MARCOS TOMANIK MERCADANTE

**TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO, TIQUES,
SÍNDROME DE TOURETTE E OUTROS
TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS EM PACIENTES COM
FEBRE REUMÁTICA, COM OU SEM CORÉIA DE SYDENHAM**

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

Área de concentração: Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Euripedes
Constantino Miguel Filho

SÃO PAULO
1999

DEDICATÓRIA

Você se foi calado, bem ao seu estilo... Do teu silêncio ficou a dúvida, a esperança, o injusto, o maldito, o bendito, o ser humano. Das tuas conversas ficaram as lembranças que levarei pela vida, que mesmo sem perceber passarei para os nossos descendentes e assim te perpetuarei.

Você tem estado presente no meu dia a dia. Você me aprisionou à nossa complexidade mundana, na nossa pretensão de ser eterno que apenas atualiza nosso significado.

Para você, e aos meus homens dedico este trabalho da razão, assim como você me dedicou, de forma incompreensível, as contrariedades da paixão. E para vocês, minhas mulheres, que pacientemente souberam acolher minhas dores, dedico a minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Euripedes Constantino Miguel Filho, por ter-me guiado, de maneira tão generosa, nesse novo campo do conhecimento.

Ao Prof. Dr. Francisco Baptista Assumpção, pelos ensinamentos, pelas muitas oportunidades oferecidas na área da Psiquiatria Infantil e, principalmente, por ter iniciado-me no mundo das publicações.

À Dra. Maria Conceição do Rosário Campos, por tudo e ainda mais por ensinar-me que a criação é uma das maravilhas da humanidade.

À bacharel em Psicologia Lísia Prado, por sua participação nessa pesquisa; à matemática Raquel do Valle, por ter colocado graça e prazer no campo dos números.

Ao Dr. Geraldo F. Busatto, Dr. Paul J. Lombroso, Dra. Maria Joaquina Marques-Dias, Profa. Dra. Maria Helena Kiss, Dr. James F. Leckman, pelos ensinamentos e contribuições pessoais que viabilizaram esse estudo.

Ao Prof. Dr. José Alberto Del Porto, pela importante contribuição que redirecionou esse trabalho.

Ao Dr. Homero Vallada, Dr. Renato Ramos, Dr. Fernando Kok, Dra. Janete Simiema, Dra. Meire Alves Miranda, pelas importantes sugestões.

Ao Prof. Dr. Orlando Barreto, Dra. Vanda Bastos, Dra. Eunice Mitiko Ocuda, Dra. Silvana Brasília Sachetti, pela colaboração;

Ao Prof. Dr. José Soares Hungria Filho pelo interesse e fornecimento de rico material sobre a vida de Thomas Sydenham.

Especial agradecimento às srtas. Idalina T. Shimoda, Terume Yokoyama e Débora B. Varijão, que tão pacientemente me assessoraram.

À bacharel em Psicologia Helena da Silva Prado e à jornalista Scheila dos Santos, pela valiosa contribuição na finalização desse trabalho.

À Sra. Eugenia Deheinzelin pela tradução inicial da K-SADS-E.

A todos os membros do Projeto Transtornos do Espectro Obsessivo-Compulsivo - PROTOC, pela colaboração e companheirismo.

Aos integrantes do Serviço de Neuropediatria e de Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, aos integrantes do Serviço de Reumatologia Pediátrica da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, pela colaboração junto aos pacientes.

Aos integrantes do Departamento de Psiquiatria e Psicologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, por terem suprido a minha ausência.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (95/5013-3; 95/5012-7; 96/11991-0; 96/7525-0), pelo apoio e eficiência nessa parceria.

Ao Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (521369/96-7), pelo apoio.

SUMÁRIO

RESUMO

SUMMARY

1 - INTRODUÇÃO	1
1.1 - A Febre Reumática (FR)	2
1.2 - A Coréia de Sydenham (CS)	7
1.3 - Transtornos psiquiátricos associados à infecção estreptocócica: revisão cronológica	9
1.3.1 - Transtornos psiquiátricos e Coréia de Sydenham	9
1.3.2 - Transtornos psiquiátricos e infecção estreptocócica, mesmo na ausência de FR e/ou CS	13
1.3.3 - Transtornos psiquiátricos, infecção estreptocócica e possíveis marcadores de susceptibilidade	17
1.3.4 - Transtornos psiquiátricos e infecção estreptocócica: implicações para o tratamento	18
1.4 - Síntese deste trabalho	20
2 - OBJETIVOS E HIPÓTESES	22
3 - CASUÍSTICA E MÉTODOS	23
3.1 - Amostra	23
3.2 - Avaliação psiquiátrica	24
3.2.1 - Anamnese psiquiátrica	25
3.2.2 - Entrevista semi-estruturada para o diagnóstico psiquiátrico	26
3.2.2.1 - Estrutura da entrevista	28
3.2.3 - Diagnóstico psiquiátrico	29
3.2.4 - Escalas de avaliação	29

3.2.4.1 - Questionário para Avaliação da Síndrome de Tourette e do Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TS-OC)	29
3.2.4.1.1 - Escala de Gravidade da Yale-Brown de Sintomas Obsessivo-Compulsivos (Y-BOCS)	31
3.2.4.1.2 - Escala de Avaliação Global de Tiques desenvolvida pelo Yale Child Study Center (YGTSS)	31
3.3 - Análise estatística	32
4 - RESULTADOS	33
4.1 - Dados demográficos	33
4.2 - Dados relevantes da anamnese psiquiátrica	35
4.2.1 - Antecedentes pessoais	35
4.2.2 - Antecedentes familiares	36
4.3 - Diagnóstico psiquiátrico	37
4.3.1 - Sintomas Obsessivo-Compulsivos	40
4.3.2 - Tiques vocais, tiques motores e estalido	42
4.3.3 - Sintomas de Desatenção, Hiperatividade e Impulsividade	43
4.3.4 - Diagnóstico psiquiátrico e as principais comorbidades	45
4.4 - Escalas de Avaliação de Sintomas (Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale - YBOCS e Yale Global Tics Severity Scale - YGTSS)	46
4.5 - Idade de início	47
4.6 - Fatores preditivos para o desenvolvimento de Coreia de Sydenham	48
4.7 - Comparações entre pacientes oriundos do Hospital das Clínicas da FMUSP e da Santa Casa de São Paulo	52
5 - DISCUSSÃO	54
5.1 - Classificação socioeconômica	55
5.2 - Antecedentes pessoais (manifestações durante a gestação)	56
5.3 - Antecedentes hereditários (diagnóstico psiquiátrico nos familiares)	57
5.4 - Diagnóstico psiquiátrico	59
5.5 - Diagnóstico psiquiátrico nos três grupos	60
5.5.1 - Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) e Sintomas Obsessivo-Compulsivos (SOC)	61
5.5.2 - Transtornos de Tiques (TT)	63
5.5.3 - Transtorno Hiperativo com Déficit de Atenção (THDA)	65
5.5.4 - Transtorno Depressivo Maior (TDM)	67

5.6 - Idades de início	69
5.7 - Fatores de risco para o desenvolvimento de outras condições comórbidas	71
5.8 - Considerações finais	73
6 - CONCLUSÕES	77
7 - ANEXO	79
7.1 - Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC)	79
7.2 - Transtorno de Tiques (TT)	81
7.3 - Transtorno Hiperativo com Déficit de Atenção (THDA)	83
7.4 - Transtorno Depressivo Maior na Infância (TDM)	87
8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	89

LISTA DE SIGLAS

FR:	FEBRE REUMÁTICA
CS:	CORÉIA DE SYDENHAM
FR _{TOTAL} :	GRUPO DE TODOS OS PACIENTES COM FEBRE REUMÁTICA, APRESENTANDO OU NÃO CORÉIA DE SYDENHAM
FR-CS:	GRUPO DE PACIENTES COM FEBRE REUMÁTICA SEM CORÉIA DE SYDENHAM
FR+CS:	GRUPO DE PACIENTES COM CORÉIA DE SYDENHAM
CTRL:	GRUPO CONTROLE
TOC:	TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO
SOC:	SINTOMAS OBSESSIVO-COMPULSIVOS
TDM:	TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR
TT:	TRANSTORNO DE TIQUES
ST:	SÍNDROME DE TOURETTE
THDA:	TRANSTORNO HIPERATIVO COM DÉFICIT DE ATENÇÃO
SNC:	SISTEMA NERVOSO CENTRAL
GB:	GÂNGLIOS DA BASE

RESUMO

MERCADANTE, M.T. **Transtorno Obsessivo-Compulsivo, Tiques, Síndrome de Tourette e outros Transtornos Psiquiátricos em pacientes com Febre Reumática, com ou sem Coréia de Sydenham.** São Paulo, 1999. 102p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Transtornos psiquiátricos têm sido descritos com maior freqüência em pacientes com Coréia de Sydenham (CS) do que em pacientes com Febre Reumática (FR) sem CS. Os objetivos desse estudo foram o de verificar: se existe uma freqüência aumentada de transtornos psiquiátricos em pacientes com FR comparados a um grupo controle; se estes transtornos psiquiátricos apresentam freqüência aumentada em grupo de pacientes com Coréia de Sydenham, a manifestação da FR no Sistema Nervoso Central, comparado ao grupo de pacientes com FR sem CS; e, por fim, verificar a relação temporal entre o início destes diversos transtornos e o início da FR. Para tanto, foram realizadas avaliações de 22 crianças com CS (grupo FR+CS) e 20 crianças com FR sem CS (grupo FR-CS), sendo que todas as crianças apresentavam primeiro episódio de FR e em fase ativa da doença. Um grupo controle (grupo CTRL) pareado quanto a sexo e idade com o grupo FR-CS, constituído por crianças sem doença auto-imune e/ou imune mediada também foi avaliado. A avaliação psiquiátrica constou de: entrevista com a criança e pelo menos um dos responsáveis; entrevista semi-estruturada [Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, Epidemiological Edition (K-SADS)] e das escalas de avaliação: Escala Yale-Brown de Sintomas Obsessivo-Compulsivos (Y-BOCS) e Escala de Avaliação Global de Tiques do Yale Child Study Center (YGTSS). A análise estatística utilizada foi o teste de qui-quadrado e teste exato de Fisher para variáveis dicotômicas, teste t-Student e ANOVA para variáveis contínuas. Para o cálculo do risco relativo do desenvolvimento de CS e de TOC, a partir de outras comorbidades, utilizou-se a regressão logística. Foi adotado o nível de significância 0,05. Os resultados observados foram uma maior freqüência e diagnósticos psiquiátricos nos grupos de pacientes FR+CS e FR-CS quando comparados ao grupo CTRL. O grupo FR+CS apresentou maior freqüência de Transtorno Depressivo Maior (TDM) ($\chi^2=19,1$, gl=2, $p=0,00007$), Transtorno de Tiques (TT) ($\chi^2=21,1$, gl=2, $p=0,00001$) e Transtorno Hiperativo com Déficit de Atenção (THDA) ($\chi^2=21,7$, gl=2, $p=0,0002$). Os dados acerca do Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) não evidenciaram uma freqüência significativamente

aumentada na comparação dos grupos FR+CS, FR-CS e grupo CTRL. No entanto, a presença de Sintomas Obsessivo-Compulsivos (SOC) foi maior nos grupos FR+CS e FR-CS, quando comparados ao grupo controle ($\chi^2=7,3$, $gl=2$, $p=0,025$). A aplicação da regressão logística demonstrou que as idades de início do THDA e TT foram significativas como fatores preditivos de desenvolvimento de CS em pacientes com FR. A idade de início do THDA, também foi significativa como fator preditivo de desenvolvimento de TOC em pacientes com CS. Conclui-se que a presença de FR está associada a uma maior frequência de transtornos psiquiátricos, mesmo na ausência de CS. O THDA e o TT, neste estudo, foram identificados como fatores de risco para o desenvolvimento de CS em pacientes com FR.

Palavras-chaves: Transtorno Obsessivo-Compulsivo; Transtorno da Falta de Atenção com Hiperatividade; Síndrome de Tourette; Febre Reumática; Comorbidade; Fatores de risco.

SUMMARY

MERCADANTE, M.T. **Obsessive-Compulsive Disorder, Tic Disorders, Tourette Syndrome and other psychiatric disorders in Rheumatic Fever with or without Sydenham's Chorea patients.** São Paulo, 1999. 102p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Psychiatric disorders have been described as more frequent in Sydenham's Chorea patients (SC) than in rheumatic fever without SC (RF). The aim of this study was to investigate if the prevalence of psychiatric disorders in RF is associated with the occurrence of SC. Furthermore, age of onset of the various symptoms was determined in order to clarify the temporal relationship between the presence of psychiatric symptoms and either rheumatic fever or Sydenham's Chorea. Using semi-structured diagnostic interviews for DSM-IV and ratings scales, the authors assessed 22 SC patients, 20 RF patients and 20 pediatric controls. Statistical Analyses were performed using Pearson chi-square (Fisher's exact test for 2X2 tables) for comparisons of categorial variables. Comparisons of continuous variables among groups were carried out using ANOVA and the Student t-test, when only two groups were analyzed. In order to establish the risk for the development of SC and OCD given the presence of other co-morbid conditions, a logistic regression was applied. The level of significance adopted was 0.05. Both the SC and RF groups showed a greater prevalence of psychiatric disorders. The SC sample showed higher frequency of major depression disorder (MDD) ($\chi^2=19,1$, $df=2$, $p=0,00007$), tic disorder (TD) ($\chi^2=21,1$, $df=2$, $p=0,00001$) and attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) ($\chi^2=21,7$, $df=2$, $p=0,0002$). Although Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) was not statistically higher in the SC and RF groups, Obsessive-Compulsive Symptoms were more frequent in both RF and SC groups compared to the controls ($\chi^2=7,3$, $df=2$, $p=0,025$). The age of onset for both ADHD and TD predicted the risk for development of SC. The risk of development of OCD in SC children was also associated with the age of onset of ADHD. RF seems to confer increased risk to develop neuropsychiatric disorders even in patients without SC. In this sample, ADHD and TD was an important risk factor for the occurrence of co-morbid illnesses.

Key words: Obsessive-Compulsive Disorder; Attention Deficit Hyperactive Disorder; Tourette's Syndrome; Rheumatic Fever; Comorbid; Risk Factors.

1 - INTRODUÇÃO

A Febre Reumática (FR) é uma doença imune-mediada, desencadeada pelo estreptococo beta hemolítico do grupo A, caracterizada por manifestações sistêmicas (por exemplo: cardite, artrite) e/ou no Sistema Nervoso Central (SNC), como por exemplo, a Coréia de Sydenham (CS). Admite-se que as auto-agressões, humorais e/ou celulares, a elementos celulares dos Gânglios da Base (GB) consistiriam nos principais mecanismos envolvidos na patofisiologia da CS (MARQUES-DIAS e cols., 1997).

Uma série de trabalhos tem sugerido a associação da FR sem (WERTHEIMER, 1963) ou com CS (SWEDO e cols., 1989; 1993) e transtornos psiquiátricos. Especial atenção tem sido dada à presença do Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC), porém, Transtorno Depressivo Maior, Transtorno de Tiques e Transtorno Hiperativo com Déficit de Atenção (SWEDO e cols. 1989; 1993; 1994; MERCADANTE e cols., 1997b; ASBAHR e cols., 1998) também têm sido descritos como mais frequentes.

Apesar da descrição de prevalências aumentadas do TOC e de outros transtornos psiquiátricos em pacientes com CS, pouco se sabe sobre a natureza destas associações. Alguns autores têm proposto que as manifestações psiquiátricas como o TOC poderiam estar relacionadas à agressão auto-imune nos GB, como se pressupõe que ocorra na CS (SWEDO e LEONARD, 1994). Assim, pesquisas recentes têm sido dirigidas à presença de auto-anticorpos e manifestações psicopatológicas (GARVEY e cols., 1998; WALKUP, 1998). Porém, ainda não foram verificadas as relações temporais entre as idades de início dos sintomas psiquiátricos e outras manifestações clínicas da FR incluindo a CS. O esclarecimento desta

questão particular é importante para que possamos estabelecer as relações entre as manifestações psiquiátricas e a atividade reumática. Assim, o início concomitante entre FR e transtornos psiquiátricos, ou mesmo, a coincidência entre o surgimento dos sintomas psicopatológicos com períodos de maior atividade reumática, sugere que estes consistiriam em mais um tipo de manifestação da FR no SNC, tal qual a CS. Por outro lado, se estes transtornos psiquiátricos tiverem seu início anterior ao da FR, poderíamos entender que fatores, como predisposição genética, seriam mais importantes para a compreensão da associação entre estes transtornos psiquiátricos e FR, do que a infecção estreptocócica em si.

Neste estudo, avaliamos sistematicamente a presença de transtornos psiquiátricos, especialmente TOC, Transtorno Hiperativo com Déficit de Atenção (THDA), Transtorno de Tiques (TT) e Transtorno Depressivo Maior (TDM), numa amostra de pacientes com FR sem CS comparados a um grupo de pacientes com CS e a um grupo controle de crianças sem doença auto-imune, com o objetivo de investigar se a prevalência de transtornos psiquiátricos em FR está ou não associada à presença de CS. Além disso, especial atenção foi dada às idades de início buscando-se verificar as possíveis relações entre a presença de sintomas neuropsiquiátricos e o desenvolvimento da FR.

A seguir discorreremos sobre a FR, a CS, assim como sobre os estudos que têm focado as relações entre transtornos psiquiátricos e respostas imunológicas desencadeadas pela infecção estreptocócica, finalizando com uma síntese acerca desse trabalho.

1.1 - A Febre Reumática (FR)

A FR é definida como um processo imunológico desencadeado pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A, com manifestações sistêmicas, como por exemplo, a cardite e a artrite, e manifestações no SNC, por exemplo, a Coréia de Sydenham (BISNO, 1991). Essas manifestações seriam resultantes da desregulação da resposta humoral e/ou celular que

passariam a atacar os elementos celulares dos diferentes órgãos (GUILHERME e cols., 1995).

Até o século XVII existia uma miscelânea de “reumatismos”, quando o francês Guillaume de Baillou descreveu o “reumatismo articular agudo”. Porém, a relação com a cardite, surge, principalmente, a partir de 1761, quando o italiano Morgagni descreveu lesões de valvas cardíacas nas autópsias de pacientes que tinham apresentado reumatismo articular agudo. Ainda assim, a cardiopatia reumática ficou melhor estabelecida, apenas no século XIX, com a introdução do estetoscópio por Laennec (LICHTWITZ, 1948).

Em 1780, Stoll descreveu dois casos sugerindo a associação entre artrite e coréia, sendo que esta relação ficou melhor delimitada a partir dos trabalhos de Roger em 1866 e 1868 (CHAPMAN e cols., 1958). Por volta de 1886, Cheadle definiu a síndrome completa: cardite, poliartrite, coréia, nódulos subcutâneos e eritema marginado (TARANTA E MARKOWITZ, 1989).

Foi no início do nosso século que começaram as suspeitas sobre a relação entre a faringite e a FR, melhor estabelecida nos anos 30, com os estudos bacteriológicos de Collis (Inglaterra) e Coburn (EUA). O surgimento da penicilina na década de 40, a possibilidade de controle do processo infeccioso e o conseqüente declínio da FR nos países desenvolvidos após políticas de saúde pública utilizando esse medicamento têm sido, ainda nos dias de hoje, algumas das evidências mais relevantes para o estabelecimento desta relação (TARANTA E MARKOWITZ, 1989; GARVEY e cols., 1998).

Assim, atualmente, a FR é considerada uma reação auto-imune, ou imune-mediada, à infecção pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A. O termo beta-hemolítico refere-se ao fato das colônias de estreptococos produzirem, em agar sangue, um halo de hemólise clara e completa. Vários são os grupos classificados por letras, de A a O. Além dessa divisão, na atualidade estão descritos 80 diferentes sorotipos, classificados a partir da proteína M, que como veremos a seguir faz parte da estrutura antigênica

encontrada na parede do estreptococo (SCAINBERG, 1997). Entre esses diversos tipos, alguns são patogênicos, outros não. Para que um estreptococo seja patogênico duas condições parecem ser fundamentais: a presença de fímbrias, que promoveriam a adesão da bactéria nas células epiteliais, e a produção do ácido lipoteicóico que acabaria determinando a lesão tissular.

Sabe-se que existe uma relação entre as áreas preferenciais de infecção e o tipo de resposta auto-imune. As infecções estreptocócicas de pele podem causar glomerulonefrite aguda, embora não sejam reumatogênicas. As cepas que infectam a faringe podem causar tanto a FR quanto a glomerulonefrite. Além disso, parece existir uma “preferência” do estreptococo por aderir em células de faringe de pessoas com Febre Reumática mais freqüentemente do que em controles normais (GARVEY e cols., 1998), sugerindo uma maior vulnerabilidade dessas pessoas em serem infectadas por esta bactéria.

O estreptococo é um organismo complexo e intrigante do ponto de vista antigênico. Uma estrutura protéica, denominada proteína M, também presente nas fímbrias, parece ter um importante papel no estímulo antigênico (BRONZE e DALE, 1993). Essa proteína dificulta a eliminação da bactéria pelos fagócitos, potencializando, assim, sua virulência (MANJULA e FICHETTI, 1980).

Várias são as seqüências protéicas encontradas no estreptococo que se assemelham a determinadas proteínas celulares do ser humano (DALE e BEACHEY, 1985). Admite-se que por meio desse mimetismo, funcionando como uma verdadeira “camuflagem”, a bactéria teria uma defesa espetacular contra o sistema imunitário do hospedeiro (TARANTA e MARKOWITZ, 1989).

O diagnóstico atual de FR é clínico, sendo os critérios de Jones, propostos em 1944, e revisados em 1984 pelo Conselho de Febre Reumática e Cardiopatia Congênita da Associação Americana de Cardiologia, os utilizados para a definição do quadro (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 1984). Para firmar o diagnóstico considera-se suficiente a

presença de dois dos sinais maiores, ou um maior e dois menores, além da evidência de infecção estreptocócica anterior.

CRITÉRIOS CLÍNICOS DE FEBRE REUMÁTICA (CRITÉRIOS DE JONES, MODIFICADOS)	
<p><i>Sinais Maiores:</i> Cardite; Poliartrite; Coréia; Eritema Marginado; Nódulos Subcutâneos.</p>	<p><i>Sinais Menores:</i> Febre Reumática anterior ou doença cardíaca reumática; Artralgia; Febre; Alterações das provas de fase aguda; Aumento do espaço P-R no ECG.</p>
<p><i>Evidência de infecção estreptocócica anterior:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento dos títulos de anticorpos antiestreptocócicos (ex.: ASLO); • Cultura de orofaringe positiva para estreptococos do grupo A; • Escarlatina recente. 	

O ataque agudo, fase ativa da doença, ocorre de uma a quatro semanas após uma faringite estreptocócica, durando em média entre 6 semanas (1/3 dos casos) e 3 meses. A artrite, expressão da agressão sofrida pelas membranas sinoviais, acomete em média 75% dos casos. A cardite acomete em média 40% dos casos (TARANTA E MARKOWITZ, 1989) e a Coréia de Sydenham acomete entre 8 e 20% dos casos, podendo chegar até a 50% (GOLDENBERG e cols., 1992).

A incidência da FR tem variado com o desenvolvimento socioeconômico (KISS, 1991) tendo sido de 100/100.000, na década de 40 nos Estados Unidos da América, caindo para 50/100.000, em 1980 (TARANTA E MARKOWITZ, 1989) e finalmente 0,5 e 2/100.000 (GORDIS, 1985). No Brasil, na década de 70, tínhamos uma incidência de 1 a 6,8 por 1.000 (OMS, 1980). O uso da penicilina tem sido importante no controle dos índices de ataque de FR (FRANK e cols., 1965), decrescendo de 2,8% para 0,2%, após uma infecção estreptocócica (WANNAMAKER, 1953). Fatores sociais como pobreza e más condições de habitação, parecem ser os fatores

que mais contribuem para os incrementos na frequência de FR (COBURN, 1931).

Várias são as evidências que sustentam a relação entre a FR e infecção estreptocócica, por exemplo: cultura de orofaringe positiva para estreptococo do grupo A; aumento de anticorpos antiproteínas específicas como a antiestreptolisina o (ASLO); a anti-DNAse; a AH (antihialuronidase) ou a ASK (antiestreptoquinase), etc. Apesar disso, estudos têm demonstrado que apenas 50% das culturas de orofaringe são positivas e a ASLO está aumentada em apenas 85% dos casos, o que sinaliza uma série de questionamentos sobre a real etiopatofisiologia da FR.

Desde há muito tempo tem sido descrito que a FR acomete diversos membros de uma mesma família (CHEADLE, 1889), sugerindo a existência de fatores hereditários (ARON e cols., 1965; NAUSIEDA e cols., 1980; HERDY e cols., 1992). Alguns estudos genéticos da FR têm sido desenvolvidos com a pesquisa de uma proteína, não dependente dos Antígenos Leucocitários Humanos (HLA) (KHANNA e cols., 1989; HERDY e cols., 1992), a D8/17, encontrada na parede de células B. O desenvolvimento de um soro monoclonal de anticorpos contra esta proteína tem permitido alguns autores sugerirem ser esta um possível marcador para FR (ZABRISKIE e cols., 1985). Outras moléculas também têm sido pesquisadas como o caso da HLA-DR53, encontrada com maior frequência em pacientes com FR da população brasileira (GUILHERME e cols., 1991), porém até o momento é prematura qualquer afirmação acerca da existência de um marcador genético para a FR.

Os estreptococos produzem substâncias que se dispersam pelo organismo. Alguns destes produtos são cardiotóxicos, o que poderia justificar a cardite. Contudo, admite-se que o processo responsável pela FR é conseqüente à auto-imunidade (DIETZE, 1991). Três possibilidades têm sido consideradas: a presença de reações cruzadas entre proteínas do estreptococo e elementos celulares do hospedeiro (BRONZE e DALE, 1993); o ataque de células T contra células do hospedeiro, que teriam seqüestrado os auto-antígenos liberados pela infecção; e a ativação das células T pelo

aumento de citocininas liberadas pelos *superantígenos* encontrados no estreptococo (MARQUES-DIAS e cols., 1997).

