483p.