Com toda a complexidade desta bactéria, associada às inúmeras questões referentes à organização e funcionamento do nosso sistema imunológico e a gama de vulnerabilidades genéticas envolvidas nesta desregulação de defesa, resta-nos, ainda, explorar o que tem sido estudado sobre a manifestação da FR no SNC: a intrigante Coréia de Sydenham.

1.2 - A Coréia de Sydenham (CS)

Três momentos podem ser identificados na história da CS: sua descrição na “Schedula Monitoria”, em 1686; a relação com a Febre Reumática nos anos de 1860 e, finalmente, as associações que têm sido relatadas com os transtornos psiquiátricos, a partir da década de 80 (MARQUES-DIAS e cols., 1997).

Descrita por Thomas Sydenham, no século XVII, este quadro denominado coréia, palavra de origem grega que significa dança, parece ter sido associado à tradição eslava de venerar com danças, seu deus pagão Swantevit. São Vito, corruptela de Swantevit, outra denominação dada à CS, refere-se, na realidade, à existência de um mártir, santificado, dos anos 300 d.C., e não a um deus pagão (LICHTWITZ, 1948). Alguns autores atribuem o termo Doença de São Vito a Paracelsus, que teria feito uma analogia à marcha, que parecia uma dança, realizada por religiosos em peregrinação ao santuário de São Vito (SCHAINBERG, 1997). A CS foi inicialmente denominada coréia minor, para diferenciá-la da coréia magna, que era a denominação dada à epidemia de “dança-mania” na Alemanha medieval (BRETT, 1932).

Tendo sido a CS relacionada à infecção pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A apenas na década de 50 (SCHWARTZMAN, 1950), esta apresenta uma incidência de aproximadamente 0,2 a 0,8 por 100.000 em países desenvolvidos, afetando mais freqüentemente meninas, entre 5 e 15 anos (NAUSIEDA e cols., 1980; MARQUES-DIAS e PAZ, 1993). A CS

tem apresentado variações na sua relação com outros quadros de FR, sugerindo a existência de cepas de estreptococos mais coreigênicos do que outras (BERRIOS e cols., 1985; GOLDENBERG e cols., 1993).

Os movimentos involuntários são o aspecto mais marcante desta síndrome que cursa com uma série de outros sintomas, inclusive comportamentais (NAUSIEDA e cols., 1980). Sir William Osler foi o primeiro a estabelecer uma relação entre CS e “uma certa perseveração de comportamento” (OSLER, 1887). Alguns relatos foram publicados, associando CS com tiques, coprolalia, comportamento impulsivo (ARON e cols., 1965; SACKS, 1982), porém estudos sistematizados relatando a frequência aumentada de transtornos mentais em pacientes com CS surgem apenas a partir do final dos anos 80 (SWEDO e cols., 1989; ABBAS e cols., 1996; MERCADANTE e cols., 1997a; ASBAHR e cols., 1998).

Admite-se que a CS seria resultante do processo de agressão imune-mediada dirigido aos GB (KIENZLE e cols., 1991). Essa agressão levaria a uma possível disfunção dessa região cerebral, que seria responsável pelos movimentos coréicos. Essa hipótese é reforçada pela presença de auto-anticorpos contra elementos celulares principalmente dos GB, em crianças com CS (HUSBY e cols., 1976). Assim, acredita-se que o processo inflamatório sofrido na região dos GB poderia ser responsável, por meio de uma desregulação dos tratos córtico-tálamo-estriato-corticais (ALEXANDER e cols., 1990), pela expressão das alterações motoras e também pelas manifestações psicopatológicas encontradas na CS, como a frequência aumentada de TOC (SWEDO e cols., 1989; 1993; 1994).

No entanto, como descreveremos a seguir, as pesquisas acabaram por ampliar esta hipótese, sendo proposto uma relação com a infecção estreptocócica em si, e não apenas com os casos de CS (KIESSLING e cols., 1993; 1994; ALLEN e cols., 1995; TUCKER e cols., 1996; RENÓ e cols., 1997; SWEDO e cols., 1998).

Além disso, trabalhos recentes com CS têm evidenciado frequências aumentadas não apenas de TOC, mas também de outros transtornos psiquiátricos como THDA, TT e TDM (SWEDO e cols., 1989; 1993;

MERCADANTE e cols., 1997a; ASBAHR e cols., 1998). Um aspecto comum reúne esses transtornos: o acometimento dos GB. Existem evidências implicando essa região na patofisiologia do TOC (BAXTER e cols., 1990; INSEL, 1992) e dos TT (SINGER e cols., 1993; PETERSON e cols., 1993). Embora de maneira não tão contundente, alguns estudos têm sugerido que no THDA (CASTELLANOS e cols., 1994; CASTELLANOS e cols., 1996; AYLWARD e cols., 1996) também haveria alterações dos GB. Por fim, trabalhos recentes têm proposto que possivelmente alguns subtipos do TDM (LAFER e cols., 1997) apresentariam envolvimento dos GB na sua expressão.

Assim, esta nova concepção acerca de relações entre processo auto-imune e transtornos neuropsiquiátricos sugere novos subtipos de transtornos psiquiátricos (SWEDO e cols., 1998), e abre perspectivas para novas propostas de tratamentos aplicáveis a pacientes resistentes (ALLEN e cols., 1995; TUCKER e cols., 1996) implicando em hipóteses patofisiológicas.

Nos próximos parágrafos procuraremos aprofundar as relações entre CS ou mesmo infecção estreptocócica, ainda que sem FR, e transtornos psiquiátricos, apresentando uma revisão cronológica sobre o assunto. Além disso, no anexo (pág. 79) apresentamos breves resumos acerca desses transtornos psiquiátricos (TOC, TT, THDA e TDM) que, de alguma maneira, têm se mostrado mais relevantes nos trabalhos com CS e que irão facilitar a compreensão e discussão dos resultados desse trabalho.

1.3 - Transtornos psiquiátricos associados à infecção estreptocócica: revisão cronológica

1.3.1 - Transtornos psiquiátricos e Coréia de Sydenham

A década de 20 parece ser um marco importante para a história das associações entre infecção bacteriana, resposta imunológica e transtornos psiquiátricos. Em 1926, Ebaugh relata alterações comportamentais em 32 escolares com Coréia de Sydenham, incluindo labilidade emocional, fadiga e

incoordenação intelectual e delinquência. Neste trabalho, 21% das crianças tinha comportamento como roubo, mentira, vadiagem, gazetagem, tendo sido sinalizado que a presença de comportamentos anti-sociais era um risco significativo na evolução da CS (EBAUGH, 1926).

O primeiro estudo detalhado sobre as alterações psiquiátricas na CS surge em 1958 (CHAPMAN e cols., 1958). Nesse trabalho foram relatadas as alterações encontradas em quatro meninas e quatro meninos que apresentavam distúrbios emocionais (passividade, esquizoidia com afastamento, ansiedade). Descrevem ainda, a presença de sintomas obsessivos em quatro das oito crianças, assim como, sintomas fóbicos e depressão. Os autores afirmam serem os primeiros a descrever, detalhadamente, as alterações psiquiátricas em casos de CS, pois apenas relatos de casos isolados tinham sido, até então, publicados sobre o tema.

Na década de 60, novamente surgem relatos associando a CS, e mesmo a FR sem CS com alterações de comportamento. WERTHEIMER (1963) analisa casos de Nova Iorque (312 com FR / 183 com CS), do Colorado (352 com RF, 96 com CS e 309 casos dúbios de FR) e dois grupos controles: 127 controles oriundos de um hospital, porém sem FR, e 446 controles oriundos de escolas. Relata que os grupos de FR apresentavam mais quadros psiquiátricos como transtornos insidiosos da linhagem esquizofrênica e comportamentos anti-sociais (psicopatia, sociopatia, problemas de comportamento e distúrbios de conduta). Finaliza este artigo concluindo que a FR pode afetar o SNC expressando coreia, distúrbios emocionais, transtornos de comportamento e psicose. Dois anos mais tarde, FREEMAN e cols. (1965) descrevem 40 pacientes com CS comparados a um grupo controle. Utilizando a terminologia da época referem que 26 dos 40 casos apresentavam transtornos de personalidade como dependência passiva, passiva-agressiva, compulsiva, depressiva, ansiosa e sete dos 40 casos apresentavam psiconeuroses como fobia, obsessivo-compulsivo, conversão e ansiedade. Finalizam, afirmando que 75% dos pacientes com CS apresentavam transtornos psiquiátricos, enquanto apenas 25% dos casos do grupo controle receberam algum diagnóstico de transtorno mental.

Na década de 80, SACKS (1982) relatando as associações entre transtornos neurológicos e sintomas relacionados à Síndrome de Tourette, cita que desde Osler, no século 19, já se relacionava tiques, coprolalia e comportamento impulsivo como seqüela ocasional de CS. Neste artigo, também faz referência ao seu trabalho de 1980 (SACKS, 1980, apud SACKS, 1982) quando relata a história de 15 pacientes, apresentando quadros de coréia (coréia senil, Coréia de Huntington e CS) que manifestavam também, tiques, vocalizações, obsessões e ecolalia.

Uma interessante pesquisa realizada por WILCOX e NASRALLAH (1988) descreve o risco relativo para o desenvolvimento de esquizofrenia em pacientes com CS. Para tanto, esses autores estudaram 29 pacientes, dez anos após o diagnóstico de CS, comparando-os a um grupo controle. Relataram uma maior frequência de esquizofrenia no grupo de pacientes coréicos, com risco relativo de 3,4 vezes para o desenvolvimento de transtorno psiquiátrico e de 8,9 vezes para o desenvolvimento de esquizofrenia em relação ao grupo controle.

É nessa mesma década que inicia uma série de trabalhos de um grupo de pesquisadores do Instituto Nacional de Saúde Mental americano (*National Institute of Mental Health - NIMH*), sugerindo uma relação entre a Coréia de Sydenham e o Transtorno Obsessivo-Compulsivo.

O primeiro trabalho do grupo do *NIMH* relata 23 crianças com CS comparadas a 14 crianças com FR sem CS encontrando três casos de TOC no grupo de crianças com CS. Uma frequência aumentada para SOC, sintomas depressivos e ansiosos também foi observada no grupo coréico. Refere que nenhum caso preenchia critério diagnóstico para depressão ou ansiedade, apenas pontuavam nas escalas de avaliação aplicadas. Finalizam discutindo as possíveis relações entre TOC e CS, sugerindo ser o acometimento dos GB a possível justificativa para essa relação (SWEDO e cols., 1989).

Em 1993, SWEDO e cols. (1993) descrevem 11 crianças com CS, sendo que nove apresentavam SOC, quatro preenchiam critério para TOC, três para THDA, duas para Transtorno Oposicional Desafiante e duas para

Transtorno de Ansiedade de Separação. Analisando o soro dessas crianças encontraram anticorpos antineuronal em 10 das 11 crianças.

Esses estudos tomam por base os resultados encontrados na pesquisa de anticorpos contra elementos celulares de neurônios de diversas áreas cerebrais (HUSBY e cols., 1976). Levando-se em conta os GB, ficou demonstrada uma relação decrescente na frequência de pacientes apresentando auto-anticorpos, sendo maior o número de casos nos pacientes com CS (46%), seguidos pelos pacientes com FR sem CS (14%) e, finalmente, pelo grupo controle (1,8-4%) (HUSBY e cols., 1976). Assim, considerando as possíveis disfunções dos gânglios da base como uma causa comum para a CS e o TOC (SWEDO e cols., 1989; 1993; 1994) segue-se uma série espetacular de pesquisas que buscam a compreensão da patofisiologia de alguns transtornos psiquiátricos.

É em 1994 que SWEDO e cols. (1994) publicam um artigo propondo a associação entre infecção estreptocócica, títulos elevados de anticorpos antineuronais e transtornos neuropsiquiátricos, como a CS, a ST, o TOC, distúrbios motores e de comportamento. Nesse mesmo ano, SWEDO e LEONARD (1994) propõem que as recentes investigações com o TOC, o TT, a ST e a CS sugeriam que essas patologias poderiam estar relacionadas e que a CS poderia servir como um modelo médico para o entendimento do TOC.

Recentemente foi publicado um estudo longitudinal, realizado em nosso meio, que avaliou a frequência de Sintomas Obsessivo-Compulsivos (SOC) em 30 crianças portadoras de CS e 20 crianças com FR sem CS. Os autores descrevem que 16,7% (n=5) dos pacientes com CS preenchem critérios diagnósticos para TOC, e 70% (21/30) dos casos, entre os pacientes com CS, tinham SOC, sendo que nenhum caso do grupo de pacientes com FR sem CS apresentou esses sintomas. Interessante que os sintomas foram mais relevantes nos dois primeiros meses do seguimento, sendo que posteriormente decresciam para uma frequência de 47% (n=10), no terceiro e quarto mês, e finalmente para uma frequência de 28% (n=2) nos últimos dois meses de avaliação. No mesmo estudo, 11 crianças

(36,7%) desenvolveram sintomas de hiperatividade e déficit de atenção concomitantes ao surgimento da coréia, sendo que 10 dessas crianças também apresentavam SOC. No grupo dos pacientes com FR sem CS a frequência desses sintomas foi de 10% (n=2). Os autores afirmam que não encontraram diferença na quantidade de diagnósticos psiquiátricos quando compararam o grupo de crianças com CS ao grupo de crianças com FR sem CS (ASBAHR e cols., 1998).

Por fim, entre os estudos sistemáticos que referem relações entre manifestações psiquiátricas e a CS, nosso grupo pôde divulgar os dados preliminares desse trabalho descrevendo a frequência aumentada de tiques vocais em crianças com CS comparadas a um grupo de crianças com FR sem CS (MERCADANTE e cols., 1997a). Nessa mesma linha, YAZGAN (1998), relatou que sete de nove (77%) pacientes com CS referiam uma sensação precedendo o movimento coréico, estabelecendo uma relação com o que é observado em pacientes com ST (LECKMAN e cols., 1993), reforçando a descrição de nossos dados.

Como mencionado acima, desses trabalhos com CS surgiram estudos descrevendo transtornos psiquiátricos em pacientes com infecção estreptocócica, sem FR e/ou CS, que serão relatados a seguir.

1.3.2 - Transtornos psiquiátricos e infecção estreptocócica, mesmo na ausência de FR e/ou CS

Apesar da literatura ter inicialmente focado a relação entre CS e TOC, na atualidade várias são as evidências acerca da associação entre transtornos psiquiátricos e infecção estreptocócica, mesmo na ausência de FR. Já no final da década de 20, surge a primeira menção de uma infecção bacteriana como agente etiológico de Transtorno de Tiques. SELLING (apud GARVEY e cols., 1998) descreve três casos que tiveram o início ou exacerbação dos tiques associados a uma sinusite aguda. O mesmo é novamente relatado por BROWN (apud GARVEY e cols., 1998) em 1957, descrevendo esta associação em 34 pacientes.

Na nossa década, com a mesma metodologia laboratorial aplicada pelo grupo do NIMH nos trabalhos com crianças com CS, KIESSLING e cols. (1993) dosaram os anticorpos antineuronais em 83 pacientes (separados em dois grupos com 50 e 33 pacientes, respectivamente). Essas crianças tinham sido encaminhadas para avaliação de THDA, problemas escolares e de comportamento. Nos 44% dos casos que apresentavam distúrbios do movimento (total de 45 crianças com Tiques Motores, Vocaís e movimentos coreiformes) a presença de anticorpos antineuronais foi fortemente positiva (semelhante ao encontrado em CS, 46%). Ainda resta mencionar que as crianças com distúrbio do movimento apresentaram títulos de ASLO mais elevados. Os autores finalizam sugerindo que existiria uma predisposição genética para o desenvolvimento de distúrbios do movimento, podendo ser desencadeados pela infecção estreptocócica.

Em 1994, KIESSLING e cols. descrevem 38 casos, sendo 19 com THDA e SOC e 19 com THDA sem SOC, sendo que o grupo de pacientes com SOC apresentava mais anticorpos contra núcleo caudado e putamen do que o grupo de pacientes que não tinha SOC associado. As pesquisas nessa área apontam, então, para um possível acometimento dos GB, discutindo-se as alterações apresentadas pelo núcleo caudado e putamen.

Em 1995, o grupo de Swedo publica um trabalho onde foi introduzida, pela primeira vez na literatura, a proposta de uma categoria nosográfica dedicada ao subtipo imunológico: o *Pediatric, Infection-Triggered, Autoimmune Neuropsychiatric Disorders* - PITANDS (ALLEN e cols., 1995). O termo genérico, infecção, foi utilizado nesse artigo que descreve quatro crianças com TOC e/ou ST, pois dois dos pacientes apresentaram os sintomas psiquiátricos após quadro infeccioso por *Influenza* e dois após quadro infeccioso por estreptococo.

Esse mesmo grupo de autores, posteriormente, propôs uma outra categoria nosográfica, o *Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections* - PANDAS (SWEDO e cols., 1997; 1998). Sugerem que os casos de TOC e ST, com início abrupto dos sintomas, com melhora ou remissão espontânea, após um processo

infecioso e com exames laboratoriais sugestivos de infecção estreptocócica apresentariam características comuns suficientes para que pudessem ser compreendidos como pertencentes a um mesmo subgrupo. Assim, os seguintes critérios diagnósticos foram propostos:

1. Presença de TOC ou TT, segundo os critérios do DSM-III-R ou DSM-IV.
2. Os sintomas devem iniciar entre os três anos e o começo da puberdade.
3. Início dos sintomas deve ser abrupto e no curso, exacerbações dramáticas são seguidas de remissões, por vezes, completa.
4. A piora dos sintomas deve estar, ao menos temporalmente, relacionada a uma infecção estreptocócica. Cultura positiva de orofaringe, ou títulos de antiestreptolisina O ou anti-DNAase aumentados são parâmetros que fundamentam esta relação.
5. Durante o episódio, anormalidades observadas no exame neurológico, como hiperatividade motora ou movimentos adventícios (como movimentos coreiformes ou tiques) devem estar presentes.

SWEDO e cols. (1998) propuseram que o PANDAS seria um quadro mais freqüente em meninos, apresentando um início precoce, geralmente até anterior ao esperado para o TOC da infância, e com comorbidades para THDA (40%), transtornos do humor (42%) e transtornos de ansiedade (32%). Ainda, essas crianças apresentariam certa inquietude motora, com movimentos semelhantes aos movimentos coreícos, labilidade emocional, comportamentos inadequados para a idade e dificuldades para dormir, lembrando, assim, o quadro apresentado pelas crianças com CS (SWEDO e cols., 1998). Baseado em suas observações, esses autores propõem que as crianças com este padrão de resposta poderiam apresentar apenas TOC ou TT quando a “dose” (ou quantidade) do agente etiológico, no caso a complexa estrutura antigênica do estreptococo, não tenha sido suficiente para desencadear CS (SWEDO e cols. 1998).

Após toda essa caracterização esses autores reformularam aquela que foi a hipótese que norteou os estudos por mais de dez anos. Passam a

acreditar que o modelo inicial onde TOC e CS teriam etiologias semelhantes, deveria ser substituído pela seguinte equação:

Agente patogênico + Susceptibilidade do hospedeiro ➤ resposta imune ➤ CS ou PANDAS (sintomas neuropsiquiátricos)

Assim, elementos antigênicos do estreptococo em associação com as características genéticas do indivíduo infectado modulariam um tipo de resposta imunológica que poderia, dependendo dos mecanismos envolvidos, manifestar o quadro da CS ou do PANDAS.

Finalmente concluem que as crianças com PANDAS poderiam ter um processo patogênico diferente das não-PANDAS. Este padrão de funcionamento estaria relacionado à vulnerabilidade genética e outros fatores biológicos. Se esta categoria realmente se mostrar consistente e pudermos avançar na compreensão da patogênese desse processo, poderíamos, então, desenvolver terapias direcionadas ao processo patológico (por exemplo: direcionada à resposta imune, através de plasmaferese ou imunoglobulinas, descritas mais detalhadamente a seguir), mais do que controlar paliativamente os sintomas, como tem sido realizado até o momento.

Mais recentemente, em outro trabalho, esse mesmo grupo propõe que PANDAS seja considerado um acrônimo e não uma categoria nosográfica (PERLMUTTER e cols., 1998) procurando reduzir, de certa maneira, o impacto dessa proposta. Além disso, é ainda relevante salientar que, THDA e transtornos do humor, em especial a depressão, são quadros que têm sido descritos nesses trabalhos, e possivelmente, também possam estar relacionados com um espectro de transtornos mentais associados à resposta imunológica à infecção estreptocócica (SWEDO e cols., 1998).

1.3.3 – Transtornos psiquiátricos, infecção estreptocócica e possíveis marcadores de susceptibilidade

Além dessas pesquisas sobre a frequência de transtornos psiquiátricos em pacientes com história de CS, FR ou simplesmente infecção estreptocócica, recentemente foi proposto um possível marcador biológico para o TOC, ST e PANDAS (MURPHY e cols., 1997; SWEDO e cols., 1997): a proteína D8/17, encontrada em células B e considerada um possível marcador biológico para FR (ZABRISKIE e cols., 1985).

Originalmente um antígeno chamado 883, foi encontrado em 72% dos portadores de FR e em apenas 17% dos controles saudáveis (PATARROYO e cols., 1979). Esse estudo permitiu o desenvolvimento de anticorpos capazes de identificar antígenos de células B presentes em pacientes com FR, tanto 883+ como 883- (KHANA e cols., 1989; ZABRISKIE e cols., 1985) que posteriormente resultaram no soro de anticorpos monoclonais D8/17 que é hoje um importante instrumento para o estudo da FR (ZABRISKIE, 1986).

A presença da D8/17 tem sido pesquisada por imunofluorescência ou mais recentemente pela citometria de fluxo. Considera-se que um determinado paciente é D8/17 positivo quando encontra-se mais de 12% das células B marcadas pelo soro de anticorpos monoclonais. Esse antígeno, cuja expressão está aumentada em 90-100% dos pacientes com FR (KHANA e cols., 1989; ZABRISKIE e cols., 1985) parece apresentar um aumento transitório durante a fase aguda da infecção estreptocócica, mantendo-se, no entanto, estável por anos após a fase ativa da doença (MURPHY e cols., 1997).

A função da proteína D8/17 e seu papel na fisiopatologia da FR ainda não foram estabelecidos, e menos ainda, o significado da presença desta proteína em alguns pacientes portadores de transtornos psiquiátricos. Recentemente, ela foi pesquisada por meio do soro de anticorpos monoclonais em 31 pacientes com TOC e/ou ST, com início na infância, comparados a um grupo de 21 casos controle, tendo sido positiva em 100%

dos casos de TOC/ST (MURPHY e cols., 1997). Nesse mesmo número do *American Journal of Psychiatry*, o grupo de Swedo publica um artigo descrevendo, com a mesma técnica de pesquisa, um grupo de 27 crianças com PANDAS, 9 com CS e 24 crianças de um grupo controle. Relatam que, em 85% de crianças com PANDAS, 89% das crianças com CS, e 17% dos controles, a D8/17 foi considerada positiva (SWEDO e cols., 1997).

Uma publicação, ainda mais recente, refere a presença desse possível marcador em crianças autistas (HOLLANDER e cols., 1999) colocando mais uma vez em dúvida a especificidade deste marcador (WALKUP, 1998). No entanto, os autores procuram compreender esse resultado especulando sobre possíveis relações entre os comportamentos repetitivos, freqüentes nessas crianças, e os sintomas obsessivo-compulsivos. Apesar desses dados, a expectativa inicial acerca de um possível marcador para TOC e ST deve ser reconsiderada, uma vez que algumas questões metodológicas precisam ser resolvidas para um maior esclarecimento desses dados (WALKUP, 1998).

1.3.4 - Transtornos psiquiátricos e infecção estreptocócica: implicações para o tratamento

A partir das evidências, acerca das relações entre a presença de auto-anticorpos e transtornos psiquiátricos, surgem alguns trabalhos relatando procedimentos terapêuticos em casos de TOC e/ou TT-ST baseados na interferência da resposta imunológica. Um artigo publicado em 1992, realizado em nosso meio, relata o tratamento de dois casos de ST com hormônio adrenocorticoesteróide (ACTH) e com prednisona (MATARAZZO, 1992). Embora esses casos não estivessem relacionados à infecção estreptocócica, admitiu-se que esses dados seriam consistentes com as pesquisas que se iniciavam àquela época (KIESSLING, 1993). Em 1995, ALLEN e cols. descrevem quatro casos de crianças com TOC e/ou ST resistentes aos tratamentos preconizados que acabaram apresentando

melhora da sintomatologia após utilização de procedimentos como plasmaferese, gamaglobulina e corticoterapia.

Já em 1996, o grupo do *Child Study Center* da Universidade de Yale publica um artigo descrevendo o caso de uma menina com Tiques crônicos e TOC. Estabelecem uma relação da piora dos sintomas após quadro de faringite, inclusive com cultura de orofaringe positiva. A melhora dos sintomas ocorreu após profilaxia com penicilina. Nesse caso, quando os sintomas estavam muito exacerbados, por duas vezes realizaram plasmaferese, implicando numa melhora dos sintomas (TUCKER e cols., 1996).

Em nosso meio, KOWACS e WERNECK (1997) relatam um caso de paciente com TOC e níveis aumentados de ASLO (600 a 1200 U. Todd / ml). Descrevem que após o uso intermitente de penicilina, por seis meses, pode-se observar diminuição dos sintomas, segundo uma escala de avaliação, assim como redução nos níveis da ASLO.

Em 1997, LEONARD refere em um artigo de revisão sobre o tema que um estudo duplo cego cruzado, com crianças com TOC e TT de início abrupto, utilizando penicilina profilática durante quatro meses, estava sendo realizado pelo grupo do NIMH americano (*National Institute of Mental Health*). Os resultados desse trabalho, ainda não publicado, parecem indicar não existir diferença entre a penicilina e o placebo na evolução dos casos (GARVEY, comunicação pessoal, 1998).

Por fim, em 1998, é publicado um caso de uma menina de 5 anos e meio que desenvolve agudamente tiques motores e vocais e TOC, preenchendo os critérios propostos para PANDAS. Nesse artigo é descrito o seguimento por um ano com procedimentos terapêuticos como imunoglobulina (1 gr/kg) e profilaxia com penicilina com resposta favorável no controle da sintomatologia (PERLMUTTER e cols., 1998).

Tendo exposto o que foi publicado sobre este tema, finalizaremos esta introdução com um resumo das principais idéias que nortearam essa tese, seguindo posteriormente para a apresentação dos resultados dessa pesquisa.

1.4 - Síntese deste trabalho

As pesquisas sobre o TOC sugerem ser este um transtorno heterogêneo (MIGUEL e cols., 1997a). Dentro das linhas de pesquisa do Projeto Transtornos do Espectro Obsessivo-Compulsivo - PROTOC, do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, temos desenvolvido diversos estudos buscando compreender, principalmente, possíveis diferenças fenotípicas que permitam a identificação de subgrupos.

Inicialmente, focalizamos a relação entre TOC e ST, e sugerimos algumas variáveis psicopatológicas (cognição, ansiedade autonômica, fenômenos sensoriais) que poderiam diferenciar comportamentos repetitivos em pacientes com TOC e/ou ST (MIGUEL e cols., 1995; 1997b). Além disso, descrevemos uma maior frequência de outras comorbidades como THDA em pacientes com TOC e ST quando comparados àqueles com TOC isolado (COFFEY e cols., 1998).

Mais recentemente, comparamos pacientes com TOC de início precoce (anterior aos 10 anos) com pacientes com início tardio (posterior aos 18 anos) (ROSÁRIO-CAMPOS, 1998). Observamos que nestes, os comportamentos repetitivos têm características específicas, com maior frequência de tiques, vivências sensoriais e um padrão fenotípico mais motor (MIGUEL e SHAVITT, 1996), podendo ser reunidos em um subgrupo mais homogêneo (ROSÁRIO-CAMPOS, 1998), com características que lembram o TOC associado à TT/ST.

Sendo o TOC ligado à FR e/ou CS, caracteristicamente de início precoce (SWEDO e cols., 1989; 1993; 1994; SWEDO e LEONARD, 1994) nosso grupo tem se questionado sobre como a expressão fenotípica (manifestações psicopatológicas e comorbidades psiquiátricas) se diferenciaria nestes indivíduos quando comparados aos pacientes com TOC de início precoce sem FR e/ou TOC associado à TT/ST sem FR. Além disso,

é nosso objetivo avançar na compreensão de qual seria o papel da FR, que é na realidade resultante de uma resposta imune anormal associada a uma vulnerabilidade genética (PATARROYO e cols., 1979; ZABRISKIE e cols., 1985; ZABRISKIE, 1986; HERDY e cols., 1992), na determinação de freqüências aumentadas de transtornos psiquiátricos (como o TOC, TT, THDA e TDM).

Este estudo avaliou crianças com FR, com e sem CS, que apresentaram suas manifestações psicopatológicas precocemente. Assim, decidimos estudar as manifestações neuropsiquiátricas associadas à FR, procurando identificar quais transtornos estariam relacionados diretamente à CS, e quais patologias estariam associadas à FR, independentemente do desenvolvimento de CS. Diferentemente do que foi estudado até o presente, decidimos detalhar as idades de início das diversas comorbidades, buscando assim, ainda que de maneira temporal, as possíveis relações entre essas manifestações. Idades de início concomitantes poderiam sugerir processos patofisiológicos comuns entre FR e manifestações psiquiátricas, como por exemplo, mecanismos humorais associados à presença de níveis de anticorpos circulantes aumentados, esperados na fase aguda da doença imune-mediada (TARANTA e MARKOWITZ, 1989). Por outro lado, as manifestações psicopatológicas que antecedessem o início da FR poderiam sugerir que fatores ligados à susceptibilidade genética seriam determinantes para o surgimento das alterações psiquiátricas, ficando a infecção bacteriana com uma importância secundária.

Certos que as categorias nosográficas, pertinentes à limitação atual do conhecimento, não devem e nem podem dar conta da complexidade do sujeito humano, mas que o reducionismo clínico é necessário para um certo tipo de desenvolvimento, ressaltamos que os resultados e conclusões desse trabalho devem ser considerados sempre dentro das implicações epistemológicas a que qualquer exercício teórico está inexoravelmente aprisionado (MERCADANTE, 1995).

2 - OBJETIVOS E HIPÓTESES

O objetivo desta tese foi descrever as manifestações psicopatológicas de pacientes com Febre Reumática com ou sem Coréia de Sydenham, em fase ativa, comparando-os a um grupo controle de crianças sem doença imune-mediada.

As seguintes hipóteses foram consideradas:

1º) O TOC e/ou SOC são mais freqüentes em pacientes com CS quando comparados a pacientes com Febre Reumática e controles normais. Da mesma forma, o TOC e/ou SOC são mais freqüentes em pacientes com Febre Reumática, mesmo sem CS, quando comparados a indivíduos normais.

2º) A ST e/ou TT são mais freqüentes em pacientes com CS quando comparados com pacientes com Febre Reumática e controles normais. Da mesma forma, a ST e/ou TT são mais freqüentes em pacientes com Febre Reumática, mesmo sem CS, quando comparados a indivíduos normais.

3º) Outros transtornos psiquiátricos, além do TOC e ST, são mais freqüentes em pacientes com CS quando comparados com pacientes com Febre Reumática e controles normais. Da mesma forma, outros transtornos psiquiátricos são mais freqüentes em pacientes com Febre Reumática, mesmo sem CS quando comparados a indivíduos normais.

3 - CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 - Amostra

Este projeto foi aprovado pela Comissão de Normas Éticas e Regulamentares do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e pela Comissão de Normas Éticas e Regulamentares da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Foram estudados 62 pacientes — 42 pacientes com FR com e sem CS (FR_{TOTAL}) e 20 controles — todos com idade entre 5 e 16 anos, divididos em três grupos. O grupo FR_{TOTAL} foi constituído por 22 pacientes com Febre Reumática com Coréia de Sydenham (FR+CS) e 20 pacientes com Febre Reumática sem Coréia de Sydenham (FR-CS). O grupo controle CTRL foi constituído por 20 pacientes sem doença imune-mediada.

Os grupos FR+CS e FR-CS foram constituídos por todos os casos novos, consecutivos, dos Ambulatórios de Reumatologia Pediátrica e de Neurologia Pediátrica, do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICr-HC-FMUSP) e do Serviço de Reumatologia Pediátrica da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, no período de julho de 1995 a fevereiro de 1997. Essas crianças preencheram os seguintes critérios de inclusão:

- a. Diagnóstico de Febre Reumática de acordo com os critérios de Jones modificado (AHA, 1984).
- b. Casos de FR e CS em atividade, isto é, com a presença de pelo menos um dos seguintes processos: artrite, novos sopros orgânicos, cardiomegalia, pulsação acima de 100 batimentos por minuto durante o sono, coréia, eritema marginado ou nódulos subcutâneos (TARANTA e

MARKOWITZ, 1989).

- c. Idade maior que 5 anos e menor que 17 anos.

Foram considerados como critérios de exclusão:

- a. Antecedente de traumatismo crânio-encefálico com amnésia pós-traumática.
- b. Deficiência mental moderada ou grave.
- c. Diagnóstico atual de dependência de álcool ou outras drogas, de acordo com os critérios do DSM-IV (APA, 1994).
- d. Antecedente de outras doenças sistêmicas ou neurológicas, ou de uso de medicamentos capazes de induzir manifestações psicopatológicas.

O grupo controle foi constituído por pacientes da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, escolhidos aleatoriamente, no Ambulatório de Cardiologia Pediátrica, no Ambulatório de Puericultura, no Serviço de Ortopedia e Traumatologia e no Pronto Atendimento de Pediatria. Os casos foram pareados quanto a sexo e idade com o grupo FR-CS. Casos com diagnóstico ou suspeita de doença auto-imune ou imune-mediada não foram considerados.

Foram estudadas 17 crianças oriundas do ICr-HC-FMUSP e 45 da Santa Casa de São Paulo. Ao analisarmos as amostras, segundo o hospital de origem, nenhuma diferença relevante foi encontrada.

Antes de ser admitido no projeto, todos os indivíduos, pacientes e seus responsáveis legais, foram informados sobre os objetivos da pesquisa, seus riscos e tempo médio de duração das entrevistas, assinando o termo de consentimento pós-informação.

3.2 - Avaliação psiquiátrica

Os pacientes foram submetidos a uma avaliação psiquiátrica composta por anamnese livre, anamnese semi-estruturada, escalas de avaliação e entrevista semi-estruturada, descritas a seguir. Estes instrumentos fazem parte do protocolo do Projeto Transtorno Obsessivo-Compulsivo (PROTOC) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas

da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ROSÁRIO-CAMPOS e cols., 1997), estando disponíveis para consulta. A avaliação foi realizada em duas etapas. Em um primeiro momento os pacientes e seus responsáveis receberam um caderno com questionário médico, questionário de fatores de risco e questionário para avaliação da Síndrome de Tourette e do Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TS-OC). Em uma segunda etapa, este caderno preenchido foi sistematicamente revisado pelo autor desta tese, em conjunto com os responsáveis e paciente. Após esta revisão, realizava-se uma entrevista semi-estruturada, descrita a seguir, a Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, Epidemiological Edition (K-SADS-E). Procurou-se aplicar todos os instrumentos em apenas uma entrevista, que teve a duração média de três horas, com a presença da criança e pelo menos um dos responsáveis.

3.2.1 - Anamnese psiquiátrica

O “Questionário Médico e de Fatores de Risco” foi especialmente desenvolvido para este estudo, pela equipe do PROTOC. Ele foi criado a partir das traduções e adaptações de outros dois questionários: o “Questionário Médico” (*Medical Questionnaire*) desenvolvido pela equipe da “OCD Clinic and Research Unit do Hospital Geral de Massachusetts”, na Faculdade de Medicina da Universidade de Harvard e a “Entrevista Modificada sobre Fatores de Risco e de Proteção no Desenvolvimento Precoce” (*Modified Schedule for Risk and Protective Factors in Early Development*), desenvolvida pela equipe do *Yale Child Study Center*, na Escola Médica da Universidade de Yale. Ele era preenchido, previamente, pelo paciente e seus pais ou outro parente e verificado durante a consulta médica quanto à fidedignidade do seu feitiço, bem como para o esclarecimento de eventuais dúvidas. Este instrumento é composto por questões relativas a dados demográficos (tais como sexo, idade, estado civil, naturalidade, procedência, escolaridade, profissão), história médica pessoal e antecedentes familiares.

A investigação dos antecedentes pessoais dos pacientes abrangeu várias fases do desenvolvimento, incluindo perguntas sobre o período pré-natal (presença de náuseas e vômitos intensos, sangramentos, doenças infecto-contagiosas, uso de mais de dez cigarros por dia ou outras intercorrências durante a gestação); o parto (classificou-se como problemas: prematuridade, uso de fórceps, peso abaixo de 2.500g e baixo APGAR); e o primeiro ano de vida do paciente (codificou-se como problemas: mais de uma hospitalização no primeiro ano, infecções repetidas e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor). Entre as patologias clínicas investigou-se: histórico da Febre Reumática e infecções de vias aéreas superiores repetidas, com ou sem confirmação laboratorial da presença de estreptococo beta-hemolítico do grupo A; crises convulsivas; traumatismo crânio-encefálico. Em relação à história psiquiátrica pregressa questionou-se: diagnósticos psiquiátricos anteriores; tipos de tratamentos; medicações e dosagens prescritas; hospitalizações psiquiátricas prévias.

Os antecedentes psiquiátricos familiares (pais e irmãos; avós, tios e primos) também foram investigados por meio de perguntas contidas neste “Questionário Médico e de Fatores de Risco”.

A determinação do nível socioeconômico foi feita através da utilização de dois critérios: o da Associação Brasileira de Anunciantes - ABA, e o da Associação Brasileira do Instituto de Pesquisa de Mercado - ABIPME (MARPLAN, 1989). De acordo com estes critérios, classes sociais A, B, C, D e E são definidas com base nos índices obtidos a partir do grau de instrução do chefe da família, pela presença de empregada doméstica mensalista e pela quantidade possuída dos seguintes itens de conforto doméstico: televisão, rádio, banheiro, automóvel, aspirador de pó e máquina de lavar roupa.

3.2.2 - Entrevista semi-estruturada para o diagnóstico psiquiátrico

Como entrevista semi-estruturada para o diagnóstico psiquiátrico utilizou-se o Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia,

Epidemiological Edition (K-SADS) (ORVASCHEL e PUIG-ANTICH, 1987), versão atualizada para o DSM-IV (APA, 1994) e traduzido para o português (MERCADANTE e cols., 1995). O K-SADS-E verifica e registra episódios psicopatológicos, passados ou atuais, em crianças e adolescentes (idade de 6-17), segundo critérios do DSM-III-R e DSM-IV. O K-SADS-E não avalia os níveis de gravidade dos sintomas, tornando-o menos sensível à mudança e/ou efeitos do tratamento. Estão incluídas no K-SADS-E as seguintes categorias de transtorno: distímia, transtorno depressivo maior, transtorno de adaptação, transtorno de temperamento deprimido, depressão indefinida (depressão leve), transtorno esquizo-afetivo - tipo deprimido, ciclotímia, transtorno maníaco, mania não específica (hipomania), transtorno esquizo-afetivo - tipo maníaco, esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme, ansiedade de separação, transtorno do pânico, transtorno fóbico (agorafobia, social e simples), transtorno de excesso de ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo, anorexia nervosa, bulimia nervosa, transtorno de hiperatividade e déficit de atenção, transtorno oposicional, transtorno de conduta, transtorno por uso de álcool, de cigarros, de drogas, outros transtornos psiquiátricos.

O K-SADS-E deve ser usado somente por pessoas treinadas na avaliação psiquiátrica de crianças e adolescentes. Além disso, o entrevistador deve estar plenamente familiarizado com a estrutura da entrevista e com os critérios do DSM-III-R e DSM-IV. Muitas áreas adicionais do funcionamento da criança não foram especificamente abordadas pelo K-SADS-E (por exemplo: QI, desempenho escolar). Os pesquisadores são encorajados a complementar a entrevista psiquiátrica com qualquer informação adicional coletando os dados necessários para seu protocolo de pesquisa ou avaliação clínica.

No K-SADS-E a classificação em geral é obtida por entrevistas individuais, primeiro com os pais e depois com a criança, e finalmente chegando a uma classificação resumida que inclui todas as fontes de informação disponíveis e o uso do bom senso do entrevistador. Quando há uma discrepância confronta-se a criança com o relatório dos pais e, se

necessário, junta-se os pais e a criança para discutir-se os motivos dessas diferenças. Finalmente, o entrevistador deve usar seu julgamento clínico na determinação da classificação final.

3.2.2.1 - Estrutura da entrevista

Cada sessão do K-SADS-E começa com uma descrição sucinta da categoria do transtorno abrangido. DSM-III-R e DSM-IV deve ser consultado para uma discussão mais completa dos critérios diagnósticos. Amostras de perguntas feitas à criança são dadas para a maioria dos sintomas avaliados. Em geral estão redigidas com palavras apropriadas para as crianças mais jovens a quem a entrevista se dirige. Essas perguntas servem como guia para o avaliador obter a informação necessária para uma avaliação clínica da presença ou ausência do sintoma. Os entrevistadores devem se sentir à vontade para fazer quaisquer perguntas adicionais necessárias para chegar a uma avaliação precisa, devem também mudar as palavras ao entrevistar adolescentes e mudar corretamente para a terceira pessoa ao entrevistar pais. Essa é uma entrevista semi-estruturada e não uma entrevista estruturada, portanto espera-se que os entrevistadores participem ativamente na formulação das perguntas e na classificação das respostas.

O K-SADS-E procura fazer uma avaliação sobre toda a vida, isto é, pergunta sobre episódios passados e atuais do transtorno. Portanto as perguntas estão formuladas nos tempos presente e passado.

A informação sobre cronologia, tratamento, deficiência e gravidade deve ser registrada para cada categoria de transtorno. Isto fornecerá dados sobre início, fim, duração e número de episódios, bem como sobre tipo e extensão do tratamento e do comprometimento funcional. Um transtorno deve ser considerado presente enquanto persistirem os sintomas ativos da moléstia e/ou comprometimento funcional devido à moléstia. O transtorno estará em remissão quando os sintomas desaparecerem, mesmo se o sujeito continuar em tratamento.

A investigação de outros Transtornos do Espectro Obsessivo-

Compulsivo, não abordados na K-SADS-E, foi feita através de Módulos Adicionais, traduzidos ou elaborados por ROSÁRIO-CAMPOS (1998), que pesquisam a presença dos diagnósticos de Tiques Crônicos, Síndrome de Tourette, Tricotilomania, Cleptomania, Jogar Compulsivo e Piromania. A investigação dos sintomas de desatenção e hiperatividade/impulsividade foi realizada baseada nos critérios propostos pelo DSM-IV (APA, 1994), seguindo a versão da K-SADS-E utilizada.

3.2.3 - Diagnóstico psiquiátrico

Os diagnósticos psiquiátricos foram definidos segundo os critérios do Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais da Associação Americana de Psiquiatria - DSM-IV, 4ª edição (APA, 1994), utilizando-se as informações obtidas por meio dos instrumentos acima descritos, junto aos pais e à criança, pela observação direta da criança e pelo julgamento clínico do autor dessa tese.

Para a definição da idade de início consideramos o preenchimento dos critérios diagnósticos propostos pelo DSM-IV (APA, 1994), como tem sido utilizado pelos estudos de incidência (EATON, 1995). A idade de início dos SOC e dos sintomas de hiperatividade/impulsividade e desatenção foi definida conforme as propostas contidas na K-SADS-E.

3.2.4 - Escalas de avaliação

3.2.4.1 - Questionário para avaliação da Síndrome de Tourette e do Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TS-OC)

Este instrumento contém os sintomas listados em duas outras escalas, a Escala Yale-Brown de Sintomas Obsessivo-Compulsivos (Y-BOCS) (GOODMAN e cols., 1989a; 1989b) e a Escala de Avaliação Global de Tiques do Yale Child Study Center (YGTSS) (LECKMAN e cols., 1989), descritas a seguir, acrescidos de exemplos didáticos para cada um

dos sintomas apresentados. Ele foi desenvolvido pela equipe do Yale Child Study Center com o objetivo de facilitar o autopreenchimento por parte do paciente e seus familiares. Traduzido para o português pela equipe do PROTOC (ROSÁRIO-CAMPOS, 1998), é composto por duas partes: a primeira corresponde a descrições detalhadas de tiques motores simples e complexos; tiques vocais simples e complexos; tiques múltiplos; gravidade, intensidade e incômodo causados pelos tiques durante a semana anterior; idade de início dos tiques; tratamentos prévios; e presença de sensações físicas antecedendo os tiques. Caso o paciente apresente estas sensações premonitórias investiga-se sua localização, a possibilidade do paciente utilizá-las como auxílio para suprimir os tiques e o efeito da medicação sobre elas.

A segunda parte investiga os Sintomas Obsessivo-Compulsivos. Abrange todas as questões da Y-BOCS com exemplos citados após cada item para facilitar a compreensão por parte do paciente. Por exemplo: na Y-BOCS original o primeiro item sobre obsessão de agressão é “medo de se ferir”. No TS-OC, este mesmo item é descrito como: “medo de se ferir: medo de comer com faca ou garfo, medo de segurar objetos pontiagudos, medo de andar próximo a janelas de vidro”. Introduz, ainda, itens sobre outros comportamentos do Espectro Obsessivo-Compulsivo tais como Transtorno Dismórfico Corporal, Tricotilomania, Comprar Compulsivo, Jogar Compulsivo e Impulsos Sexuais; sobre a idade de início das obsessões e das compulsões; sobre a investigação da presença de sensações, sentimentos e/ou percepções precedendo as compulsões.

A Y-BOCS classifica as obsessões e as compulsões separadamente. As obsessões, por exemplo, são divididas em oito grupos de acordo com seus temas: agressão, contaminação, sexuais, colecionismo/guardar objetos inúteis, religiosas (escrupulosidade), necessidade de simetria ou exatidão, somáticas e obsessões diversas. Para cada grupo, descrevem-se os exemplos mais frequentes. As compulsões são divididas em sete grupos: compulsões de limpeza/lavagem, de verificação, de repetição, de contagem, de ordenação/arranjo, de colecionismo/acumular objetos e compulsões

diversas.

Para todos os itens codificou-se se os sintomas ocorreram apenas no passado ou ainda permanecem no presente e quais as idades de início e fim de cada sintoma.

Apesar de ter sido desenvolvida para ser auto-aplicável, decidimos preenchê-la em conjunto com a criança e seu responsável, pois percebemos que alguns pacientes tinham dificuldade em realizar esta tarefa. Para avaliação da gravidade dos SOC utilizou-se a escala de gravidade da Y-BOCS (ASBAHR e cols., 1992).

3.2.4.1.1 - Escala de Gravidade da Yale-Brown de Sintomas Obsessivo-Compulsivos (Y-BOCS)

Foi utilizada a tradução para o português (ASBAHR e cols., 1992) da escala para avaliação da gravidade dos Sintomas Obsessivo-Compulsivos da Y-BOCS (GOODMAN e cols., 1989a; 1989b). Ela é composta por dez questões, com variação de 0 a 4, e pontuação máxima de 20 pontos para obsessões e 20 pontos para compulsões. Investiga a duração dos sintomas, interferência nas atividades, angústia ou incômodo causado pelos SOC, tentativa de resistência e controle que o paciente tem sobre as obsessões e compulsões.

3.2.4.1.2 - Escala de Avaliação Global de Tiques desenvolvida pelo Yale Child Study Center (YGTSS)

A primeira parte desta escala corresponde a um resumo da lista de sintomas do questionário TS-OC, sem as descrições e os exemplos dos diversos tipos de tiques. Optamos, portanto, em utilizar o TS-OC para identificação e classificação dos tiques. A segunda parte corresponde à escala de gravidade de tiques da YGTSS (LECKMAN e cols., 1989), traduzida para o português pela equipe do PROTOC. Composta por questões sobre número, frequência, intensidade, complexidade, interferência

e comprometimento causado pela presença dos tiques motores e vocais. Sua pontuação máxima é 100, sendo 25 pontos para tiques motores, 25 para tiques vocais e 50 para comprometimento geral.

3.3 - Análise estatística

A análise estatística foi feita utilizando-se o Systat for Windows, versão 5 (SYSTAT, 1992) e o SPSS for Windows, versão 6.0 (SPSS, 1993). Comparações entre variáveis categóricas foram realizadas por meio de tabelas de contingência utilizando o Pearson qui-quadrado (ou teste exato de Fisher, para tabelas 2X2). Comparações entre variáveis contínuas foram realizadas através do ANOVA e pelo teste t-Student quando apenas dois grupos estavam sendo estudados. Para determinar o risco relativo para o desenvolvimento de CS e TOC a partir de outras condições mórbidas foi utilizada regressão logística e o seguinte modelo matemático:

$$\frac{e^F}{(1 + e^F)}$$

onde,

e : função exponencial

F = constante a + coeficiente b x variável preditora, para as condições de variáveis contínuas e,

F = constante a + (coeficiente b x y) + (coeficiente c x z), para as condições de variáveis dicotômicas, sendo y e z = 1 (para a presença da variável) e, y e z = 0 (para a ausência da variável).

4 - RESULTADOS

Apresentamos a seguir, inicialmente, os resultados obtidos da comparação entre dois grupos: o grupo de crianças portadoras de Febre Reumática, com ou sem Coréia de Sydenham (FR_{TOTAL}) e o grupo controle de crianças sem doenças auto-imunes ou imune-mediadas (CTRL). Em seguida, são apresentados os resultados da comparação entre os três grupos, crianças com Coréia de Sydenham (FR+CS), crianças com Febre Reumática sem Coréia de Sydenham (FR-CS) e crianças sem doenças auto-imunes ou imune-mediadas (CTRL). Por fim, para alguns dados significativos, apresentamos a comparação entre os grupos FR+CS e FR-CS.

4.1 - Dados demográficos

A análise dos dados demográficos relativos a sexo, idade e anos de escolarização é apresentada na tabela 1. Não foi observada nenhuma diferença significativa entre os grupos FR_{TOTAL} e CTRL. A idade mínima foi de 5 anos, a máxima de 16, média geral de 10,6 (d.p.=2,7).

TABELA 1 - DADOS DEMOGRÁFICOS, SEGUNDO DISTRIBUIÇÃO POR SEXO, IDADE E ESCOLARIDADE (ANOS) NOS PACIENTES COM FEBRE REUMÁTICA E CONTROLES

	FR _{TOTAL}		CTRL		Teste	<i>p</i>
Sexo	n	%	n	%	Exato de Fisher	
Masculino	20	47,6	12	60,0		
Feminino	22	52,4	08	40,0		0,423
Idade	Média	d.p.	Média	d.p.	t-Student	
	10,6	2,7	10,7	2,7	t = -0,109	0,913
Escolaridade (em anos)	Média	d.p.	Média	d.p.	t-Student	
	4,2	2,1	4,7	2,3	t = -0,832	0,409

FR_{TOTAL} - grupo de pacientes com FR com e sem CS (n=42)

CTRL - grupo controle (n=20)

FR - Febre Reumática

CS - Coréia de Sydenham

A análise dos dados demográficos nos três grupos é apresentada na tabela 1a. Nenhuma diferença significativa foi observada quando estudamos as variáveis descritas a seguir. A distribuição por sexo foi pareada considerando-se o grupo de FR-CS e controle. Podemos observar uma frequência aumentada de meninas no grupo FR+CS.

TABELA 1a - DADOS DEMOGRÁFICOS, SEGUNDO DISTRIBUIÇÃO POR SEXO, IDADE E ESCOLARIDADE (ANOS) NOS TRÊS GRUPOS ESTUDADOS

	FR-CS		FR+CS		CTRL		Teste	<i>p</i>
Sexo	n	%	N	%	n	%		
Masculino	12	60	8	36	12	60	$\chi^2 = 3.175$	0.204
Feminino	8	40	14	63	8	40		
Idade (anos)	Média	d.p.	Média	d.p.	Média	d.p.	F = 0.022	0.978
	10.7	2.7	10.6	2.8	10.7	2.7		
Educação (anos)	Média	d.p.	Média	d.p.	Média	d.p.	F = 1.304	0.279
	4.1	2.4	4.3	2.1	4.7	2.3		

FR-CS - grupo de pacientes com FR sem CS (n=20)

FR+CS - grupo de pacientes com CS (n=22)

CTRL - grupo controle (n=20)

FR - Febre Reumática

CS - Coréia de Sydenham

A análise da classe social (Tabela 2), também não revelou diferença significativa entre os dois grupos. Porém podemos observar que 56% dos casos com Febre Reumática pertencem às classes D e E, segundo os critérios da Associação Brasileira de Anunciantes (MARPLAN/ABA, 1989), enquanto apenas 36% dos casos do grupo controle estão dentro destas categorias. Devemos ressaltar que, no entanto, mais de 80% (n=49) de todos os casos estudados pertencem às classes C e D. Não foi observada diferença quanto à classe social quando comparamos os grupos FR+CS e FR-CS.

TABELA 2 - CLASSIFICAÇÃO SOCIAL SEGUNDO CRITÉRIOS DA ABA (MARPLAN, 1989) DOS PACIENTES COM FEBRE REUMÁTICA E CONTROLES

Classe	FR _{TOTAL}		CTRL	
	n	%	n	%
A	1	2,6	0	-
B	3	7,7	2	10,5
C	13	33,3	10	52,6
D	21	53,9	5	26,3
E	1	2,6	2	10,5

Teste utilizado: Qui-Quadrado de Pearson, com $\chi^2=5,532$, gl=4 e $p=0,237$.

FR_{TOTAL} - grupo de pacientes com FR com e sem CS (n=42)

CTRL - grupo controle (n=20)

FR - Febre Reumática

CS - Coréia de Sydenham

ABA - Associação Brasileira de Anunciantes

4.2 - Dados relevantes da anamnese psiquiátrica

4.2.1 - Antecedentes pessoais

A análise dos dados relativos a complicações gestacionais e peripartais, assim como tabagismo, é apresentada na tabela 3. Não foi observada nenhuma diferença significativa quando comparamos FR_{TOTAL} e CTRL, exceto quanto à presença de náuseas durante a gestação. As

seguintes complicações gestacionais foram pesquisadas: ganho de peso excessivo, anemia grave, glicemia elevada, casos anteriores de prematuridade ou pós-maturidade, sangramento vaginal, proteinúria, edemas de membros, convulsões, hipertensão, toxicomania, placenta prévia, incompatibilidade sangüínea.

A presença de náuseas durante a gestação foi pesquisada segundo sua intensidade. Foram considerados para análise, apenas os casos referidos como de intensidade, “freqüentemente”, a mais grave de nossa avaliação. A análise da presença de náusea, comparando-se os grupos FR+CS e FR-CS não apresentou diferença significativa.

**TABELA 3 - ALGUNS PROBLEMAS GESTACIONAIS E PERIPARTAIS
OBTIDOS POR MEIO DO QUESTIONÁRIO DE FATORES DE
RISCO NOS PACIENTES COM FEBRE REUMÁTICA E
CONTROLES**

	FR _{TOTAL}		CTRL		χ^2 /Fisher	gl	p
	n	%	n	%			
Gestação	2	4,8	1	5	1,502	2	0,472
Cigarro	12	28,6	6	30	3,232	3	0,357
Parto	1	2,4	0	-	2,036	2	0,361
Náusea (total)	21	50	0	-			0,000*
Náusea (1º tri.)	15	35,7	0	-			0,001*

* *significativo*

FR_{TOTAL} - grupo de pacientes com FR com e sem CS (n=42)

CTRL - grupo controle (n=20)

FR - Febre Reumática

CS - Coréia de Sydenham

4.2.2 - Antecedentes familiares

A análise dos dados de história familiar de doenças psiquiátricas, obtidos por meio de questionário médico, comparando os grupos FR_{TOTAL} e CTRL, é apresentada na tabela 4. O TOC foi encontrado mais freqüentemente no grupo FR_{TOTAL} quando comparado ao grupo CTRL. Não houve diferença em relação à presença de Depressão, Tiques e outros transtornos psiquiátricos. Não foram encontrados casos de THDA e ST. A

comparação entre FR+CS e FR-CS não apresentou diferença significativa para nenhum dos transtornos.

**TABELA 4 - HISTÓRIA FAMILIAR PARA TRANSTORNOS
PSIQUIÁTRICOS, SEGUNDO INFORMAÇÕES OBTIDAS NO
QUESTIONÁRIO MÉDICO, DOS PACIENTES COM FEBRE
REUMÁTICA E CONTROLES**

História Familiar	FR _{TOTAL}		CTRL		p
	n	%	n	%	
Tiques	8	19,05	1	5	0,139
TOC	7	16,67	0	-	0,045*
Depressão	1	2,38	0	-	1,000
Outros	15	35,71	5	25	0,383

Teste utilizado: exato de Fisher

** significativo*

FR_{TOTAL} - grupo de pacientes com FR com e sem CS (n=42)

CTRL - grupo controle (n=20)

FR - Febre Reumática

CS - Coréia de Sydenham

4.3 - Diagnóstico psiquiátrico

A análise dos diagnósticos psiquiátricos encontrados, comparando-se os grupos FR_{TOTAL} e grupo CTRL é apresentada na tabela 5. Observou-se uma diferença significativa quando estudamos o TDM e o THDA, sendo encontrada uma maior freqüência desses diagnósticos no grupo FR_{TOTAL} quando comparado ao grupo CTRL. O TOC, a Síndrome de Tourette, Enurese e outros Transtornos de Ansiedade foram encontrados mais freqüentemente nas crianças do grupo FR_{TOTAL}, porém sem diferença estatística em relação ao grupo CTRL. O Transtorno de Tiques (TT), quando analisado segundo a presença de ao menos algum tipo de tique (motor, vocal ou estalido), apresentou diferença significativa, com uma freqüência aumentada no grupo FR_{TOTAL} quando comparado ao grupo CTRL (Tabela 5). Quando estudados separadamente, como tiques motores, tiques com emissão vocal e estalido de lábios, observamos diferença significativa

apenas para estalido. Nessa comparação entre grupo FR_{TOTAL} e grupo CTRL, foi encontrada uma tendência de maior freqüência de tiques vocais no grupo FR_{TOTAL} (Tabela 5).

TABELA 5 - DIAGNÓSTICOS PSIQUIÁTRICOS MAIS FREQUENTES NOS PACIENTES COM FEBRE REUMÁTICA E CONTROLES

	FR _{TOTAL}		CTRL		<i>p</i>
	N	%	n	%	
TDM	9	21,4	0	-	0,047*
THDA	10	23,8	0	-	0,023*
Algum tique	20	47,6	2	10	0,004*
Tique Motor	13	31	2	10	0,112
Vocal	7	16,7	0	-	0,085
Estalido	10	23,8	0	-	0,023*
ST	2	4,8	0	-	1,000
TOC	5	11,9	0	-	0,165
Ansiedade de Separação	4	9,5	2	10	1,000
Fobia Social	3	7,1	0	-	0,545
Ansiedade Generalizada	3	7,1	0	-	0,545
Enurese	5	11,9	0	-	0,165

Teste utilizado: exato de Fisher.

** significativo*

FR_{TOTAL} - grupo de pacientes com FR com e sem CS (n=42)

CTRL - grupo controle (n=20)

FR - Febre Reumática

CS - Coréia de Sydenham

A análise dos diagnósticos psiquiátricos encontrados, comparando-se os três grupos é apresentada na tabela 5a. Observou-se uma maior freqüência dos diagnósticos de TDM, TT e THDA no grupo FR+CS, quando comparado ao grupo FR-CS e grupo CTRL. Além disso, outros Transtornos de Ansiedade, assim como Síndrome de Tourette, também foram encontrados mais freqüentemente no grupo FR+CS, porém sem diferença estatisticamente significativa.

TABELA 5a - DIAGNÓSTICOS PSIQUIÁTRICOS MAIS FREQUENTES NOS TRÊS GRUPOS ESTUDADOS

	FR-CS		FR+CS		CTRL		χ^2	gl	<i>p</i>
	n	%	N	%	n	%			
TDM	0	-	9	40,9	0	-	19,142	2	0,000*
THDA	0	-	10	45,5	0	-	21,678	2	0,000*
Algum tique	4	20	16	72,7	2	10	21,098	2	0,000*
Tique Motor	4	20	9	41	2	10	5,740	2	0,057*
Vocal	0	-	7	31,8	0	-	14,347	2	0,001*
Estalido	0	-	10	45,5	0	-	21,678	2	0,000*
ST	0	-	2	9,1	0	-	3,758	2	0,153
TOC	2	10	3	13,6	0	-	2,777	2	0,249
Ansiedade de Separação	1	5	3	13,6	2	10	0,897	2	0,638
Fobia Social	1	5	2	9,1	0	-	1,882	2	0,390
Ansiedade Generalizada	1	5	2	9,1	0	-	1,882	2	0,390
Enurese	3	15	2	9,1	0	-	3,083	2	0,214

Teste utilizado: qui-quadrado de Pearson

*significativo

FR-CS - grupo de pacientes com FR sem CS (n=20)

FR+CS - grupo de pacientes com CS (n=22)

CTRL - grupo controle (n=20)

FR - Febre Reumática

CS - Coréia de Sydenham

Outros diagnósticos psiquiátricos foram encontrados, porém, com menor frequência. A Distímia foi encontrada em apenas um menino do grupo FR+CS. Nenhum caso de esquizofrenia foi encontrado, porém dois casos referiram alucinações auditivas, sem prejuízo do funcionamento social, psicológico e escolar. Apenas dois casos de Fobia Social do grupo de FR+CS, dois casos de Agorafobia (um do FR+CS e outro do grupo CTRL) e dois casos no grupo FR-CS com Fobia Específica. O Transtorno Oposicional Desafiante foi encontrado em dois casos do grupo FR+CS e um caso do grupo FR-CS. Apenas dois casos do grupo CTRL apresentaram sintomas de Transtorno de Linguagem, porém nenhum preencheu critério diagnóstico. Um caso no grupo CTRL apresentou encoprese e uma menina do grupo FR+CS apresentou Tricotilomania.

Nenhum caso de Mania, Esquizofrenia, Pânico, Estresse pós-traumático, Anorexia, Bulimia, Transtorno de Conduta, uso/abuso ou

dependência de álcool, cigarro, drogas; Transtorno do Desenvolvimento, Cleptomania e Transtorno Dismórfico Corporal foram encontrados.

4.3.1 - Sintomas Obsessivo-Compulsivos

A análise dos SOC é apresentada na tabela 6. Uma maior frequência de sintomas obsessivos e compulsivos foi observada no grupo FR_{TOTAL} quando comparado ao grupo CTRL, sendo esta diferença estatisticamente significativa.

TABELA 6 - PRESENÇA DE SINTOMAS OBSESSIVO-COMPULSIVOS NOS PACIENTES COM FEBRE REUMÁTICA E CONTROLES

	FR _{TOTAL}		CTRL		<i>p</i>
	N	%	n	%	
SOC	12	28,6	0	-	0,006*
Obsessão	8	19	0	-	0,045*
Compulsão	11	26,2	0	-	0,011*

Teste utilizado: exato de Fisher.

* significativo

FR_{TOTAL} - grupo de pacientes com FR com e sem CS (n=42)

CTRL - grupo controle (n=20)

SOC - Sintomas Obsessivo-Compulsivos

FR - Febre Reumática

CS - Coréia de Sydenham

A análise dos SOC considerando-se os grupos FR+CS e FR-CS não apresentou diferença significativa (Tabela 6a). Apenas uma menina, do grupo FR+CS apresentou sintoma obsessivo sem compulsão. Os diferentes tipos de obsessões e compulsões, obtidos na Y-BOCS, segundo os diagnósticos de CS, FR sem CS, são apresentados nas tabelas 6b e 6c, respectivamente.

TABELA 6a - PRESENÇA DE SINTOMAS OBSESSIVO-COMPULSIVOS
ENTRE OS PACIENTES COM FEBRE REUMÁTICA

	FR-CS		FR+CS		<i>p</i>
	n	%	n	%	
SOC	5	25	7	31,8	0,738
Obsessão	4	20	4	18,2	1,000
Compulsão	5	25	6	27,3	1,000

Teste utilizado: exato de Fisher.

FR-CS - grupo de pacientes com FR sem CS (n=20)

FR+CS - grupo de pacientes com CS (n=22)

FR - Febre Reumática

CS - Coréia de Sydenham

TABELA 6b - TIPOS DE OBSESSÃO ENCONTRADOS ENTRE OS
PACIENTES COM FEBRE REUMÁTICA (NÚMEROS DE
CASOS)

Obsessões	FR-CS	FR+CS
Agressão	3	1
Contaminação	1	6
Sexual	0	1
Colecionismo	3	5
Religiosa	1	2
Simetria	3	1
Diversas	1	6
Somática	1	1

FR-CS - grupo de pacientes com FR sem CS (n=20)

FR+CS - grupo de pacientes com CS (n=22)

FR - Febre Reumática

CS - Coréia de Sydenham

**TABELA 6c - TIPOS DE COMPULSÃO ENCONTRADOS ENTRE OS
PACIENTES COM FEBRE REUMÁTICA (NÚMEROS DE
CASOS)**

Compulsões	FR-CS	FR+CS
Limpeza	2	2
Verificação	3	2
Repetição	1	2
Contagem	3	1
Ordenação	2	1
Colecionismo	2	2
Diversas	3	0
Outras	0	5

FR-CS - grupo de pacientes com FR sem CS (n=20)

FR+CS - grupo de pacientes com CS (n=22)

FR - Febre Reumática

CS - Coréia de Sydenham

4.3.2 - Tiques vocais, tiques motores e estalido

Tiques vocais foram encontrados em sete crianças do grupo FR+CS, sendo que apenas três casos apresentaram simultaneamente tique vocal e estalido. O estalido foi encontrado em dez casos do grupo FR+CS, resultando, assim, em 14 casos com algum tique sonoro. Tiques Motores, como apresentado nas tabelas 5 e 5a, foram encontrados nos três grupos.

Dez casos do grupo FR+CS e seis casos do grupo FR-CS apresentaram tiques associados a sintomas obsessivos e sintomas compulsivos, sendo que sete eram meninos e nove eram meninas. Quatro preencheram critério diagnóstico para TOC. Os casos com diagnóstico de TT e suas comorbidades são apresentados da tabela 7.

**TABELA 7 - CASOS COM DIFERENTES TIPOS DE TIQUES E SUAS
COMORBIDADES NOS TRÊS GRUPOS ESTUDADOS**

Grupo	Tipo de Tique	Comorbidade
FR-CS	Motor	
FR-CS	Motor	TOC
FR-CS	Motor	
FR-CS	Motor	
FR+CS	Estalido	
FR+CS	Estalido	TOC
FR+CS	Estalido, Motor	
FR+CS	Estalido	THDA, TDM
FR+CS	Estalido	THDA
FR+CS	Vocal, Motor	THDA
FR+CS	Estalido	THDA, TDM

Grupo	Tipo de Tique	Comorbidade
FR+CS	Motor	THDA
FR+CS	Estalido, Vocal, Motor	TDM, ST
FR+CS	Motor	TDM
FR+CS	Vocal	
FR+CS	Vocal, Motor	TDM
FR+CS	Estalido, Vocal, Motor	TOC, THDA
FR+CS	Estalido, Vocal, Motor	TOC, THDA
FR+CS	Vocal	
FR+CS	Estalido, Motor	THDA, TDM, ST
CTRL	Motor	
CTRL	Motor	

FR-CS - grupo de pacientes com FR sem CS (n=20)

FR+CS - grupo de pacientes com CS (n=22)

CTRL - grupo controle (n=20)

FR - Febre Reumática

CS - Coréia de Sydenham

4.3.3 - Sintomas de Desatenção, Hiperatividade e Impulsividade

Apenas as crianças com Febre Reumática apresentaram sintomas de desatenção e hiperatividade/impulsividade. As frequências absolutas e as médias são apresentadas na tabela 8.

TABELA 8 - SINTOMAS DE DESATENÇÃO E HIPERATIVIDADE/IMPULSIVIDADE ENTRE OS PACIENTES COM FEBRE REUMÁTICA

	FR-CS		Média	d.p.	FR+CS		Média	d.p.	t-Student	gl	p
	n	%			n	%					
Desatenção	5	25	2,8	1,8	13	59,1	5,7	2,5	$t = 2,377$	16	0,030*
Hiperatividade/Impulsividade	5	25	3,0	1,2	14	63,6	6,1	2,7	$t = 2,442$	17	0,026*

* *significativo*

FR-CS - grupo de pacientes com FR sem CS (n=20)

FR+CS - grupo de pacientes com CS (n=22)

FR - Febre Reumática

CS - Coréia de Sydenham

A análise dos sintomas de desatenção e de hiperatividade/impulsividade por item dos critérios diagnósticos do DSM-IV (Tabela 8b) é apresentada na tabela 8a. Uma maior quantidade de sintomas

foi encontrada nos casos do grupo FR+CS (Tabela 8a). A soma dos sintomas de desatenção encontrados foi igual a 90 (média = 10), a soma de sintomas de hiperatividade e impulsividade foi de 100 (média = 11,1). Os sintomas que apresentaram mais casos do que a média foram: A3 = 12 (não ouve), A4 = 11 (não executa instruções), A8 = 14 (facilmente distraído), B1 = 16 (irrequieto), B5 = 12 (dispara respostas), B6 = 12 (dificuldade em esperar a vez), B7 = 13 (age como movido a motor).

TABELA 8a - SINTOMAS DE DESATENÇÃO (A), HIPERATIVIDADE/IMPULSIVIDADE (B), SEGUNDO OS CRITÉRIOS DO DSM-IV (APA, 1994) PARA DIAGNÓSTICO DE TRANSTORNO HIPERATIVO COM DÉFICIT DE ATENÇÃO, ENTRE OS PACIENTES COM FEBRE REUMÁTICA

	FR-CS	FR+CS	Total	<i>p</i>		FR-CS	FR+CS	Total	<i>p</i>
A1	2	7	9	0,135	B1	2	14	16	0,000*
A2	2	8	10	0,071	B2	0	10	10	0,001*
A3	2	10	12	0,017*	B3	2	7	9	0,135
A4	1	10	11	0,004*	B4	1	7	8	0,047*
A5	1	9	10	0,010*	B5	4	8	12	0,315
A6	0	6	6	0,022*	B6	2	10	12	0,017*
A7	1	7	8	0,047*	B7	1	12	13	0,001*
A8	3	11	14	0,023*	B8	2	9	11	0,035*
A9	2	8	10	0,071	B9	1	8	9	0,022*
TOTAL			90					100	
MÉDIA			10					11,1	

* *significativa*

Teste utilizado: *exato de Fisher*

FR-CS - grupo de pacientes com FR sem CS (n=20)

FR+CS - grupo de pacientes com CS (n=22)

FR - Febre Reumática

CS - Coréia de Sydenham

TABELA 8b - DESCRIÇÃO DOS SINTOMAS DE TRANSTORNO

**HIPERATIVO COM DÉFICIT DE ATENÇÃO (THDA),
SEGUNDO O DSM-IV (APA, 1994)**

A1	Incapaz de prestar atenção a detalhes	B1	Irrequieto
-----------	---------------------------------------	-----------	------------

A2	Dificuldades em manter a atenção	B2	Dificuldade em permanecer sentado
A3	Não ouve	B3	Hiperatividade / inquietação
A4	Não executa as instruções	B4	Dificuldade de brincar calmamente
A5	Dificuldades de organização	B5	Dispara respostas
A6	Evitação ou desagrado profundo para tarefas mentais	B6	Dificuldade em esperar a vez
A7	Freqüentemente perde coisas	B7	Muitas vezes ligado, age como movido a motor
A8	Facilmente distraído	B8	Freqüentemente fala demais
A9	Muitas vezes esquece	B9	Interrompe ou se intromete muitas vezes

4.3.4 - Diagnóstico psiquiátrico e as principais comorbidades

A análise dos diagnósticos recebidos pelas crianças e as relações com as principais comorbidades é apresentada na figura 1. Da amostra total de 62 casos, 35 não apresentaram nenhum dos diagnósticos abaixo relacionados.

FIGURA 1 - CONJUNTO DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE TOC, TT, THDA. TDM E SUAS RESPECTIVAS COMORBIDADES

4.4 - Escalas de avaliação de sintomas (Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale - YBOCS e Yale Global Tics Severity Scale - YGTSS)

As pontuações totais para YBOCS e YGTSS refletiram a pequena gravidade que os casos avaliados apresentavam. A análise da pontuação da Y-BOCS demonstrou que 14 casos pontuaram, apresentando pontuação mínima de três pontos, máxima de 24, média de 8,1 (d.p.=5,5). Nenhum caso do grupo CTRL apresentou pontuação da YBOCS. Considerando apenas os casos que preencheram critério diagnóstico para TOC temos pontuação mínima de 10, máxima de 24, média de 14,5 (d.p.=6,5), sendo que um caso foi excluído desta análise, pois estava assintomático há mais de um mês. Não foi observada diferença significativa quando comparamos os grupos FR-CS com o grupo FR+CS (t -Student = 0,297; gl 40; $p=0,768$).

A análise da YGTSS demonstrou que 21 casos pontuaram na escala, com pontuação total variando de 1 a 29 pontos, média de 9,1 (d.p.=7,0). Considerando apenas os casos do grupo FR_{TOTAL} temos 19 casos com

pontuação na YGTSS, com média de 9,9 pontos (d.p.=6,8). O grupo CTRL apresentou média de pontuação de 1,5 (d.p.=0,7), sendo significativa a diferença quando se comparou o grupo FR_{TOTAL} e o grupo CTRL (t -Student=5,132; gl 18,4; $p=0,000$). A comparação entre os grupos FR-CS e FR+CS demonstrou diferença significativa, sendo a média de pontuação na YGTSS maior no grupo FR+CS (t -Student=3,316; gl 40; $p=0,002$).

4.5 - Idade de início

As médias de idade de início dos grupos FR_{TOTAL}, FR-CS, FR+SC, assim como as médias de idade de início do TDM, SOC, TT e THDA são apresentadas na tabela 9. A média de idade de início da Febre Reumática no grupo FR_{TOTAL} foi de 10,6 anos (d.p.=2,7), coincidindo com a média de idade das crianças por ocasião da avaliação, pois todos os casos, exceto um, são casos de fase aguda e primeiro episódio.

Todos os casos com diagnóstico de TDM pertenciam ao grupo FR+CS. Apenas um caso apresentou episódio depressivo anterior ao início da Coréia de Sydenham (dois anos antes). A análise dos Sintomas Obsessivo-Compulsivos (SOC) incluiu mesmo os casos que não preencheram critério diagnóstico. A média de idade de início dos casos de TOC foi maior que a média encontrada para os casos de SOC (média de 11,6; d.p.=1,9).

TABELA 9 - MÉDIAS DE IDADE DE INÍCIO DA FEBRE REUMÁTICA E DE ALGUMAS MANIFESTAÇÕES PSICOPATOLÓGICAS

	Médias	d.p.
FR _{TOTAL}	10,6	2,7
FR-CS	10,7	2,7
FR+CS	10,5	2,8
TDM	10,2	3,2
SOC (obsessão)	10,5	3,5

SOC (compulsão)	10,5	2,7
TT	9,4	2,7
THDA	6,7	2,2

FR_{TOTAL}: Grupo de pacientes com Febre Reumática com e sem Coréia de Sydenham (n=42)

FR-CS: Grupo de pacientes com Febre Reumática sem Coréia de Sydenham (n=20)

FR+CS: Grupo de pacientes com Coréia de Sydenham (n=22)

TDM: Transtorno Depressivo Maior

SOC: Sintomas Obsessivo-Compulsivos

TT: Transtorno de Tiques

THDA: Transtorno Hiperativo com Déficit de Atenção

4.6 - Fatores preditivos para o desenvolvimento de Coréia de Sydenham

Utilizamos a regressão logística para a delimitação de variáveis que pudessem prever outros eventos. Assim, procuramos quais as variáveis que poderiam apresentar uma relação significativa no desenvolvimento da Coréia de Sydenham, bem como no desenvolvimento das diferentes manifestações psicopatológicas.

Considerando apenas as crianças do grupo FR_{TOTAL}, observamos que as seguintes variáveis foram significativas para se estabelecer a probabilidade de desenvolvimento de CS: o diagnóstico de TT, segundo a idade de início (Tabela 11 e Gráfico 1) e o diagnóstico de THDA, também, segundo a idade de início (Tabela 11 e Gráfico 1). A probabilidade de desenvolvimento de TOC, em pacientes com CS, pode ser encontrada a partir da idade de início do THDA (Tabela 11 e Gráfico 1). Para essas análises o seguinte modelo foi utilizado:

$$\frac{e^F}{(1 + e^F)}$$

onde,

e : função exponencial

F = constante a + coeficiente b x variável preditora

TABELA 10 - VARIÁVEIS SIGNIFICATIVAS PARA O ESTABELECIMENTO DA PROBABILIDADE DE DESENVOLVIMENTO DE CS E TOC UTILIZANDO A REGRESSÃO LOGÍSTICA

Variável preditora	Estimativa de a	Estimativa de b	Ajuste do modelo
Idade de início de TT como variável preditora para CS	-0,6828	0,2123	$p = 0,006$
Idade de início de THDA como variável preditora para CS	-0,3466	0,2447	$p = 0,042$
Idade de início de THDA como variável preditora para TOC em pacientes com CS	- 3,0307	0,3121	$p = 0,032$

CS - Coréia de Sydenham

TT - Transtorno de Tiques

THDA - Transtorno Hiperativo com Déficit de Atenção

TOC - Transtorno Obsessivo-Compulsivo

TABELA 11 - PROBABILIDADE DE DESENVOLVIMENTO DE CS E TOC, A PARTIR DAS IDADES DE INÍCIO DO TT E DO THDA, ENTRE OS PACIENTES COM FEBRE REUMÁTICA

IDADE	CS a partir de TT	CS a partir de THDA	TOC em crianças com CS a partir de THDA
3	79%	75%	11%

4	82%	79%	14%
5	85%	83%	19%
6	88%	86%	24%
7	90%	89%	30%
8	92%	91%	37%
9	93%	93%	44%
10	94%	94%	52%
11	95%	95%	60%
12	96%	96%	67%
13	97%	97%	74%

FR - Febre Reumática

CS - Coréia de Sydenham

TT - Transtorno de Tiques

THDA - Transtorno Hiperativo com Déficit de Atenção

TOC - Transtorno Obsessivo-Compulsivo

Dois tipos de sintomas do THDA, segundo o DSM-IV, mostraram-se significativos para o cálculo da probabilidade do desenvolvimento de CS; o item A4 (não executa ordens) e o B1 (irrequieto), resultando em probabilidades de 91% e 88%, respectivamente. O diagnóstico de TT apresentou uma probabilidade de 80% de desenvolver CS, nos pacientes do grupo FR_{TOTAL}. Para esse cálculo, o mesmo modelo, apresentado acima foi utilizado, sendo $F = \text{constante } a + \text{constante } b$.

TABELA 12 - SINTOMAS SIGNIFICATIVOS PARA O CÁLCULO DA PROBABILIDADE DE DESENVOLVIMENTO DE CS UTILIZANDO A REGRESSÃO LOGÍSTICA

Variável preditora	Estimativa de a	Estimativa de b	Ajuste do modelo
Presença de A4	0,9215	1,3810	$p = 0,013$
Presença de B1	0,5352	1,4797	$p = 0,000$
Diagnóstico de Tique	0,2027	1,1835	$p = 0,001$

GRÁFICO 1 - PROBABILIDADE DO DESENVOLVIMENTO DE CS E TOC, A PARTIR DAS IDADES DE INÍCIO DO DIAGNÓSTICO DE TT E THDA, ENTRE OS PACIENTES COM FEBRE REUMÁTICA

FR - Febre Reumática
 CS - Coréia de Sydenham
 TT - Transtorno de Tiques
 THDA - Transtorno Hiperativo com Déficit de Atenção
 TOC - Transtorno Obsessivo-Compulsivo

Os sintomas de desatenção e hiperatividade/impulsividade também foram significativos para o estabelecimento da probabilidade para o desenvolvimento de CS em crianças com FR. Após a regressão logística, encontramos uma probabilidade de 95% de desenvolvimento de CS, em pacientes com Febre Reumática, caso apresentem sintomas de desatenção ($p=0,1277$) e hiperatividade/impulsividade ($p=0,0541$) simultaneamente. Considerando a presença apenas de sintomas de hiperatividade/impulsividade ($p=0,0329$) encontramos uma probabilidade de 83% de desenvolvimento de CS em pacientes com Febre Reumática. A presença, apenas de sintomas de desatenção ($p=0,0590$) resultou em uma probabilidade de 69% de desenvolvimento de CS em pacientes com Febre Reumática. A ausência de ambos os sintomas determinou uma probabilidade de 36% para o desenvolvimento de CS em pacientes com Febre Reumática.

O mesmo modelo apresentado acima foi utilizado, sendo $F = \text{constante } a + (\text{coeficiente } b \times y) + (\text{coeficiente } c \times z)$, onde a constante $a = 0,56$, o coeficiente $b = 1,3949$, o coeficiente $c = 2,1951$, e $y = 1$ (se o paciente apresenta sintoma de desatenção), $y = 0$ (se o paciente não

apresenta sintoma de desatenção), $z = 1$ (se o paciente apresenta sintoma de hiperatividade/impulsividade) e finalmente, $z = 0$ (se o paciente não apresenta sintoma de hiperatividade/impulsividade).

4.7 - Comparações entre pacientes oriundos do Hospital das Clínicas da FMUSP e da Santa Casa de São Paulo

Nenhuma diferença significativa foi encontrada nas análises realizadas comparando-se as amostras segundo o hospital de origem. Algumas variáveis observadas estão relacionadas ao maior número de casos com Coréia de Sydenham originários do HC-FMUSP, e pelo fato de todo o grupo controle ter sido estudado a partir dos pacientes da Santa Casa de São Paulo.

A distribuição dos diferentes diagnósticos psiquiátricos e manifestações psicopatológicas não apresentou diferença significativa quando se procurou estudar as amostras segundo o hospital de origem (Tabela 13). Apenas, a presença de estalido demonstrou diferença, compreensível pela maior quantidade de casos de Coréia de Sydenham na amostra do Hospital das Clínicas da FMUSP.

TABELA 13 - PRINCIPAIS DIAGNÓSTICOS PSIQUIÁTRICOS SEGUNDO O HOSPITAL DE ORIGEM

	HC	SC	<i>p</i>
--	----	----	----------

TDM	6	3	0,124
Ansiedade de Separação	3	1	0,286
THDA	6	4	0,268
TOC	1	4	0,632
Obsessão	4	4	0,694
Compulsão	5	6	0,733
Vocais	4	3	0,413
Estalido	8	2	0,008*
Motor	7	6	0,314

Teste utilizado: exato de Fisher

** significativo*

FR - Febre Reumática

CS - Coréia de Sydenham

HC - Hospital das Clínicas da FMUSP

SC - Santa Casa de São Paulo

5 - DISCUSSÃO

Este é um estudo sistematizado que compara um grupo de crianças com FR com e sem CS (FR_{TOTAL}) e um grupo controle de crianças sem doença imune-mediada (CTRL), e encontra uma maior freqüência de transtornos psiquiátricos no grupo FR_{TOTAL}. Como descrito por outros autores TOC/SOC, TT, THDA e TDM foram mais freqüentes nos pacientes com FR (SWEDO e cols., 1989; 1993).

Em contraste com a literatura, TOC/SOC não apresentaram diferenças quando comparados entre os pacientes com Coréia de Sydenham (FR+CS) e os pacientes com Febre Reumática sem Coréia de Sydenham (FR-CS) (SWEDO e cols., 1989; 1993; ASBAHR e cols., 1998). Nossos resultados sugeriram, ainda, que o THDA e o TT, nessa amostra, constituíram-se em fatores de risco para o desenvolvimento de Coréia de Sydenham em pacientes que tinham Febre Reumática.

Apesar das nossas preocupações com o método empregado para a realização deste estudo devemos considerar suas limitações. O desenho metodológico, um corte transversal, impossibilitou o conhecimento sobre a evolução dos casos. Além disso, o investigador não estava cego para o diagnóstico de FR com e sem CS, o que pode ter implicado em um possível viés de observação na obtenção dos dados. No entanto, dois aspectos devem ser salientados: primeiro, a hipótese inicial, na época da coleta de dados era de uma maior prevalência de TOC em CS, comparada à FR (SWEDO e cols., 1989; 1993) e os nossos achados ocorreram numa direção oposta (i.é., igualmente freqüente nos dois grupos); segundo, dificilmente poder-se-ia continuar cego para o quadro da CS, dada a natureza da sua expressão comportamental, num estudo de fase aguda como este.

Outro aspecto importante, quanto às limitações deste estudo, diz respeito ao número de pacientes estudados. O cálculo para estabelecimento do tamanho da amostra, que pudesse sinalizar uma diferença significativa para a maior prevalência de TOC na população com FR, quando comparada à população geral, exigiria que um total de 274 pessoas fossem avaliadas (considerando um poder de 80%, com significância de 5%, prevalências de 10% na amostra de pacientes com FR e 2% na população geral). Admitindo os mesmos critérios para o estabelecimento do tamanho da amostra, a fim de encontrarmos uma diferença significativa entre a prevalência de TOC em FR+CS (em nosso estudo com prevalência de 14%) e FR-CS (em nosso estudo com prevalência de 10%) seriam necessários 2.060 casos avaliados.

Feitas essas ressalvas, discutiremos, a seguir, os resultados mais relevantes quanto à classificação socioeconômica, antecedentes pessoais, antecedentes familiares e diagnósticos psiquiátricos.

5.1 - Classificação socioeconômica

Nenhuma diferença significativa foi encontrada na análise dos três grupos, sendo que mais de 80% de nossa população se situou entre as categorias C e D, considerando-se os critérios da Associação Brasileira de Anunciantes - ABA (MARPLAN, 1989). Interessantemente, o grupo de crianças portadoras de Febre Reumática, com ou sem Coréia de Sydenham, apresentaram uma maior quantidade de casos pertencentes às classes D e E (56% dos casos), enquanto no grupo controle apenas 36% dos pacientes pertenciam a estas categorias. Nenhuma correlação significativa foi encontrada quando estudamos classe social e outras variáveis, como diagnósticos psiquiátricos, diagnóstico de CS, etc.

Nossa amostra foi obtida junto a dois hospitais-escola, que atendem a uma faixa da população semelhante e com menor nível socioeconômico. No entanto, os pacientes do grupo FR_{TOTAL} pertenciam às classes menos favorecidas quando comparados ao grupo CTRL. Esse achado é coerente com o fato da Febre Reumática ser uma patologia associada às populações

menos privilegiadas e submetidas a determinadas condições ambientais. Sua prevalência é maior entre populações carentes ou em condições desfavoráveis de moradia (KISS, 1991; MARQUES-DIAS e cols., 1997).

O seguimento clínico adequado, com o uso de antibioticoterapia nas amigdalites purulentas tem determinado um maior controle nas manifestações desta patologia em países desenvolvidos como os Estados Unidos da América (TARANTA e MARKOWITZ, 1989). Assim, países em desenvolvimento, com dificuldades para implementar campanhas de saúde pública, tendem a apresentar uma maior prevalência desta patologia. Dentro desse cenário, fica evidente a necessidade do desenvolvimento de programas profiláticos no sentido de tratar indivíduos portadores de infecção estreptocócica, diminuindo, dessa maneira, a incidência de FR e suas complicações (FRANK e cols., 1965; GARVEY e cols., 1998).

5.2 - Antecedentes pessoais (manifestações durante a gestação)

Nossos dados não demonstraram a presença de fatores ambientais interferindo na gestação de maneira significativa no grupo FR_{TOTAL} (Tabela 3). Apenas uma única exceção foi encontrada: a presença de náusea durante a gestação mostrou-se mais freqüente nas mães de crianças com FR.

Existem controvérsias a respeito da fisiopatologia da náusea do primeiro trimestre de gestação, sendo proposto que ela é decorrente da ação do estrógeno (JARNFELT-SAMSIOE e cols., 1987) ou da presença da progesterona (WALSH e cols., 1996). Dessa maneira, integrar a presença de náusea na gestação com um desenvolvimento futuro de FR, dentro do conhecimento atual, é tarefa bastante especulativa. No entanto, uma possível explicação para essa associação é formulada a seguir. As manifestações psiquiátricas têm sido compreendidas como resultantes da interação de fatores genéticos (*nature*) e fatores ambientais (*nurture*) (LECKMAN, 1991). Dentre os fatores ambientais, especial atenção deve ser dirigida àqueles que se manifestam durante a gestação, interferindo de

maneira abrangente no desenvolvimento (ASSUMPÇÃO, 1994). Considerando que um dos fatores importantes durante a gestação é a regulação hormonal e que os hormônios interferem de maneira significativa na expressão gênica (LECKMAN, 1991) poderíamos considerar que de alguma forma esses hormônios, evidenciados pela presença de náusea, aumentariam a susceptibilidade desses indivíduos para expressar a FR.

Novas pesquisas direcionadas especificamente para essa questão deveriam ser realizadas de forma prospectiva afim de que possamos compreender melhor o papel da exposição a determinados hormônios, e mesmo, se a presença de náusea durante a gestação poderia ser um fator ambiental que aumentasse as chances de indivíduos desenvolverem FR ou possíveis transtornos psiquiátricos a ela associados. Outro aspecto a ser considerado, implicando em uma maior cautela na interpretação desse dado, é o fato de que a maioria das mães que responderam esta questão como positiva era de origem humilde, com muitos filhos, e com dificuldades em lembrar e responder objetivamente sobre a gestação em estudo.

5.3 - Antecedentes hereditários (diagnóstico psiquiátrico nos familiares)

A pesquisa de quadros psiquiátricos nos familiares mostrou uma maior frequência de casos no grupo FR_{TOTAL} quando comparada ao grupo CTRL. No entanto, apenas o TOC apresentou diferença significativa entre o grupo FR_{TOTAL} e o grupo CTRL ($p=0,045$) (Tabela 4).

Em um primeiro momento, esses dados sugerem uma possível relação genética entre o TOC e a FR, tal qual ocorre entre TOC e ST (PAULS e LECKMAN, 1986; PAULS e cols., 1995). No entanto, a metodologia empregada para a obtenção destes dados não foi a mais adequada. O projeto não incluiu entrevistas diretas com os familiares, não selecionou qual grau de parentesco seria considerado para o estudo, nem tampouco utilizou uma entrevista estruturada para obter dados de familiares por meios indiretos (FARAONE e TSUANG, 1995), o que questiona a fidedignidade desses resultados.

Apesar disso, estes achados sugerem fatores familiares comuns à FR e ao TOC. Há muitos anos, é proposto a existência de famílias reumatogênicas (CHEADLE, 1889), sugerindo a presença de fatores hereditários familiares. Resta ainda verificar se existe uma associação genética entre FR e TOC. Se esta associação de fato existir, deveríamos esperar uma frequência aumentada para TOC, FR e TOC/FR nos familiares de primeiro grau dos pacientes com FR quando comparados a um grupo controle sem FR ou TOC. Este estudo está sendo realizado, no momento, pelo nosso grupo.

Ainda em relação aos possíveis fatores genéticos comuns à FR e ao TOC temos as pesquisas com a proteína D8/17, à qual tem-se atribuído o *status* de um possível marcador biológico para Febre Reumática desde há quase vinte anos (vide pág. 17) (PATARROYO e cols., 1979; ZABRINSKIE e cols., 1985). A presença desse possível marcador encontrado em pacientes com FR foi detectada em portadores de TOC e/ou ST (MURPHY e cols., 1997) e pacientes com PANDAS (SWEDO e cols., 1997) sugerindo a expressão de condições genéticas comuns entre a FR e esses transtornos neuropsiquiátricos.

Diversas ressalvas metodológicas e conceituais têm sido feitas quanto a este “marcador genético” (WALKUP, 1998). No entanto, dessa linha de pesquisa com a D8/17, surgem excedentes que se opõem ao modelo cartesiano, linear, adotado até então, quando supunha-se que a simples agressão a determinadas estruturas cerebrais, em especial os GB, seria suficiente para explicar a relação entre CS e/ou infecção estreptocócica e certos transtornos psiquiátricos. Se por um lado temos evidências sobre a relação de níveis aumentados de auto-anticorpos e certos sintomas neuropsiquiátricos (SWEDO e cols., 1993; KIESSLING e cols., 1993; 1994; ALLEN e cols., 1995; TUCKER e cols., 1996), por outro, novos elementos têm surgido sinalizando não ser esse o único ponto de ligação entre os aspectos imunológicos do TOC e ST, podendo ser considerado que fatores genéticos comuns, também tenham um papel importante. Assim, a susceptibilidade do hospedeiro, em questão, de certa maneira aponta na

mesma direção dos nossos resultados, como veremos nas próximas páginas. Porém, cabe frisar que qualquer afirmação acerca da maior frequência de TOC em familiares de pacientes com FR ainda necessita de outras pesquisas desenhadas para essa finalidade.

5.4 - Diagnóstico psiquiátrico

Algumas considerações devem ser feitas quanto à tarefa de “diagnosticar crianças”. As categorias nosográficas da infância têm apresentado uma série de modificações, principalmente nas últimas duas décadas (MERCADANTE, 1995). O modelo psicodinâmico tem sido substituído por um modelo baseado na psicopatologia descritiva determinando confusões na conceituação dos termos utilizados por esta e aquela corrente teórica.

O diagnóstico psiquiátrico da infância depende em muito da anamnese, isto é, do relato dos pais, da interpretação deles sobre o que estaria acontecendo com a criança (KRYNSKI, 1977). Depende, também, da capacidade de apreensão do mundo da criança pelo investigador, que deverá reconhecer, por exemplo, as diferenças entre os medos pertinentes às diferentes idades e as fobias (MERCADANTE e MANÁSIA, 1994), entre o pensamento mágico e idéias delirantes (MERCADANTE, 1994), entre os rituais normais do desenvolvimento e Sintomas Obsessivo-Compulsivos (EVANS e cols., 1997), entre imaturidade do desenvolvimento e Transtorno Hiperativo com Déficit de Atenção (APPLEGATE e cols., 1997), entre estado de Mania e THDA (BIEDERMAN e cols., 1996b), entre rebeldia e depressão (WELLER e WELLER, 1991).

Os protocolos de pesquisa têm procurado minimizar estas dificuldades através de questionários padronizados, como a K-SADS, uma entrevista semi-estruturada que permite certo grau de liberdade na sua aplicação. Porém, como referido no próprio manual de aplicação deste questionário, é o julgamento clínico do investigador que decide a validade ou não de um diagnóstico.

A partir destas ressalvas, relatamos que uma maior frequência de diagnósticos psiquiátricos foi encontrada entre os pacientes com FR quando comparados ao grupo controle. A análise estatística revelou que TDM, THDA, apresentaram diferença significativa quando o grupo FR_{TOTAL} foi comparado ao grupo CTRL. O mesmo foi observado quando comparamos a presença de ao menos um tipo de tique, quer seja ele motor ou sonoro (Tabela 5). Embora não tenha sido encontrada diferença significativa no diagnóstico de TOC, esta pode ser observada quando analisamos os SOC, que também ocorreram mais freqüentemente no grupo FR_{TOTAL} (Tabela 6).

É interessante notar que nossos resultados assinalam que outras patologias, além do TOC, apresentam maior frequência nos pacientes com FR, quando comparado ao grupo controle. Apesar de descrito na literatura não tem-se dado muita importância a essas outras comorbidades (SWEDO e cols., 1989; 1993; ASBAHR e cols., 1998). Assim, maior quantidade de diagnósticos psiquiátricos foi encontrada no grupo FR_{TOTAL} sugerindo uma vulnerabilidade desses pacientes para expressar, além das alterações sistêmicas, outras alterações do SNC (WERTHEIMER, 1963). Algumas propostas possíveis para a compreensão dessas manifestações relacionadas à FR serão apresentadas a seguir por ocasião da discussão da análise dos três grupos.

5.5 - Diagnóstico psiquiátrico nos três grupos

Uma maior frequência de manifestações psicopatológicas foi observada no grupo FR+CS quando comparado ao grupo FR-CS e ao grupo CTRL (Tabela 5a).

Este resultado sugere que alguns pacientes com FR apresentariam uma maior vulnerabilidade do Sistema Nervoso Central, sendo que, ao desenvolverem FR, evoluiriam para CS, assim como manifestariam outros quadros psiquiátricos com maior frequência. Voltaremos a essa questão, após discutirmos os aspectos psicopatológicos mais relevantes.

5.5.1 - Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) e Sintomas Obsessivo-Compulsivos (SOC)

Nossos resultados não demonstraram diferença quanto à presença de TOC e SOC entre os grupos FR+CS e FR-CS. A literatura tem sugerido a existência de uma maior frequência dessas manifestações nos casos de CS quando comparados à FR sem CS (SWEDO e cols., 1989, 1993; ASBAHR e cols., 1998). Essa discrepância pode estar relacionada ao tamanho, pequeno, das amostras estudadas. Embora nossa análise não tenha apresentado diferença significativa quando consideramos o hospital de origem, devemos salientar que os casos de TOC do grupo FR-CS foram encontrados na Santa Casa de São Paulo, local de origem da quase totalidade desse grupo, diferentemente do grupo FR+CS que foi predominantemente obtido no HC-FMUSP.

ASBAHR e cols. (1998) realizaram um estudo longitudinal, comparando crianças com Coréia de Sydenham e crianças com Febre Reumática sem Coréia de Sydenham, oriundas do ICr-HC-FMUSP, sendo que parte da pesquisa ocorreu no mesmo período em que realizamos nosso trabalho. Seus resultados assinalam uma diferença quanto à frequência de TOC e SOC, maior nas crianças com CS. Como exposto acima, nosso grupo FR-CS foi obtido, predominantemente, na Santa Casa de São Paulo, diferentemente de ASBAHR e cols. (1998) que examinaram apenas crianças do ICr-HC-FMUSP, o que poderia explicar essa diferença nos resultados.

É importante, ainda, salientar que os pacientes estudados estavam na fase ativa da Febre Reumática e todos, exceto um, no seu primeiro episódio reumático. Nesse sentido, outra possibilidade é que algumas dessas crianças com FR sem CS tenham desenvolvido CS após nossa avaliação, que pelo desenho do estudo foi realizada em um único momento. Corroborar essa hipótese o fato descrito na literatura dos SOC antecederem o início da CS (SWEDO e cols., 1989). O mesmo foi relatado por ASBAHR e cols. (1998) quando aproximadamente um terço dos pacientes com CS apresentaram seus SOC antes do início dessa manifestação.

Os SOC apresentaram diferença significativa na comparação FR_{TOTAL} e CTRL, mas o mesmo não foi encontrado na comparação entre FR-CS e FR+CS (Tabelas 6, 6a). Assim como o observado em relação ao TOC, o SOC apresentou frequências muito semelhantes entre os grupos FR-CS e FR+CS. Embora com as ressalvas já feitas e diante do exposto acima, nossos dados sugerem que, de alguma maneira, a presença de TOC e mesmo de SOC, estabelecem relações com a FR, com ou sem CS. Esta hipótese é coerente com uma série ampla de trabalhos com diferentes abordagens e enfoques, já apresentadas na introdução, que demonstram a relação de TOC com infecção estreptocócica mesmo sem a presença do quadro clínico de FR e/ou CS (ALLEN e cols., 1995; TUCKER e cols., 1996; MURPHY e cols., 1997; SWEDO e cols., 1997; 1998; PERLMUTTER e cols., 1998; GREENBERG e cols., 1998).

A análise dos tipos de obsessões referidas pelas crianças é apresentada na tabela 6b. Observa-se que obsessões de contaminação e colecionismo foram as mais freqüentes, podendo ainda ser referido que colecionismo foi também mais freqüente nos pacientes com diagnóstico adicional de TT (dado não apresentado anteriormente).

Uma freqüência maior de colecionismo em pacientes com TOC de início precoce (anterior aos 10 anos de idade) também foi encontrada por ROSÁRIO-CAMPOS (1998), quando comparado a um grupo de pacientes com TOC de início tardio (após os 17 anos). Nesse mesmo trabalho (ROSÁRIO-CAMPOS, 1998), o grupo de início precoce apresentou uma maior freqüência de tiques, o que tem sido descrito na literatura (GELLER e cols., 1998). Em nosso estudo, também encontramos uma freqüência aumentada de tiques, como será discutido adiante. Estes dados, associados aos novos achados, sugerem que o fenótipo destes pacientes com TOC e/ou SOC e FR pode ser semelhante ao fenótipo apresentado pelos pacientes de TOC de início precoce.

O padrão de distribuição das compulsões mostrou-se bastante uniforme, não sendo possível identificar nenhuma associação especial (Tabela 6c). A média de 8,07 pontos (d.p.=5,51) na pontuação da YBOCS,

presente apenas nos casos de FR (Tabela 9) sinaliza pacientes com pequeno grau de sofrimento atribuído aos sintomas. Pacientes com baixa pontuação na YBOCS, habitualmente, não referem prejuízo em suas atividades de vida diária (observado em pontuações maiores). Dessa maneira, podemos admitir que dificilmente pacientes, como esses avaliados, procurariam assistência médica para tratar seus problemas comportamentais relacionados aos SOC.

As pesquisas com o TOC na infância têm demonstrado uma relação importante com o TT (LEONARD e cols., 1992), sendo freqüente a presença de movimentos coreiformes (DENCKLA, 1989) nessas crianças (SWEDO e LEONARD, 1994). De certa maneira, estes aspectos permitem que compreendamos nossos resultados dentro de possíveis características desses quadros, ligadas à infância e, portanto, de início precoce, com um maior número de manifestações motoras (tiques, movimentos coreiformes), do que sintomas de ansiedade, refletindo, ou patologia distinta daquela de início mais tardio, ou características influenciáveis pelas diferentes fases do desenvolvimento.

5.5.2 - Transtornos de Tiques (TT)

Uma maior freqüência de TT (tiques motores, vocais e estalido) foi observada no grupo FR+CS (Tabela 5a). Estes resultados sugerem a existência de uma associação entre a CS e o TT.

Alguns aspectos conceituais devem ser considerados antes de discutirmos a presença de tiques neste trabalho. Movimentos coreicos e tiques motores podem ser indiferenciáveis, principalmente na CS leve (ERENBERG, 1992). A dificuldade para diferenciação aumenta ainda mais quando os movimentos estão restritos à região da face. Nosso trabalho procurou evitar esta problemática dando especial atenção aos tiques vocais. Consideramos tiques vocais única e exclusivamente àqueles resultantes da participação das cordas vocais na produção dos sons. Assim, os estalidos de lábios e língua, tiques sonoros freqüentes nas crianças com CS, foram

analisados separadamente, evitando possíveis dúvidas acerca da natureza desse fenômeno, uma vez que os estalidos poderiam ser considerados apenas como decorrentes da contração muscular do movimento coréico.

Todavia, devemos admitir que a atual dicotomia utilizada na categorização dos tiques e movimentos coréicos tem sido revista à luz das novas pesquisas, tendo sido proposto um *continuum* entre estes distúrbios do movimento (KREBESHIAN e cols., 1990). Estudando os fenômenos que antecedem os movimentos coréicos, YAZGAN (1998) refere à presença de sensações premonitórias que freqüentemente antecedem os tiques, descrito como “premonitory urges” (LECKMAN e cols., 1993), antecedendo a esses movimentos. Este autor relata que a pesquisa detalhada e instrução dos pacientes permitiram a descrição deste tipo de sintoma, sugerindo um fenótipo muito semelhante ao descrito para os tiques motores (MIGUEL e cols., 1995). Porém, independentemente disso, a presença dos tiques vocais descrita como mais freqüente no grupo FR+CS sugere que não estamos tratando o mesmo evento apenas com denominações diferentes, mas sim, observando manifestações dispare de um possível *continuum* entre tiques e movimentos coréicos (KREBESHIAN e cols., 1990) ou mesmo, quadros distintos mas relacionados.

Podemos ainda observar que 80% dos casos de TOC apresentaram diagnóstico de tiques, assim como, 80% dos casos de THDA e 60% dos casos de TDM também apresentaram esta comorbidade (Tabela 7). Nessa amostra, o diagnóstico de TT esteve freqüentemente associado a outras condições psicopatológicas. Estes resultados sugerem que o TT poderia representar, de alguma maneira, um fator de risco para o desenvolvimento de outros diagnósticos psiquiátricos, uma vez que a média da idade de início desta manifestação foi menor do que as médias dos outros quadros, exceto quanto à média do THDA (Tabela 9). Quando submetido a regressão logística (ver discussão adiante), o TT mostrou-se como uma variável importante na determinação do desenvolvimento de CS em crianças com FR.

Tanto por sua expressão fenomênica, como pelos resultados das comorbidades encontradas, consideramos que os tiques, assim como movimentos coréicos apresentam relações em sua fisiopatologia acometendo sítios cerebrais relacionados, possivelmente ligados às alças córtico-tálamo-estriato-corticais (KIESSLING e cols., 1993; LECKMAN e cols., 1997), tratando-se, no entanto, de manifestações distintas. Por fim, a análise da YGTSS demonstrou uma média de pontuação baixa sugerindo que este tipo de sintoma não se impõe como disfuncional no desenvolvimento dessas crianças. Pudemos encontrar uma diferença significativa entre o grupo FR_{TOTAL} e o grupo controle, embora a diferença do número de casos afetados em cada grupo, por si só, já tenha sido representativa da importância dessas manifestações nas crianças do grupo FR+CS.

5.5.3 - Transtorno Hiperativo com Déficit de Atenção (THDA)

Em nosso estudo, apenas as crianças do grupo FR+CS preencheram critérios diagnósticos para THDA. Quando consideramos as médias de sintomas de desatenção e de hiperatividade/impulsividade, independente dessas crianças terem preenchido critério diagnóstico, encontramos diferença significativa entre os grupos FR+CS e FR-CS (Tabela 8).

Assim, uma vez que o diagnóstico categorial não permitiu uma maior exploração dos resultados, pois apenas crianças do grupo FR+CS preencheram critérios diagnósticos, optamos por uma abordagem dimensional do THDA (FERGUSSON e HORWOOD, 1995). Analisando os sintomas de desatenção e/ou hiperatividade/impulsividade no grupo FR+CS e comparando ao grupo FR-CS pudemos verificar uma maior frequência desses sintomas nos pacientes do grupo FR+CS (Tabela 8a).

Explorando mais detalhadamente as possíveis relações entre os sintomas de THDA apresentados pelas crianças do grupo FR_{TOTAL} encontramos uma média de 10 sintomas de desatenção e de 11,2 sintomas de hiperatividade/impulsividade (Tabela 8a), segundo os critérios propostos

pelo DSM-IV. Procurando determinar os sintomas que foram mais freqüentemente observados, e que estavam acima da média encontrada para o grupo, verificamos que os sintomas A3 (não ouvir), A4 (não executa ordens), A8 (facilmente distraído), B1 (irrequieto), B5 (dispara respostas), B6 (dificuldade em esperar a vez) e B7 (age movido a motor) foram os mais significativos.

A literatura não tem focado, separadamente, os itens de sintomas do DSM-IV, para o diagnóstico do THDA, como fizemos acima. Porém, podemos salientar que, exceto o sintoma A8 (facilmente distraído), os outros relacionados à desatenção (não ouvir e não executar ordens) podem ser compreendidos como alterações de comportamento, relacionadas à recusa, oposição, sendo compatíveis com os sintomas esperados no Transtorno Oposicional Desafiante e poderiam ser entendidos como base de um comportamento desviante, componente importante no Transtorno de Conduta (BIRD e cols., 1993). Os sintomas de hiperatividade/impulsividade demonstram também um predomínio de sintomas relacionados a um padrão mais impulsivo, sugerindo uma maior possibilidade de evolução para Transtornos de Comportamento ou mesmo drogadicção (CANTWELL, 1985).

É interessante salientar que os trabalhos do início do século (EBAUGH, 1926), ou mesmo do início da década de 60 (WERTHEIMER, 1963), relatam uma alta freqüência de comportamentos delinqüenciais (anti-sociais) em pacientes que apresentaram FR. À luz do conhecimento atual, isto poderia significar uma maior prevalência de THDA e seu possível espectro de evolução para Transtorno Oposicional Desafiante e Transtorno de Comportamento (BIRD e cols., 1993; SZATMARI, 1992; CANTWELL, 1996). Neste estudo, as crianças com Febre Reumática apresentaram sintomas de THDA, que poderíamos relacionar às alterações de comportamento social, mais do que às alterações relacionadas à desatenção e dificuldades escolares.

Além destas questões relacionadas aos sintomas, podemos observar que 80% dos casos de THDA, apresentaram, simultaneamente, diagnóstico

de Tique Motor e/ou Estalido (Tabela 7). Em vinte estudos variados, reunindo mais de 2.000 sujeitos com TT, tem-se uma média de 52% dos casos apresentando comorbidade entre THDA e TT (SPENCER e cols., 1998). Nossos dados sugerem uma frequência aumentada dessa associação em pacientes com CS. Nesse sentido, poderíamos considerar a existência de um subtipo de THDA, predominantemente motor, que mantém relações com outros quadros que também se manifestariam predominantemente através de disfunções motoras como a CS e os TT.

As pesquisas mais recentes têm incluído o THDA como um dos transtornos relacionados aos quadros associados à resposta imunológica desencadeada pela infecção estreptocócica (SWEDO e cols., 1998; PERLMUTTER e cols., 1998; ASBAHR e cols., 1998). Em nosso estudo, além dessa relação, pudemos estabelecer, em virtude do estudo detalhado das idades de início, que o THDA comporta-se como um fator de risco para o desenvolvimento de outras comorbidades, como será discutido adiante.

5.5.4 - Transtorno Depressivo Maior (TDM)

Uma maior frequência de TDM em FR+CS foi observada, sendo possível estabelecer uma relação temporal entre a depressão e a CS, pois as idades de início são semelhantes (Tabela 9). SWEDO e cols. (1989) já descreveram esta relação, propondo três possíveis relações causais: fatores imunológicos modulando a expressão de um quadro depressivo, reação depressiva secundária à CS ou ainda, quadro secundário ao TOC, que freqüentemente apresenta comorbidade com depressão. Este mesmo resultado foi encontrado nos casos de PANDAS quando 36% dos pacientes apresentavam TDM (SWEDO e cols., 1998).

Nossos resultados sugerem que a TDM não está associada ao TOC, pois nenhum dos casos com este diagnóstico apresentou depressão. A literatura descreve a presença de quadro depressivo no curso crônico do TOC (COFFEY e cols., 1998; MIGUEL e cols., 1997a; LIMA, 1996; GELLER e cols., 1996) o que não pode ser avaliado neste estudo devido ao desenho

metodológico em corte transversal. É fato que o seguimento destes casos poderia vir a esclarecer as possíveis evoluções e associações.

Um outro aspecto a ser considerado e que poderia influenciar na frequência aumentada de TDM no grupo FR+CS diz respeito a utilização de neurolépticos para o controle dos sintomas coréicos. Porém, todos os casos foram avaliados logo em suas primeiras visitas ao hospital e, portanto, com um curto período de tratamento, o que dificulta a possibilidade de termos encontrado quadros depressivos secundários ao uso de neurolépticos.

Dos casos de TDM (n=9), cinco preencheram critérios diagnósticos para THDA, e sete apresentaram sintomas de desatenção ou de hiperatividade/impulsividade. A literatura tem considerado a associação entre THDA e TDM, inclusive com história familiar positiva para Transtorno Bipolar em probandos com THDA (BIEDERMAN e cols. 1991; 1992) o que poderia justificar essa frequência aumentada de TDM.

A gravidade da CS, fator que também poderia estar relacionado a esta associação, não foi mensurada objetivamente. No entanto, parece não existir relação entre a gravidade da CS, assim como sua apresentação, unilateral ou bilateral, e frequências aumentadas de transtornos psiquiátricos (ASBAHR, 1998). Discute-se hoje o envolvimento dos GB, principalmente em alguns subtipos de TDM (LAFER e cols., 1997) o que talvez explicasse a maior prevalência deste quadro em CS. Para tanto, se admitiria uma possível agressão humoral e/ou celular a elementos celulares de determinadas regiões dos GB que expressariam seu caráter disfuncional por meio de manifestações depressivas.

Apesar das possibilidades acima descritas, não devemos desconsiderar as dificuldades apresentadas pelo diagnóstico de depressão na infância. Além disso, a concomitância com outra manifestação patológica do SNC, é suficiente, segundo os critérios atuais, para classificarmos estes estados como sendo depressões secundárias. No que pese toda a discussão sobre a melhor definição nosográfica para estas manifestações psicopatológicas, somos obrigados a considerar que as crianças do grupo FR+CS apresentavam sintomas depressivos na avaliação realizada, tanto

pelos critérios propostos nos sistemas classificatórios utilizados, quanto ao julgamento clínico do investigador.

Para se compreender melhor essas relações, novas pesquisas deveriam ser desenvolvidas. Grupos controle com pacientes apresentando outras manifestações do SNC, como a cefaléia que tem altas taxas de comorbidade com depressão na infância (WELLER e WELLER, 1991), ou estudos familiares buscando a prevalência de Transtornos Depressivos nos parentes de pacientes com CS, podem contribuir para o esclarecimento da natureza desta associação.

5.6 - Idades de início

Os aspectos fundamentais da história natural dos transtornos psiquiátricos implicam em um início, um curso e um prognóstico. O início é melhor definido a partir do ponto no qual o processo etiológico transforma-se, irreversivelmente, em patológico, momento quando os critérios diagnósticos estariam completos (EATON, 1995). O processo patológico seria quando a pessoa inicia a doença, o que em psiquiatria é de difícil definição, principalmente considerando-se os quadros subclínicos e a ampla gama de pessoas com sintomas sem doença psiquiátrica.

Até o momento, nenhum trabalho estabeleceu as relações temporais entre as diferentes manifestações da FR. O estudo detalhado das idades de início tem permitido a identificação de possíveis subtipos (GELLER e cols., 1998). Em nosso trabalho, pudemos realizar um estudo criterioso das idades de início, sendo que todos os casos, exceto um, são casos de primeiro episódio de FR com ou sem CS e em fase ativa da doença. O estudo das médias de idades de início sinalizam a existência de relação temporal para o início do episódio reumático, coréico, TDM e TOC/SOC. No entanto, a média de idade de início para o THDA foi anterior à da FR sugerindo que a relação entre estas patologias, talvez, não se dê pela atividade da Febre Reumática. O mesmo pode ser considerado para o TT, embora a diferença não tenha se mostrado tão expressiva (Tabela 9).

A literatura tem sugerido que TDM, THDA e TT, assim como TOC são encontrados, mais freqüentemente, nos pacientes com história de FR (SWEDO e cols., 1989; 1993) ou com PANDAS (SWEDO e cols., 1998), no entanto, pouca atenção foi dada às possíveis diferenças de associação entre estes quadros.

Considerando a variável idade de início, podemos admitir que a FR, assim como a CS, o TDM e o TOC/SOC, neste estudo, demonstraram uma sobreposição. Cabe ressaltar que a média de idade de início do TOC foi ainda maior que a média de idade de início do SOC, da FR e da CS, evidenciando que a manifestação obsessiva-compulsiva não antecedeu em nenhuma condição o início da doença imune-mediada. O mesmo não foi verificado quanto ao TT, nem ao THDA. A existência de sintomas destes dois quadros anteriores ao início da doença imune-mediada sugere que estes independeriam da presença de auto-anticorpos para a sua expressão, estando possivelmente relacionados a outros fatores, por exemplo, genéticos. Todavia, não fica excluída a possibilidade destes sintomas serem resultantes de mecanismos imunológicos secundários à infecção estreptocócica, que se expressaram antes mesmo da manifestação clínica da FR.

Independentemente disso, os sintomas em si, parecem sofrer variações na presença de auto-anticorpos, pois alguns trabalhos têm relatado a redução na intensidade dos sintomas psiquiátricos, quando esses pacientes são submetidos a procedimentos que interferem na resposta imune, reduzindo o nível de anticorpos circulantes (ALLEN e cols., 1995; TUCKER e cols. 1996; GREENBERG e cols., 1998).

Ainda uma outra condição poderia ser considerada para explicar a relação entre o THDA e a FR: o excesso de atividade e o descuido com a higiene pessoal, próprios das crianças com THDA. Estas crianças por apresentarem esses sintomas estariam mais expostas ao agente patógeno e, portanto, teriam uma maior probabilidade para o desenvolvimento de FR. Para o esclarecimento destas questões seriam necessários estudos da

prevalência de infecções estreptocócicas em grupos de crianças com THDA comparados a outros transtornos.

Por fim, embora a idade de início seja um dos critérios mais amplamente utilizados para a definição de transtorno primário e secundário nas relações de comorbidade (KESSLER, 1995), muito deve ser questionado a respeito do estudo de idade de início, inclusive pela dificuldade em determinar-se o início dos diferentes processos. Além disso, as relações temporais nem sempre podem ser utilizadas como sinônimos de relações causais, merecendo, aqui, novas ressalvas acerca da interpretação dos nossos resultados. No entanto, como veremos a seguir, independente das questões hierárquicas e causais, essas relações evidenciam que o THDA e o TT podem ser considerados, nesse estudo, como fatores de risco para o desenvolvimento de CS, nas crianças com FR.

5.7 - Fatores de risco para o desenvolvimento de outras condições comórbidas

Para que possamos definir fator de risco, devemos antes delimitar algumas outras condições. Pródromo é o período anterior ao preenchimento do critério diagnóstico, porém já com a presença de alguns sintomas. Pela ampla prevalência de sinais e sintomas psicopatológicos na população geral, fica patente que nem todos os indivíduos evoluem para o preenchimento de critérios diagnósticos. Assim, passamos a considerar estes sinais e sintomas como fatores de risco, abandonando o termo pródromos (EATON, 1995).

A análise dos nossos dados sugeriu que a presença de sintomas de THDA pôde ser identificada como fator de risco para o desenvolvimento de CS, quando submetemos os dados à regressão logística. Diferenças importantes foram observadas entre os subtipos, tendo sido demonstrado por esta análise que os sintomas relacionados ao subtipo hiperativo/impulsivo determinam, em nossa amostra, um risco de mais de 80% para o desenvolvimento de CS em crianças com FR. O subtipo de desatenção, no entanto, participa com um risco em torno dos 69% e

ausência de sintomas do THDA, faz o risco das crianças portadoras de FR virem a desenvolver CS cair para 36%. Assim, podemos admitir que a presença de sintomas de THDA evidencia maiores probabilidades de acometimento do SNC e subsequente expressão de transtornos neuropsiquiátricos.

Outros aspectos puderam ser verificados por meio da regressão logística. A idade de início do THDA foi relevante para a determinação da probabilidade do desenvolvimento de CS (Tabela 11; Gráfico 1). Quanto mais tardio o início do THDA maior foi a probabilidade do desenvolvimento de CS. Este resultado corrobora a especulação de SWEDO e cols. (1998) que propuseram o THDA “de início tardio” como uma possível manifestação neuropsiquiátrica da FR ou PANDAS.

Além disso, as idades de início do de THDA também se mostraram significativas para a determinação do risco de desenvolvimento de TOC em crianças com CS (Tabela 11; Gráfico 1). Estes resultados reafirmam a hipótese de ser o THDA um alerta importante de vulnerabilidade do SNC e subsequente desenvolvimento de outras morbidades potenciais (SPENCER e cols., 1998), no caso, o TOC como uma das possíveis manifestações da FR, além da CS, no SNC.

A presença de Tiques também se mostrou importante na determinação do risco de desenvolvimento de CS em pacientes com FR (Tabela 11; Gráfico 1), segundo a idade de início, seguindo o mesmo padrão observado para o THDA. Ainda, a presença de TT em crianças que venham a desenvolver FR, determina uma probabilidade de 80% para a ocorrência de CS.

Assim, dessa análise pode-se sugerir que disfunções motoras, tais como, sintomas de hiperatividade/impulsividade e/ou tiques, representam um aspecto importante na possível expressão de vulnerabilidades particulares do SNC. Quando presentes, na infância, parecem denunciar um organismo que tem maior probabilidade de vir a desenvolver outros transtornos neuropsiquiátricos, o que pode ser observado pelas relações de

comorbidades, e também pelo risco relativo que estas condições determinam nas crianças portadoras de FR virem a desenvolver CS.

5.8 - Considerações finais

Este é um estudo sistematizado comparando um grupo de crianças com FR com e sem CS e um grupo controle de crianças sem doença imune-mediada, encontrando uma maior frequência de transtornos psiquiátricos no grupo FR. Como descrito por outros autores (SWEDO e cols., 1989; 1993) TOC/SOC, TT, THDA e TDM foram mais freqüentes nos pacientes com FR. A comparação dos três grupos evidenciou freqüência decrescente para estes transtornos psiquiátricos, respectivamente, no grupo de crianças com CS, crianças com FR sem CS e grupo controle. Porém, a comparação entre os pacientes com CS e os pacientes com FR sem CS apresentou diferença significativa apenas para THDA, TT e TDM, mais freqüentes nos pacientes com CS. Assim, nossos resultados sugerem que a FR, entre suas diversas manifestações, pode apresentar alterações neuropsiquiátricas, além da CS.

Como novas contribuições deste estudo, pudemos verificar:

1. A freqüência de TOC e de SOC não apresentou diferença na comparação entre o grupo de pacientes com CS e o grupo de pacientes com FR sem CS.
2. O THDA e o TT, submetidos à regressão logística, foram identificados com fatores preditivos para o desenvolvimento de CS em pacientes com FR.
3. O TOC em pacientes com FR com ou sem CS, com suas características de início precoce e comorbidades com TT e THDA, assemelha-se ao TOC associado à ST.

O primeiro dado original desse trabalho, freqüências semelhantes de TOC em FR com e sem CS, pode ser compreendido como parte dos novos

achados que sugerem uma relação entre TOC e infecção estreptocócica, mesmo na ausência de FR com ou sem CS (SWEDO e cols., 1998; GARVEY e cols., 1998). Se essa relação é de fato verdadeira fica implícito que também deveríamos encontrar frequências aumentadas desse quadro em pacientes com FR, ainda que sem CS, como relatado nesse estudo.

A segunda contribuição dessa pesquisa foi a determinação de alguns fatores de risco. O THDA mostrou-se como um fator de risco para o desenvolvimento de CS em crianças que apresentem FR. Entre as possíveis compreensões que esse resultado nos permite, podemos supor que o THDA seria um sinal de vulnerabilidade individual para afecções do SNC, que somado a outros fatores como a FR aumentaria as chances de um determinado indivíduo manifestar alterações relacionadas ao SNC, como a CS e outros transtornos psiquiátricos.

Entre os sintomas do THDA, a presença de hiperatividade/impulsividade foi mais importante para o desenvolvimento de CS. Uma vez que ambos (hiperatividade e impulsividade) fazem parte do espectro das disfunções motoras, poderíamos considerar mecanismos patofisiológicos comuns que evoluiriam, dependendo de diversos fatores (ex. vulnerabilidade individual, intensidade de exposição ao agente patógeno, natureza da agressão imunológica), da simples manifestação de hiperatividade e impulsividade até a CS. Além dessa possibilidade devemos admitir que o THDA poderia ser a primeira manifestação da resposta imunológica anormal em crianças susceptíveis a FR, após uma ou mais infecções estreptocócicas (isto é, o THDA seria um pródromo da FR com CS). Por fim, poderíamos conjecturar que essa relação entre THDA e infecção estreptocócica seria decorrente da maior exposição ao agente patógeno que essas crianças sofreriam, simplesmente por serem hiperativas e também mais desatentas com sua higiene.

Além do THDA, o TT, também se mostrou como um fator de risco para o desenvolvimento de CS. Da mesma maneira que discorremos acima para o aspecto hiperatividade/impulsividade, o TT é expressão de uma disfunção motora. Nossos dados sugeriram que o indivíduo que apresenta

um quadro motor, no caso TT, teria uma maior probabilidade de manifestar quadros motores associados a outras patologias, como no caso da CS em pacientes com FR. Esse achado corrobora nossa hipótese, acima descrita, acerca de um possível espectro de vulnerabilidade motora, isto é: hiperatividade/impulsividade; tiques e coreia.

Além disso, 80% dos nossos casos de TOC apresentaram comorbidade com TT, semelhante ao que se descreve em pacientes com TT ou ST (COMINGS e COMINGS, 1988) e 40% dos casos de TOC apresentaram comorbidade com TT e THDA. Esta associação entre TT, THDA e SOC, que é freqüentemente observada em pacientes com TT/ST (MIGUEL e cols., 1997b; COFFEY e cols., 1998), nos levou a sugerir que o fenótipo do TOC em pacientes com FR assemelha-se ao TOC encontrado no TT/ST.

Sendo assim, acreditamos que nossos resultados indicam que transtornos psiquiátricos, como TOC, TT e THDA, em pacientes com FR, possivelmente dividem características genéticas e/ou substratos neurobiológicos comuns com pacientes com TOC ligado à ST, onde a infecção poderia ser o “gatilho”, em indivíduos predispostos a desenvolverem um TOC com características que incluem comorbidade freqüente com tiques e THDA. Estudos futuros deveriam verificar a presença de THDA, TT e TOC em familiares de pacientes com FR com e sem CS, no sentido de esclarecer se estes ocorrem com maior freqüência do que na população em geral, se ocorrem mesmo na ausência de FR e se demonstram um padrão fenotípico semelhante ao encontrado nos pacientes com ST.

No caso da infecção estreptocócica se confirmar como um fator importante para a configuração destes transtornos psiquiátricos, podemos admitir que o conhecimento das suas características fenotípicas, particulares a esse grupo, será importante para criarmos amostras homogêneas que nos permitam, com maior possibilidade de êxito, identificar possíveis genes e substratos neurobiológicos responsáveis pela sua gênese. Além disso, estudos de tratamento direcionados para estes transtornos poderão gerar

novas condutas terapêuticas, mais específicas e adequadas a esse possível subgrupo de pacientes, viabilizando ainda a elaboração de programas de saúde pública voltados para a prevenção dessas patologias.

É fascinante notar que, apesar de toda a evolução que temos observado nesse final de século, nossas conclusões vêm de encontro com o que pode ser apreendido dos antigos relatos, como: um padrão “tourettiano” nos casos de CS (ARON e cols., 1965; SACKS, 1982); um padrão obsessivo nos casos de CS (OSLER, 1887); um padrão delinqüencial, hipoteticamente reflexo do THDA, nos casos de FR (WERTHEIMER, 1963); uma vulnerabilidade do SNC nos casos de CS (EBAUGH, 1926). Assim, para finalizar gostaríamos de ressaltar o que tem sido proposto em determinadas vertentes da filosofia pós-moderna; tudo já foi descrito, tudo já foi inventado, resta-nos *desconstruir* os mesmos objetos, expondo o não dito, protagonizando uma nova forma (POWELL e cols., 1996).

6 - CONCLUSÕES

Nosso trabalho sugere as seguintes conclusões:

1. Existe uma maior frequência de transtornos psiquiátricos em pacientes com Febre Reumática quando comparada ao grupo controle.
2. Existe uma maior frequência de transtornos psiquiátricos em pacientes com Coréia de Sydenham quando comparada a pacientes com Febre Reumática sem Coréia de Sydenham.
3. Existe uma maior frequência de transtornos psiquiátricos em pacientes com Febre Reumática sem Coréia de Sydenham quando comparada ao grupo controle.
4. Existe uma maior frequência de Sintomas Obsessivo-Compulsivos em pacientes com Febre Reumática com ou sem Coréia de Sydenham quando comparada ao grupo controle.
5. Sintomas Obsessivo-Compulsivos e Transtorno Obsessivo-Compulsivo são igualmente frequentes em pacientes com Coréia de Sydenham e pacientes com Febre Reumática sem Coréia de Sydenham.
6. Existe uma maior frequência, com diferença significativa, de Transtorno Hiperativo com Déficit de Atenção, Transtornos de Tiques e Transtorno Depressivo Maior nos pacientes com Coréia de Sydenham quando comparada a pacientes com Febre Reumática sem Coréia de Sydenham.
7. A presença de sintomas de desatenção e hiperatividade/impulsividade é fator preditivo de desenvolvimento de Coréia de Sydenham em pacientes com Febre Reumática.

8. A presença de Transtorno Hiperativo com Déficit de Atenção ou Transtorno de Tiques é fator preditivo de desenvolvimento de Coreia de Sydenham em pacientes com Febre Reumática, segundo a idade de início do quadro psiquiátrico.

7 - ANEXO

7.1 - Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC)

O TOC é um transtorno crônico cujas características obsessivas incluem intrusão de pensamentos, impulsos ou imagens inadequadas, sejam eles egodistônicos e/ou egossintônicos, que causam prejuízo e sofrimento ao indivíduo. Sua característica compulsiva é representada por comportamentos repetitivos ou atos mentais, cuja intencionalidade é prevenir, aliviar ou reduzir ansiedade ou sofrimento que afetam a sua qualidade de vida. Na atualidade é o quarto transtorno psiquiátrico mais freqüente, acometendo cerca de 2 a 3% da população geral (KARNO E GOLDING, 1991).

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DO TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO SEGUNDO O DSM-IV:
A. Presença de obsessões ou compulsões; B. Reconhecimento de que os sintomas são excessivos ou sem sentido;* C. Sintomas causam importante sofrimento, consomem tempo (mais de 1 hora/dia), ou interferem no funcionamento; D. Sintomas não podem ser explicados apenas pela presença de um outro diagnóstico no Eixo I (ex.: Transtorno Alimentar). *especificar como <i>poor insight</i> ; não considerar em crianças

A primeira descrição detalhada sobre o TOC, o caso de *Mademoiselle F.*, foi denominado por Esquirol, em 1838, de “monomania raciocinante ou sem delírio” (DEL PORTO, 1994). Desde esse relato, uma série de trabalhos tem procurado quais seriam os aspectos fundamentais dessa manifestação.

O TOC é considerado, na atualidade, um transtorno heterogêneo (MIGUEL e cols., 1997a). A busca por um maior entendimento tem gerado estudos clínicos, de psicopatologia descritiva, genéticos, neurofisiológicos, imunológicos, farmacológicos e de neuroimagem que têm permitido a distinção de grupos mais homogêneos de pacientes (MIGUEL e cols., 1995). A definição desses subtipos resulta em importantes avanços nas pesquisas, como por exemplo, na possibilidade de detecção de fatores preditivos de resposta a determinados tratamentos (SHAVITT e cols., 1997).

Entre os possíveis subgrupos, o TOC associado a tiques e/ou ST tem recebido especial atenção (PAULS e LECKMAN, 1986; GEORGE e cols., 1993; HOLZER e cols., 1994; PAULS e cols., 1995). Uma das hipóteses neuroanatômicas para explicar a patofisiologia desta associação sugere que o acometimento dos GB, por meio das alças motoras envolvendo o putamen, seria o responsável pelas disfunções motoras, enquanto as alterações em núcleo caudado e as alças órbito-fronto-tálamo-estriatais acarretariam as manifestações cognitivas do TOC (BAXTER e cols., 1990).

Outro aspecto relevante no estudo do TOC tem sido quanto a idade de início. Alguns trabalhos sugerem que o TOC de início precoce teria características peculiares que seriam suficientes para compreendê-lo como um subgrupo homogêneo (ROSÁRIO-CAMPOS, 1998; GELLER e cols., 1998). Nesses pacientes, a presença de distúrbios dos movimentos, como tiques e movimentos coreiformes, seria mais freqüente do que o encontrado em pacientes com TOC de início mais tardio (LEONARD e cols., 1992).

Por fim, um outro possível subtipo que agora ganha corpo na literatura é aquele associado à FR ou a resposta imunológica relacionada à infecção estreptocócica, sendo sua caracterização um dos objetivos desta tese. Este grupo pode merecer no futuro abordagens terapêuticas

específicas (WALKUP, 1998; GARVEY e cols., 1998) implicando em maiores recursos para o tratamento das pessoas acometidas por esses transtornos.

7.2 - Transtornos de Tiques (TT)

O TT é caracterizado pela presença de tiques motores e/ou vocais que determinam prejuízo no funcionamento familiar, social, escolar ou profissional. Têm uma evolução cíclica, com períodos de piora e melhora, e seu curso pode ser transitório ou crônico. Tiques são facilmente reconhecidos, mas dificilmente definidos (BURKE, 1992). São movimentos ou vocalizações súbitos, rápidos, breves e repetitivos, realizados de forma estereotipada, mas não rítmica, sem motivo aparente, ocorrendo em geral em acessos ou surtos. Entre os diferentes tipos classificados sob a condição Transtornos de Tiques, a Síndrome de Tourette (ST) tem sido bastante estudada, tratando-se de entidade mórbida crônica, mais freqüente em meninos e com início anterior aos 21 anos (APA, 1994).

Os tiques são manifestações freqüentes na infância, principalmente quando se considera o Transtorno de Tiques Transitório. Estudos epidemiológicos apontam para uma prevalência entre 1 e 13% (LECKMAN e COHEN, 1991) para o TT e de 0,1% a 0,01% para os casos de ST (COFFEY e cols., 1994)

**CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA SÍNDROME DE TOURETTE
SEGUNDO O DSM-IV:**

- A. Múltiplos tiques motores e um ou mais tiques vocais em algum momento da doença; não necessariamente ao mesmo tempo;
- B. Os tiques ocorrem várias vezes ao dia, quase todo dia, ou intermitentemente ao longo de mais de um ano (nunca sem tiques por mais de três meses);
- C. Tiques causam importante sofrimento, prejuízo do funcionamento a nível social, ocupacional ou outro;
- D. Início antes dos 18 anos;
- E. Sintomas não são secundários ao uso de drogas ou qualquer outra doença médica (ex.: Doença de Huntington).

Embora relatado desde a antigüidade, os estudos sistemáticos datam do século XIX, com as descrições de Itard e de Gilles de la Tourette (LECKMAN e cols., 1997). Admite-se que os indivíduos portadores do transtorno de tiques apresentem manifestações mais complexas, incluindo desinibição da fala e da conduta, impulsividade, distraibilidade, hiperatividade e sintomas obsessivo-compulsivos (LECKMAN e cols., 1997). É nessa perspectiva mais abrangente que tem sido enfocada a associação com o TOC (PAULS e LECKMAN, 1986; PAULS e cols., 1995) que vem sendo explorada como parte de um possível “continuum” que iria do tique simples, ao quadro de ideação obsessiva pura, passando pela ST e pelo TOC clássico (MIGUEL e SHAVITT, 1996). Neste espectro existiria a possibilidade de um subtipo fenotípico de TOC, caracteristicamente de início precoce (ROSÁRIO-CAMPOS, 1998) que apresentaria relações com o subtipo TOC/ST.

Além dessa associação entre TOC e ST, estudos de neuroimagem têm sugerido o envolvimento de regiões estriatais no TT (SINGER e cols.,

1993; PETERSON e cols., 1993) implicando em possíveis mecanismos patofisiológicos comuns para o TOC e o ST.

Por fim, um novo grupo de pacientes tem sido descrito, associando a presença de ST (SWEDO e cols., 1998; GARVEY e cols., 1998) ou TT (KIESSLING e cols., 1994; TUCKER e cols., 1996) com as respostas imunológicas relacionadas à infecção estreptocócica, complementando uma das hipóteses dessa tese.

7.3 - Transtorno Hiperativo com Déficit de Atenção (THDA)

O THDA é definido pela dificuldade em manter a atenção e o controle inibitório que se manifesta por inquietude e impulsividade. Sendo um dos quadros mais freqüente na infância (BIEDERMAN, 1991), apresenta prevalências entre 1 e 14% (WEISS, 1991). Pode-se deduzir dessa diferença que várias questões devem ser consideradas quando estamos abordando o THDA.

Como proposto pelo DSM-IV (APA, 1994), três subtipos podem ser classificados: predominantemente com desatenção, predominantemente com hiperatividade/impulsividade e misto. O critério diagnóstico para THDA, inclui início de prejuízo devido aos sintomas, anterior aos 7 anos. Essa condição tem sido mantida pela possibilidade dos sintomas serem secundários a outros quadros, como por exemplo, a depressão, quando do início mais tardio dos sintomas.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DO TRANSTORNO HIPERATIVO COM DÉFICIT DE ATENÇÃO SEGUNDO O DSM-IV:

- A. Seis ou mais sintomas de desatenção (entre nove listados) / seis ou mais sintomas de hiperatividade/impulsividade (entre nove listados, sendo: seis relativos a hiperatividade e três relativos a impulsividade) (vide Tabela 8b);
- B. Início anterior aos 7 anos de idade;
- C. Os sintomas implicam em prejuízo em pelo menos dois dos seguintes ambientes: escola, casa, trabalho;
- D. Evidência de prejuízo no funcionamento social, acadêmico e ocupacional;
- E. Sintomas não devidos a outros transtornos psiquiátricos (ex.: Distúrbio Global do Desenvolvimento).

Essa série de comportamentos foi reunida sob uma mesma entidade no início do nosso século. Uma seqüência de epidemias seguida pelo aumento na freqüência desse quadro levou os autores a considerarem a etiologia orgânica como causa dessa manifestação nomeando-a Lesão Cerebral Mínima (WEISS, 1991). O termo foi posteriormente modificado para Disfunção Cerebral Mínima (CLEMENTS e PETERS, 1962) pela inexistência de comprovação acerca das lesões cerebrais. Os manuais de classificação atuais procuram basear sua terminologia apenas na fenomenologia descritiva, sendo então proposta uma nova denominação, Síndrome Hiperkinética da Infância. (WEISS, 1991). Finalmente, a literatura americana passa a admitir que o déficit de atenção seria a condição principal e fundamental desse quadro sendo novamente renomeado para Transtorno de Déficit de Atenção, e mais recentemente Transtorno de Hiperatividade com Déficit de Atenção (SCHWAB-STONE e cols., 1991).

Dentre as diversas questões que ainda precisam ser melhor padronizadas e definidas, está o fato de ser menos freqüente encontrar prejuízo anterior aos 7 anos, nos subtipos de desatenção e subtipo misto.

Nessas crianças os sintomas são habitualmente relatados mais tardiamente, a partir dos primeiros fracassos escolares, por volta dos 9 anos (APPLEGATE e cols., 1997).

Tem sido descrito que os primeiros sintomas tendem a surgir 2,5 anos antes de se relatarem prejuízos pedagógicos e na sociabilidade (APPLEGATE e cols., 1997). Isto significa que o THDA pode demorar alguns anos até demonstrar seu aspecto disfuncional ou ainda que os sintomas não se tornam evidentes antes que o meio crie determinadas demandas. Assim, alguns trabalhos têm sugerido que a variação da idade de início poderia estar relacionada mais a uma demanda situacional do que propriamente à ontogênese do THDA (BIEDERMAN e cols., 1996a).

Uma proposta atual é a possível existência de um espectro de evolução do THDA, para o Transtorno Oposicional Desafiante (TOD) e Transtorno de Conduta (TC) (BIRD e cols., 1993; SZATMARI, 1992; CANTWELL, 1996). CANTWELL (1985) descreve três possíveis tipos de evolução para o THDA, propondo que a evolução dentro deste espectro THDA / TC ocorreria em apenas 30% dos casos:

- “Atraso do desenvolvimento”: caracterizado por atraso do desenvolvimento, representando aproximadamente 30% dos casos. Evolui com o desaparecimento dos sintomas na idade adulta jovem, sem prejuízo do funcionamento determinado pelos sintomas.
- “Transtorno do desenvolvimento”: acometendo aproximadamente 40% dos casos, apresenta evolução crônica e prejuízo funcional na idade adulta com diferentes dificuldades de adaptação social e emocional.
- “Deformação do desenvolvimento”: caracterizado por prejuízo do desenvolvimento, associando os sintomas de THDA com outros quadros mais graves como alcoolismo, abuso de substância e personalidade anti-social, sendo encontrado em aproximadamente 30% dos casos.

Assim, tem sido admitido que diferenças entre os subtipos determinariam evoluções e padrões comórbidos distintos, sendo que os quadros com manifestações de agressividade tenderiam a evoluir mais freqüentemente para Transtorno de Conduta (BIEDERMAN, 1991). Os estudos com THDA têm demonstrado a possibilidade de fatores genéticos na determinação deste quadro, sendo que diferenças entre os subtipos predominantemente hiperativo/impulsivo, mistos ou predominantemente de desatenção sugeririam variantes com possíveis mecanismos patofisiológicos distintos (CANTWELL, 1996).

Outro aspecto relevante para o nosso trabalho está relacionado à concepção categorial do diagnóstico. O sistema de classificação utilizado, DSM-IV, adota um modelo categorial, sendo proposto um ponto de corte de seis sintomas para se admitir a possibilidade do diagnóstico. No entanto, a abordagem dimensional tem sido referida como vantajosa em determinadas circunstâncias tendo se mostrado tão válida quanto a abordagem categorial (FERGUSON e HORWOOD, 1995; LEVY e cols., 1997).

Estudos de neuroimagem têm sugerido que o THDA apresenta alterações em determinadas regiões dos GB (CASTELLANOS e cols., 1994; CASTELLANOS e cols., 1996; AYLWARD e cols., 1996). Esses dados, de certa maneira são factíveis com os relatos ao longo da literatura sobre a presença de desatenção e inquietude nas crianças com CS (NAUSIEDA e cols., 1980), uma afecção dos GB (MARQUES-DIAS e cols., 1997).

Por fim, recentemente, a literatura passou a dar maior importância à presença de THDA associada à infecção estreptocócica (SWEDO e cols., 1998; PERLMUTTER e cols., 1998) ampliando a gama de transtornos relacionados a resposta imunológica à infecção estreptocócica. Este trabalho também encontrou relevância na presença do THDA nas crianças com FR, o que pode vir a contribuir para a compreensão das relações entre processo imune e certos transtornos psiquiátricos.

7.4 - Transtorno Depressivo Maior na Infância (TDM)

A depressão na infância tem sido objeto de uma série de estudos nos últimos anos. Atualmente, é proposto ser a irritação um dos sintomas fundamentais para o diagnóstico de depressão na infância, diferentemente do que é observado nos adultos (APA, 1994). A gravidade da depressão parece não apresentar nenhuma particularidade especial entre as crianças e adolescentes. O pré-púbere tende a mostrar uma maior aparência depressiva, queixas somáticas, agitação psicomotora, enquanto os adolescentes manifestam mais anedonia, desespero, hipersonia, mudanças de peso e tentativas de suicídio (KAZDIN, 1990).

A prevalência varia com a idade, sendo de 0,9% em pré-escolares, 1,9% para crianças na idade escolar e cerca de 4% nos adolescentes (KASHAMI e SHERMAN, 1988). Porém, considerando-se uma população clínica encontra-se uma prevalência de 10 a 20% (PUIG-ANTICH e GITTELMAN, 1982). Estudando-se crianças internadas em enfermaria de neuropediatria, para investigação de cefaléia a prevalência chega aos 40%, sendo de 7% nas enfermarias gerais de pediatria e de 13% nas enfermarias de psiquiatria (WELLER e WELLER, 1991).

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR SEGUNDO O DSM-IV:
A. Cinco ou mais dos nove sintomas listados, durante duas semanas, com modificação do funcionamento prévio e presença de humor deprimido (ou irritável na infância) ou perda do interesse ou prazer; B. Os sintomas causam prejuízo social, ocupacional; C. Os sintomas não são secundários a substâncias ativas nem a condições médicas; D. Ausência de eventos psicossociais ou duração maior que dois meses, com prejuízo funcional, preocupação mórbida, ideação suicida.

Até a década de 70, considerava-se que a depressão não existiria em crianças e pré-adolescentes, pois o constructo psicanalítico, base da psiquiatria infantil da época, definia como sendo o quadro depressivo fruto da ação da estrutura superegóica, que não estaria completamente formada até essa idade (MORENO e MORENO, 1994). Admitia-se que a manifestação da depressão na infância se desse predominantemente por sintomas somáticos, como cefaléia, sintomas gastrintestinais, enurese e alterações do comportamento, tipo anti-social e queda do rendimento escolar, revelando-se, portanto, por meio de uma “máscara depressiva” (ANGOLD, 1988).

Uma série de trabalhos epidemiológicos, clínico-descritivos, de neuroimagem tem sugerido que os gânglios da base, através dos circuitos frontoestriatais (ALEXANDER e cols., 1990) participam da patofisiologia de alguns tipos de TDM (LAFER e cols., 1997). Isto pode ser considerado, principalmente pela observação das prevalências aumentadas de TDM em patologias como a Doença de Parkinson (CUMMINGS, 1992). Em nosso trabalho, descrevemos uma série de crianças que apresentaram Coréia de Sydenham, uma patologia que afeta os GB, sendo assim relevante o estudo das manifestações depressivas nessas crianças. Além disso, esse tipo de associação entre quadro depressivo e CS já foi relatado na literatura (SWEDO e cols., 1989), embora sem muito destaque.

Embora apresente uma pequena prevalência na população em geral, a depressão na infância evidencia freqüência muito mais elevada quando estudada em pacientes com afecções do SNC. Compreender essas manifestações é fundamental para o melhor seguimento destes pacientes.

8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, S.; KHANA, S.; TALY, A.B. Obsessive-Compulsive disorder and Rheumatic Chorea: is there a connection? **Psychopathology**, v.29, p.193-7, 1996.

ALEXANDER, G.E.; CRUTCHER, M.D.; DE LONG, M.R. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. **Prog. Brain. Res.**, v.85, p.119-46, 1990.

ALLEN, A.J.; LEONARD, H.L.; SWEDO, S.E. Case study: new infection-triggered, autoimmune subtype of pediatric OCD and Tourette's Syndrome. **J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry**, v.34, p.307-11, 1995.

AMERICAN HEART ASSOCIATION Jones criteria (revised) for guidance in the diagnosis of rheumatic fever. **Circulation**, v.69, p.204A-8A, 1984.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**, Fourth Edition. Washington, DC, 1994. 886p.

ANGOLD, A. Childhood and adolescent depression II: research in clinical populations. **Br. J. Psychiatry**, v.153, p.476-92, 1988.

APPLEGATE, B.; LAHEY, B.B.; HART, E.L.; BIEDERMAN, J.; HYND, G.W.; BARKLEY, R.A.; OLLENDICK, T.; FRICK, P.J.; GREENHILL, L.; MCBURNETT, K.; NEWCORN, J.H.; KERDYK, L.; GARFINKEL, B.; WALDMAN, I.; SHAFFER, D. Validity of the age-of-onset criterion for ADHD: a report from the DSM-IV field trials. **J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry**, v.36, p.1211-21, 1997.

ARON, A.M.; FREEMAN, J.M.; CARTER, S. The natural history of Sydenham's chorea. Review of literature and long-term evaluation with emphasis on cardiac sequelae. **Am. J. Med.**, v.38, p.83-95, 1965.

ASBAHR, F.R.; LOTUFO NETO, F.; TURECKI, G.X.; DEL PORTO, J.A.; RODRIGUES, L.R.; BARUZZI, M.; LIMA, M.A.; GENTIL, V. **Escala Yale-Brown de Sintomas Obsessivo-Compulsivos**. Tradução brasileira, São Paulo, 1992.

ASBAHR, F.; NEGRÃO, A.B.; GENTIL, V.; ZANETTA, D.M.T.; DAPAZ, J.Á.; 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, p.1122-4, 1998.

ASBAHR, F. **Alterações psiquiátricas e suas implicações imunológicas em pacientes portadores de Febre Reumática, com e sem Coréia de Sydenham: estudo prospectivo de seis meses**. Tese de doutorado, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 1998. 155p.

ASSUMPÇÃO Jr, F.B. Deficiência Mental. In: ASSUMPÇÃO Jr, F.B. (ed.). **Psiquiatria da Infância e da Adolescência**, São Paulo, Santos-Maltese, p.139-56, 1994.

AYLWARD, E.H.; REISS, A.L.; READER, M.J.; SINGER, H.S.; BROWN, J.E.; DENCKLA, M.B. Basal ganglia volumes in children with attention-deficit hyperactivity disorder. **J. Child Neurol.**, v.11, p.112-5, 1996.

BAXTER, L.R.; SCHWARTZ, J.M.; GUZE, B.H.; BERGMAN, K.; SZUBA, M.P. Neuroimaging in obsessive-compulsive disorder: seeking the mediating neuroanatomy. In: JENIKE, M.A.; BAER, L.; MINICHIELLO, W.E. (eds.) **Obsessive-Compulsive Disorder: Theory and Management**, 2nd ed. **Chicago, IL: Year Book Medical Publishers**, p.167-88, 1990.

BERRIOS, S.; QUESNEY, F.; MORALES, A.; BLAZQUEZ, J.; BISNO, A.L. Are all recurrences of 'pure' Sydenham Chorea true recurrences of acute rheumatic fever? **J. Pediatr.**, v.107, p.867-72, 1985.

BIEDERMAN, J. Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). **Ann. Clin. Psychiatry**, v.3, p.9-22, 1991 (Elsevier Science Publishing).

BIEDERMAN, J.; FARAONE, S.V.; KEENAN, K.; TSUANG, M.T. Evidence of familial association between attention deficit disorder and major affective disorders. **Arch. Gen. Psychiatry**, v.48, p.633-42, 1991.

BIEDERMAN, J.; FARAONE, S.V.; KEENAN, K.; BENJAMIN, J.; KRIFCHER, B.; MOORE, C.; SPRICH-BUCKMINSTER, S.; UGAGLIA, K.; JELLINEK, M.S.; STEINGARD, R. Further evidence for family-genetic risk factor in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): patterns of comorbidity in probands and relatives in psychiatrically and pediatrically referred samples. **Arch. Gen. Psychiatry**, v.49, p.728-38, 1992.

- BIEDERMAN, J.; FARAONE, S.; MILBERGER, S.; CURTIS, S.; CHEN, L.; MARRS, A.; OUELLETTE, C.; MOORE, P.; SPENCER, T. Predictors of persistence and remission of ADHD into adolescence: results from a four-year prospective follow-up study. **J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry**, v.35, p.343-51, 1996a.
- BIEDERMAN, J.; FARAONE, S.; MICK, E.; WOZNIAK, J.; CHEN, L.; OUELLETTE, C.; MARRS, A.; MOORE, P.; GARCIA, J.; MENNIN, D.; LELON, E. Attention-deficit hyperactivity disorder and juvenile mania: an overlooked comorbidity? **J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry**, v.35, p.997-1008, 1996b.
- BIRD, H.R.; GOULD, M.S.; STAGHEZZA. Patterns of diagnostic comorbidity in community sample of children aged 9 through 16 years. **J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry**, v.32, p.361-8, 1993.
- BISNO, A.L. Group A streptococcal infections and acute rheumatic fever. **N. Engl. J. Med.**, v.325, p.783-93, 1991.
- BRETT, W.R. Some Paediatric Eponyms: IV Sydenham's Chorea. **Brit. J. Child. Dis.**, v.29, p.283, 1932.
- BRONZE, M.S.; DALE, J.B. Epitopes of streptococcal M proteins that evoke antibodies that cross-react with human brain. **J. Immunol.**, v.151, p.2820-8, 1993.
- BURKE, R.E. Movement Disorders. In: KAUFMAN, D.M.; SOLOMON, G.E.; PFEFFER, C.R. (eds). **Child and Adolescent Neurology for Psychiatrists**. Williams & Wilkins, Baltimore, p.79-95, 1992.
- CANTWELL, D.P. Hyperactive children have grown up. What have we learned about what happens to them? **Arch. Gen. Psychiatry**, v.42, p.1026-8, 1985.
- CANTWELL, D.P. Attention deficit disorder: a review of the past 10 years. **J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry**, v.35, p.978-87, 1996.
- CASTELLANOS, F.X.; GIEDD, J.N.; ECKBURG, P.; MARSH, W.L.; VAITUZIS, C.; KAYSEN, D.; HAMBURGER, S.D.; RAPOPORT, J.L. Quantitative morphology of the caudate nucleus in attention deficit hyperactivity disorder. **Am. J. Psychiatry**, v.151, p.1791-6, 1994.
- CASTELLANOS, F.X.; GIEDD, J.N.; MARSH, W.L.; HAMBURGER, S.D.; VAITUZIS, C.; DIECKSTEIN, D.P.; SARFATTI, S.E.; VAUSS, Y.C.; SNELL, J.W.; RAJAPAKSE, J.C.; RAPOPORT, J.L. Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. **Arch. Gen. Psychiatry**, v.53, p.607-16, 1996.

- CHAPMAN, A.H.; PILKEY, L.; GIBBONS, M.J. A psychosomatic study of eight children with Sydenham's Chorea. **Pediatrics**, v.21, p.582-95, 1958.
- 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, 1889.
- CLEMENTS, S.D.; PETERS, J.E. Minimal brain dysfunction in the school-age child. **Arch. Gen. Psychiatry**, v.6, p.185-97, 1962.
- COBURN, A.F. **The Factor of Infection in the Rheumatic State**. Baltimore, Williams and Wilkins, 1931.
- COFFEY, B.J.; MIGUEL, E.C.; SAVAGE, C.R.; RAUCH, S.L. Tourette's Disorder and related problems: a review and update. **Harvard Rev. Psychiatry**, v.35, p.615-747, 1994.
- COFFEY, B.J.; MIGUEL, E.C.; BIEDERMAN, J.; BAER, L.; RAUCH, S.L.; O'SULLIVAN, R.L.; SAVAGE, C.R.; PHILLIPS, K.; BORGMAN, A.; GREEN-LEIBOVITZ, M.I.; MOORE, E.; PARK, K.S.; JENIKE, M.A. Tourette's disorder with and without obsessive-compulsive disorder in adults: are they different? **J. Nerv. Ment. Dis.**, v.186, p.201-6, 1998.
- COMINGS, D.E.; COMINGS, B.G. Tourette's Syndrome and Attention Deficit Disorder. In: COHEN, D.J., BRUUN, R.D. & LECKMAN, J.F. (eds.). **Tourette's Syndrome & tic disorder: clinical understanding and treatment**. Wiley & Sons, p.119-36, 1988.
- CUMMINGS, J.L. Depression and Parkinson's disease: a review. **Am. J. Psychiatry**, v.149, p.443-54, 1992.
- DALE, J.B.; BEACHEY, E.H. Multiple heart cross-reactive epitopes of streptococcal M protein. **J. Exp. Med.**, v.161, p.113-22, 1985.
- DEL PORTO, J.A. **Distúrbio Obsessivo-Compulsivo: fenomenologia clínica de 105 pacientes e estudo de aspectos transhistóricos e tansculturais**. Tese de livre-docência apresentada à Escola Paulista de Medicina, 1994.
- DENCKLA, M.B. Neurological examination. In: RAPOPORT, J.L. (ed.). **Obsessive-Compulsive Disorder in Children and Adolescents**. Washington, DC. American Psychiatric Press, Inc, p.107-18, 1989.
- DIETZE, R. Estreptococcias humanas. In: VERONESI, R.; FOCACCIA, R.; DIETZE, R. **Doenças infecciosas e parasitárias**, 8ª edição, Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro, p.264-75, 1991.

- EATON, W.W. Studying the natural history of psychopathology. In: TSUANG, M.T.; TOHEN, M.; ZAHNER, G.E. (eds). **Textbook in Psychiatric Epidemiology**. John Wiley & Sons, Inc. New York, p.157-78, 1995.
- EBAUGH, F.G. Neuropsychiatric aspects of chorea in children. **JAMA**, v.87, p.1083-8, 1926.
- ERENBERG, G. Tourette's Syndrome and other Tic Disorders. In: KAUFMAN, D.M.; SOLOMON, G.E.; PFEFFER, C.R. (eds). **Child and Adolescent Neurology for Psychiatrists**. Williams & Wilkins, Baltimore, p.67-78, 1992.
- EVANS, D.W.; LECKMAN, J.F.; CARTER, A.; REZNICK, J.S.; HENSHAW, D.; PAULS, D.L. Ritual, habit and perfectionism: the prevalence and development of compulsive-like behavior in normal young children. **Child Dev.**, v.68, p.58-68, 1997.
- FARAONE, S.V.; TSUANG, M.T. Methods in Psychiatric Genetics. In: TSUANG, M.T.; TOHEN, M.; ZAHNER, G.E. (eds). **Textbook in Psychiatric Epidemiology**. John Wiley & Sons, Inc. New York, p.81-134, 1995.
- FERGUSON, D.M.; HORWOOD, L.J. Predictive Validity of Categorically and Dimensionally Scored Measures of Disruptive Childhood Behavior. **J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry**, v.34, p.477-85, 1995.
- FRANK, P.F.; STOLLERMAN, G.H.; MILLER, L.F. Protection of a military population from rheumatic fever. **JAMA**, v.193, p.775-83, 1965.
- 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.
- GARVEY, M.A.; GIEDD, J.; SWEDO, S.E. PANDAS: The search for environmental triggers of pediatric neuropsychiatric disorders. Lessons from Rheumatic Fever. **J. Child Neurol.**, v.13, p.413-23, 1998.
- GELLER, D.; BIEDERMAN, J.; GRIFFIN, S.; JONES, J.; LEFKOWITZ, T.R. Comorbidity of juvenile obsessive-compulsive disorder with disruptive behavior disorders: a review and a report. **J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry**, v.35, p.1637-46, 1996.
- GELLER, D.; BIEDERMAN, J.; JONES, J.; PARK, K.; SCHWARTZ, S.; SHAPIRO, S.; COFFEY, B. Is Juvenile OCD a Developmental subtype of disorder? A review of pediatric literature. **J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry**, v.37, p.420-7, 1998.

- GEORGE, M.S.; TRIMBLE, M.R.; RING, H.A.; SALLE, F.R.; ROBERTSON, M.M. Obsessions in Obsessive-Compulsive Disorder with and without Gilles de la Tourette's Syndrome. **Am. J. Psychiatry**, v.105, p.93-7, 1993.
- GOLDENBERG, J.; FERRAZ, M.B.; FONSECA, A.S.M.; HILARIO, M.O.; BASTOS, W.; SACHETTI, S. Sydenham chorea: clinical and laboratory findings. Analysis of 187 cases. **Rev. Paul. Med.**, v.110, p.152-7, 1992.
- GOLDENBERG, J.; FERRAZ, M.B.; HILARIO, M.O.E.; FONSECA, A.S.M.; BASTOS, W.; SACHETTI, S. Increase in incidence of Sydenham's Chorea in São Paulo, Brazil. **J. Trop. Pediatr.**, v.39, p.192-3, 1993.
- GOODMAN, W.K.; PRICE, L.H.; RASMUSSEN, S.A.; 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, 1989a.
- GOODMAN, W.K.; PRICE, L.H.; RASMUSSEN, S.A.; MAZURE, C.; DELGADO, P.; HENINGER, G.R.; CHARNEY, D.S. The Yale-Brown obsessive-compulsive scale: II. validity. **Arch. Gen. Psychiatry**, v.46, p.1012-6, 1989b.
- GORDIS, L. The Virtual Disappearance of Rheumatic Fever in the United States: lessons in the rise and fall of disease. **Circulation**, v.72, p.1155-62, 1985.
- GREENBERG, B.D.; MURPHY, D.L.; SWEDO, S.E. Symptom exacerbation of vocal tics and other symptoms associated with streptococcal pharyngitis in a patient with obsessive-compulsive disorder and Tics. **Am. J. Psychiatry**, v.155, p.1459-60, 1998.
- GUILHERME, L.; WEIDEBACH, W.; KISS, M.H.; SNITCOWSKY, R.; KALIL, J. Association of human leukocyte class II antigens with rheumatic fever or rheumatic heart disease in a Brazilian population. **Circulation**, v.83, p.1995-8, 1991.
- GUILHERME, L.; CUNHA-NETO, E.; COELHO, V.; SNITCOWSKY, R.; POMERANTZEFF, P.M.; 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, p.415-20, 1995.
- HERDY, G.V.; ZABRISKIE, J.B.; CHAPMAN, F.; KHANNA, A.; SWEDO, S.E. Rapid test for the detection of a B-cell marker (D8/17) in rheumatic fever patients. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v.25, p.789-94, 1992.

- HOLLANDER, E.; DELGIUDUCE-ASCH, G.; SIMON, L.; SCHMEIDLER, J.; CARTWRIGHT, C.; DECARIA, C.M.; KWON, J.; CUNNINGHAM-RUNDLES, C.; CHAPMAN, F.; ZABRISKIE, J.B. B Lymphocyte antigen D8/17 and repetitive behaviors in autism. **Am. J. Psychiatry**, v.156, p.317-20, 1999.
- HOLZER, J.C.; GOODMAN, W.K.; MCDOUGLE, C.J.; BAER, L.; BOYARSKY, B.K.; LECKAMN, J.F.; PRICE, L.H. Obsessive-compulsive disorder with and without a chronic tic disorder: a comparison of symptoms in 70 patients. **Br. J. Psychiatry**, v.164, p.469-73, 1994.
- HUSBY, G.; RIJN, I. van de; ZABRISKIE, J.B.; WILLIAMS, R.C. Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and acute rheumatic fever. **J. Exp. Med.**, v.144, p.1094-110, 1976.
- INSEL, T.R. Toward a Neuroanatomy of Obsessive-Compulsive Disorder. **Arch. Gen. Psychiatry**, v.49, p.739-44, 1992.
- JARNFELT-SAMSIOE, A.; ERIKSSON, B.; MATTSSON, L.A.; SAMSIOE, G. Serum lipids and lipoproteins in pregnancies associated with emesis gravidarum. **Gynecol. Endocrinol.**, v.1, p.51-60, 1987.
- KARNO, M.; GOLDING, J.M. Obsessive-Compulsive Disorder. In: ROBINS, L.N.; REGIER, D.A. (eds.). **Psychiatric Disorders in America. The Epidemiologic Catchment Area Study**. New York, The Free Press, p.204-19, 1991.
- KAZDIN, A.E. Childhood depression. **J. Clin. Psychol. Psychiat.**, v.31, p.121-60, 1990.
- KESSLER, R.C. Epidemiology of psychiatric comorbidity. In: TSUANG, M.T.; TOHEN, M.; ZAHNER, G.E. (eds.). **Textbook in Psychiatric Epidemiology**. John Wiley & Sons, Inc. New York, p.179-98, 1995.
- KHANNA, A.K.; BUSKIRK, D.R.; WILLIAMS, R.C.; GIBOFSKY, A.; CROW, M.K.; MENON, A.; FOTINO, M.; REID, H.M.; POON-KING, T.; RUBINSTEIN, P.; ZABRISKIE, J.B. Presence of non-HLA B cell antigen in rheumatic fever patients and their families as defined by a monoclonal antibody. **J. Clin. Invest.**, v.83, p.1710-6, 1989.
- KIENZLE, G.D.; BREGER, R.K.; CHUN, R.W.; ZUPANC, M.L.; SACKETT, J.F. Sydenham Chorea: MR manifestation in two cases. **AJNR**, v.12, p.73-6, 1991.
- KIESSLING, L.S. Hormonal treatment of Tourette's disorder. **J. Child Adolesc. Psychopharmacol.**, v.3, p.173-4, 1993.

- KIESSLING, L.S.; MARCOTTE, A.C.; CULPEPPER, L. Antineuronal antibodies in movement disorders. **Pediatrics**, v.92, p.39-43, 1993.
- KIESSLING, L.S.; MARCOTTE, A.C.; CULPEPPER, L. Antineuronal antibodies: tics and obsessive-compulsive symptoms. **Develop. Behav. Pediatr.**, v.15, p.421-25, 1994.
- KISS, M.H. Febre Reumática. In: MARCONDES, E. (org.). **Pediatria Básica**, 8ª edição, Sarvier, São Paulo, p.782-7, 1991.
- KOWACS, P.A.; WERNECK, L.C. Transtorno Obsessivo-Compulsivo associado a títulos persistentemente elevados de antiestreptolisina O. **Rev. Bras. Med. Psicossomática**, v.1, p.55-8, 1997.
- KREBESHIAN, J.; BURD, L.; PETTIT, R. A possible post-streptococcal movement disorder with corea and tics. **Dev. Med. Child Neurol.**, v.32, p.642-4, 1990.
- KRYNSKI, S. Diagnóstico e classificações em Psiquiatria Infantil. In: KRYNSKI, S. (ed.). **Temas de Psiquiatria Infantil**, Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro, p.44-61, 1977.
- LAFER, B.; RENSHAW, P.F.; SACHS, G.S. Major depression and the basal ganglia. **Psych. Clin. North Am.**, v.20, p.885-96, 1997.
- 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.
- LECKMAN, J.F. Genes and Developmental Neurobiology. In: LEWIS, M. (ed.). **Child and Adolescent Psychiatry**, Williams & Wilkins, Baltimore, p.3-11, 1991.
- LECKMAN, J.F.; COHEN, D.J. Tic Disorders. In: LEWIS, M. (ed.). **Child and Adolescent Psychiatry**, Williams & Wilkins, Baltimore, p.613-22, 1991.
- LECKMAN, J.F.; WALKER, D.E.; COHEN, D.J. Premonitory urges in Tourette's Syndrome. **Am. J. Psychiatry**, v.150, p.98-102, 1993.
- LECKMAN, J.F.; PETERSON, B.S.; PAULS, D.L.; COHEN, D.J. TIC disorders. **Psych. Clin. North Am.**, v.20, p.839-61, 1997.
- LEONARD, H.L.; LENANE, M.C.; SWEDO, S.E.; RETTEW, D.C.; GERSHON, E.S.; RAPOPPORT, 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.

- LEONARD, H.L. New developments in the treatment of obsessive-compulsive disorder. **J. Clin. Psychiatry**, v.58, p.39-45, 1997.
- LEVY, F.; HAY, D.A.; MCSTEPHEN, M.; WOOD, C.; WALDMAN, I. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A category or a continuum? Genetic Analysis of a large-scale twin study. **J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry**, v.36, p.737-44, 1997.
- LICHTWITZ, L. **Patologia e terapêutica da Febre Reumática**. Editora Melhoramentos, São Paulo, 1948.
- LIMA, M.A. Quadro clínico e diagnóstico do Transtorno Obsessivo-Compulsivo. In: MIGUEL, E.C. (ed.). **Transtornos do Espectro Obsessivo-Compulsivo, diagnóstico e tratamento**. Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro, p.7-16, 1996.
- MANJULA, B.N.; FICHETTI, V.A. Tropomyosin-like seven residue periodicity in three immunologically distinct streptococcal M proteins and its implications for the antiphagocytic property of the molecule. **J. Exp. Med.**, v.151, p.695-701, 1980.
- MARPLAN BRASIL **XXXI Estudos Marplan**. Marplan Brasil - Representações e Pesquisas Ltda, São Paulo, edição de 1989.
- MARQUES-DIAS, M.J.; PAZ, J.A. Aspectos Clínicos e tratamento da coreia reumática. **Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo**, v.3, p.7-10, 1993.
- MARQUES-DIAS, M.J.; MERCADANTE, M.T.; TUCKER, D.; LOMBROSO, P. Sydenham's Chorea. **Psych. Clin. North Am.**, v.20, p.809-20, 1997.
- 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.
- MERCADANTE, M.T. Esquizofrenia Infantil. In: ASSUMPÇÃO Jr, F.B. (ed.). **Psiquiatria da Infância e da Adolescência**, São Paulo, Santos-Maltese, p.183-94, 1994.
- MERCADANTE, M.T.; MANASIA, J.H. Fobia e Pânico. In: ASSUMPÇÃO Jr, F.B. (ed.). **Psiquiatria da Infância e da Adolescência**, São Paulo, Santos-Maltese, p.267-76, 1994.
- MERCADANTE, M.T. **Negociando o Diagnóstico Clínico** (Psicoses da Infância). São Paulo, Memnon Ed. Cient., 1995. 131p.

- MERCADANTE, M.T.; ASBAHR, F.; ROSÁRIO-CAMPOS, M.C.; AYRES, A.M.; KARMAN, L.; FERRARI, M.C.; ASSUMPÇÃO, F.B.; MIGUEL, E.C. (tradutores) **K-SADS - Entrevista semi-estruturada para diagnóstico em psiquiatria da infância, versão epidemiológica**. Quarta versão (ORVASCHEL, H. & PUIG-ANTICH, J., 1987), com permissão dos autores, PROTOC, Hospital das Clínicas da FMUSP, São Paulo, 1995.
- MERCADANTE, M.T.; CAMPOS, M.C.R.; MARQUES-DIAS, M.J.; LECKMAN, J.; MIGUEL, E.C. Vocal Tics in Sydenham's Chorea patients: preliminary data. **J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry**, v.36, p.305-6, 1997a.
- MERCADANTE, M.T.; PRADO, L.P.G.; CAMPOS, M.C.R.; SHAVITT, R.G.; KISS, M.H.; MARQUES-DIAS, M.J.; VALLE, R.C.; LOMBROSO, P.; LECKMAN, J.F.; MIGUEL, E.C. Sintomas Obsessivo-Compulsivos e Tiques Vocais em Pacientes com Coreia de Sydenham: Dados Preliminares. **Inform. Psiq.**, v.16, s.1, p.S16-9, 1997b.
- MIGUEL, E.C.; COFFEY, B.J.; BAER, L.; SAVAGE, C.R.; RAUCH, S.L.; JENIKE, M.A. Phenomenology of intentional repetitive behaviors in obsessive-compulsive disorder and Tourette's Syndrome. **J. Clin. Psychiatry**, v.56, p.420-30, 1995.
- MIGUEL, E.C.; SHAVITT, R.G. Neurobiologia do Transtorno Obsessivo-Compulsivo. In: MIGUEL, E.C. (ed.). **Transtornos do Espectro Obsessivo-Compulsivo. Diagnóstico e tratamento**. Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro, 1996, p.51-71.
- MIGUEL, E.C.; RAUCH, S.L.; JENIKE, M.A. Obsessive-Compulsive Disorder. **Psych. Clin. North Am.**, v.20, p.863-83, 1997a.
- MIGUEL, E.C.; BAER, L.; COFFEY, B.J.; RAUCH, S.L.; SAVAGE, C.R.; O'SULLIVAN, R.L.; PHILLIPS, K.; MORETI, C.; LECKMAN, J.F.; JENIKE, M.A. Phenomenological differences appearing with repetitive behaviours in obsessive-compulsive disorder and Gilles de la Tourette's syndrome. **Br. J. Psych.**, v.170, p.140-5, 1997b.
- MORENO, R.A.; MORENO, D.H. Transtornos de humor na infância e adolescência. In: ASSUMPÇÃO, F.B. (ed.). **Psiquiatria da Infância e da Adolescência**. Santos-Maltese, São Paulo, p.195-212, 1994.
- MURPHY, T.; GOODMAN, W.; FUDGE, M.W.; WILLIAMS Jr, 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, p.402-7, 1997.

NAUSIEDA, P.A.; GROSSMAN, B.J.; KOLLER, W.C.; WEINER, W.J.; KLAUANS, H.L. Sydenham Chorea: an update. **Neurology**, v.30, p.331-4, 1980.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD Community control of rheumatic heart disease in developing countries: a major public health problem. **WHO Chron.**, v.34, p.336, 1980.

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.

OSLER, W. The cardiac relations of chorea. **Am. J. Med. Sci.**, v.188, p.371, 1887.

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, p.993-7, 1986.

PAULS, D.L.; ALSOBROOK, J.P. 2nd; GOODMAN, W.; RASMUSSEN, S.; LECKMAN, J.F. A family study of OCD. **Am. J. Psychiatry**, v.152, p.76-84, 1995.

PATARROYO, M.E.; WINCHESTER, R.F.; VEJERANO, A.; GIBOFSKY, A.; CHALEM, F.; ZABRISKIE, J.B.; KUNKEL, H.G. Association of a B cell alloantigen with susceptibility to rheumatic fever. **Nature**, v.278, p.173-4, 1979.

PERLMUTTER, S.J.; GARVEY, M.A.; CASTELLANOS, X.; MITTLEMAN, B.B.; GIEDD, J.; RAPOPORT, J.L.; SWEDO, S.E. A case of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. **Am. J. Psychiatry**, v.155, p.1592-8, 1998.

PETERSON, B.; RIDDLE, M.A.; COHEN, D.J.; KATZ, L.D.; SMITH, J.C.; HARDIN, M.T.; LECKMAN, J.F. Reduced basal ganglia volumes in Tourette's Syndrome using three-dimensional reconstruction techniques from magnetic resonance images. **Neurology**, v.43, p.941-49, 1993.

POWELL, J.; HOWELL van, J.; POWELL, J. **Derrida for beginners**. Writers & Readers, 1996.

PUIG-ANTICH, J.; GITTELMAN, R. Depression in childhood and adolescence. In: PAYKEL, E.S. (ed.). **Handbook of affective disorders**, New York Guilford, p.379-82, 1982.

- RENÓ Jr, J.; MERCADANTE, M.T.; ROSÁRIO-CAMPOS, M.C.; SHAVITT, R.G.; BUSATTO, G.; MIGUEL, E.C. Transtorno Obsessivo-Compulsivo em Paciente com Síndrome de Tourette e Febre Reumática sem Coréia de Sydenham. **Rev. Psiq. Clín.**, v.23-4 (4/1-3), p.28-31, 1996/1997.
- ROSÁRIO-CAMPOS, M.C.; PRADO, H.S.; SHAVITT, R.G.; MERCADANTE, M.T.; MIGUEL, E.C. **Protocolo de Pesquisa do Ambulatório de Adultos do PROTOC**, Dep. de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da USP - 2ª edição, 1997.
- ROSÁRIO-CAMPOS, M.C. **Transtorno obsessivo-compulsivo de início precoce e de início tardio: características clínicas, psicopatológicas e de comorbidade**. Dissertação de mestrado, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 1998. 99p.
- SACKS, O.W. Choreic syndromes and Tourettism. **Tourette Syndrome Association Newsletters**, october, v.4 (VII), p.7, 1980.
- SACKS, O.W. Acquired Tourettism in Adult Life. **Adv. Neurol.**, v.35, p.89-92, 1982.
- SCHAINBERG, C.G. **Auto-anticorpos contra proteínas ribossômicas do Sistema Nervoso Central em Coréia de Sydenham (reumática)**. Tese de doutorado, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 1997.
- SCHWAB-STONE, M.; TOWBIN, K.E.; TARNOFF, G.M. Systems of classification: ICD-10, DSM-III-R and DSM-IV. In: LEWIS, M. (ed.). **Child and Adolescent Psychiatry**, Williams & Wilkins, Baltimore, p.422-434, 1991.
- SCHWARTZMAN, J. Chorea minor: review of 175 cases with reference to etiology, treatment and sequelae. **Rheumatology**, v.6, p.89, 1950.
- SHAVITT, R.G.; ROSÁRIO-CAMPOS, M.C.; VALLE, R.C.; MIGUEL FILHO, E.C. Idade de início da doença como fator preditivo de resposta à clomipramina em pacientes com Transtorno Obsessivo-Compulsivo. **Inform. Psiq.**, v.16, p.S24-6, 1997.
- SINGER, H.S.; REISS, A.L.; BROWN, J.E.; AYLWARD, E.H.; SHIH, B.; CHEE, E.; HARRIS, E.L.; READER, M.J.; CHASE, G.A.; BRYAN, R.N. Volumetric MRI changes in basal ganglia of children with Tourette Syndrome. **Neurology**, v.43, p.950-6, 1993.
- SYSTAT FOR WINDOWS **Statistics**, Version 5 Edition. EVANSTON, I.L.: Systat, Inc., 1992.
- SPSS FOR WINDOWS, **Rel. 6.0**, Chicago: SPSS Inc., 1993.

- SPENCER, T.; BIEDERMAN, J.; HARDING, M.; O'DONNELL, D.; WILENS, T.; FARAONE, S.; COFFEY, B.; GELLER, D. Disentangling the overlap between Tourette's disorder and ADHD. **J. Child Psychol. Psychiat.** v.39, p.1037-44, 1998.
- SWEDO, S.E.; RAPPOPORT, J.L.; CHESLOW, D.L.; LENANE, M.C.; CHESLOW, D. High prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with Sydenham's Chorea. **Am. J. Psychiatry**, v.146, p.246-9, 1989.
- SWEDO, S.E.; LEONARD, H.L.; SHAPIRO, M.B.; CASEY, B.J.; MANNHEIM, G.B.; LENANE, M.C.; RETTEW, D.C. Sydenham's Chorea: Physical and psychological symptoms of St Vitus dance. **Pediatrics**, v.91, p.706-13, 1993.
- SWEDO, S.E.; LEONARD, H.L.; KIESSLING, L. Speculations on antineuronal antibody-mediated neuropsychiatric disorders of childhood. **Pediatrics**, v.93, p.323-6, 1994.
- SWEDO, S.E.; LEONARD, H.L. Childhood Movement Disorders and Obsessive- Compulsive Disorder. **J. Clin. Psychiatry**, v.55, p.32-7, 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 marker associated with Rheumatic Fever. **Am. J. Psychiatry**, v.154, p.110-2, 1997.
- SWEDO, S.E.; LEONARD, H.L.; GARVEY, M.; MITTLEMAN, B.; ALLEN, A.J.; PERLMUTTER, S.; DOW, S.; ZAMKOFF, J.; DUBBERT, B.; LOUGEE, L. Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections: clinical description of the first 50 cases. **Am. J. Psychiatry**, v.155, p.264-71, 1998.
- SZATMARI, P. The epidemiology of attention-deficit hyperactivity disorder. **Child Adolesc. Psychiatr. Clin. North Am.**, v.1, p.361-71, 1992.
- TARANTA, A.; MARKOWITZ, M. A febre reumática. **Kluwer Academic Publishers**, Lancaster, UK, 1989.

TUCKER, D.; LECKMAN, J.; SCAHILL, L.; WILF, G.; LACAMERA, R.; CARDONA, L.; COHEN, P.; HEIDMANN, S.; GOLDSTEIN, J.; JUDGE, J.; SNYDER, E.; BULT, A.; PETERSON, B.; KING, R.; LOMBROSO, P.
A putative post-streptococcal case of obsessive-compulsive disorder with chronic tic disorder. **J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry**, v.35, p.1684-91, 1996.

WALKUP, J. PANDAS and PITANDS. **Medical Letter**. Tourette Syndrome Association, p.1-4, 1998.

WALSH, J.W.; HASLER, W.L.; NUGENT, C.E.; OWYANG, C. Progesterone and estrogen are potential mediators of gastric slow-wave dysrhythmias in nausea of pregnancy. **Am. J. Physiol.**, v.270, s.3 Pt 1, p.G506-14, 1996.

WANNAMAKER, L.W. Spread of streptococcal infections. In: MCCARTY, M. (ed.). **Streptococcal Infections**, New York, Columbia University Press, p.349, 1953.

WELLER, E.B.; WELLER, R.A. Mood Disorders. In: LEWIS, M. (ed.). **Child and Adolescent Psychiatry**, Williams & Wilkins, Baltimore, p.646-64, 1991.

WEISS, G. Attention deficit hyperactivity disorder. In: LEWIS, M. (ed.). **Child and Adolescent Psychiatry**, Williams & Wilkins, Baltimore, p.544-61, 1991.

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.

WILCOX, J.A.; NASRALLAH, H. Sydenham's chorea and Psychopathology. **Neuropsychobiology**, v.19, p.6-8, 1988.

YAZGAN, M.Y. Sydenham's Chorea: implications for Tourette's Syndrome. **Proceedings of 14th International Congress of International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions**, Stockholm, Sweden, p.161, august 1998.

ZABRISKIE, J.B.; LAVENCHY, D.; WILLIAMS Jr, R.C.; FU, S.M.; YEADON, C.A.; FOTINO, M.; BRAUN, D.G. Rheumatic fever associated B cell alloantigens as identified by monoclonal antibodies. **Arthritis Rheum.**, v.28, p.1047-51, 1985.

ZABRISKIE, J.B. Rheumatic fever: a model for the pathological consequences of microbial-host mimicry. **Clin. Exper. Rheum.**, v.4, p.65-73, 1986.