

Revisão da Literatura

Neurobiologia da síndrome de Tourette: a hipótese auto-imune pós-estreptocócica

Neurobiology of Tourette's syndrome: the autoimmune post-streptococcal hypothesis

FERNANDO MACHADO VILHENA DIAS¹, ARTHUR KUMMER², ANA GABRIELA HOUNIE³, ANTÔNIO LÚCIO TEIXEIRA⁴

¹ Médico psiquiatra, mestrando em Neurociências pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

² Médico psiquiatra e doutorando em Neurociências pela UFMG.

³ Psiquiatra e doutora pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

⁴ Médico psiquiatra, neurologista e professor adjunto da UFMG.

Recebido: 19/03/2008 – Aceito: 28/04/2008

Resumo

Contexto: A síndrome de Tourette (ST) caracteriza-se pela presença de tiques motores e pelo menos um tique fônico. Algumas semelhanças clínicas com a coreia reumática ou de Sydenham (CS) incentivaram a formulação da hipótese da existência de um grupo de transtornos neuropsiquiátricos associados a processo auto-imune decorrente de infecção estreptocócica (PANDAS). **Objetivo:** Revisar a literatura quanto às evidências em relação à hipótese de que mecanismos auto-ímmunes pós-estreptocócicos estão envolvidos na etiopatogênese da ST. **Métodos:** Revisão sistemática na base de dados MedLine com os termos “Tourette”, “tic”, “PANDAS”, “antibodies”, “streptococcal” e “rheumatic”. **Resultados:** Retornaram 238 artigos da busca. Selecionaram-se 53 trabalhos, os quais tiveram suas referências bibliográficas também revisadas. São apresentados os resultados de estudos que avaliaram aspectos ímmunes na ST, incluindo anticorpos antiestreptocócicos e antinúcleos da base, e sua terapêutica ímmunebaseada, discutindo a validade do conceito de PANDAS. **Conclusões:** As evidências ainda não são satisfatórias no que tange a uma base auto-imune pós-estreptocócica para a ST. Um aprimoramento dos métodos investigativos e na seleção das amostras pode trazer maiores contribuições à questão.

Dias FMV, et al. / *Rev Psiq Clín.* 2008;35(6):228-35

Palavras-chave: Síndrome de Tourette, coreia de Sydenham, infecção estreptocócica, auto-imune, PANDAS, febre reumática, tiques.

Abstract

Background: Tourette's syndrome (TS) is characterized by the presence of motor tics and at least one phonic tic. Some clinical similarities with Sydenham's chorea (SC) lead to the hypothesis of a new group of disorders associated with an autoimmune process due to a streptococcal infection (PANDAS). **Objective:** To review the literature in search of evidence on the existence of post-streptococcal autoimmune mechanisms involved with the etiopathogenesis of TS. **Methods:** A systematic review with the terms “Tourette”, “tic”, “PANDAS”, “antibodies”, “streptococcal” and “rheumatic” was carried on using the MedLine. **Results:** The search found 238 articles. Fifty and three articles were selected which also had their references reviewed. The results of studies that investigated autoimmune aspects of TS, including anti-streptococcal and anti-basal ganglia anti-bodies, and immune-based therapy, were presented and discussed. **Discussion:** The evidences to date are not satisfactory regarding a post-streptococcal auto-immune process in ST. The improvement on investigative methods and sample selection might contribute to this question.

Dias FMV, et al. / *Rev Psiq Clín.* 2008;35(6):228-35

Key-words: Tourette's syndrome, Sydenham's chorea, streptococcal infection, autoimmune, PANDAS, rheumatic fever, tics.

Introdução

A síndrome de Tourette (ST) é uma síndrome neuropsiquiátrica que integra o espectro dos transtornos de tiques. Tiques são vocalizações ou movimentos involuntários, rápidos, não-rítmicos, repetitivos e estereotipados. A ST caracteriza-se pela manifestação de múltiplos tiques motores e pelo menos um tique fônico, não necessariamente de ocorrência simultânea, por período superior a um ano¹. Por definição, a ST inicia-se na infância ou na adolescência, antes dos 18¹ ou 21 anos² de idade, conforme o critério empregado. Deve-se excluir causas secundárias de tiques, como o uso de drogas, encefalites e doenças neurodegenerativas. Além dos tiques que podem assumir formas bizarras e ser bastante incapacitantes, pacientes com ST exibem comumente alterações comportamentais, sobretudo transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH)³.

Até a década de 1960, a ST era considerada uma condição incomum. Reconheciam-se apenas os casos clínicos mais graves, especialmente os que cursavam com coprolalia e copropraxia³. Atualmente, no entanto, admite-se que menos de 10% dos indivíduos com ST apresentam esses tiques complexos⁴. Assim, a estimativa da prevalência da ST em crianças e adolescentes é de aproximadamente 1%, com predomínio no gênero masculino^{4,5}. A prevalência da ST na vida adulta é significativamente menor, pois os tiques tendem a atenuar ou remitir no final da adolescência.

Desde sua descrição original por Gilles de La Tourette, ainda no século XIX, tem-se observado um padrão de distribuição familiar da ST. Constatou-se, por exemplo, que a concordância entre gêmeos monozigóticos para transtorno de tiques crônicos é de 86%, enquanto em gêmeos dizigóticos é de 20%⁴. Apesar da sugestão de que a ST teria um padrão de herança autossômico dominante, os genes candidatos não são bem conhecidos⁶. O gene *SLITRK1*, localizado no cromossomo 13, foi recentemente associado à ST^{7,8}.

Uma série de fatores epigenéticos também se relacionou à ST, como fatores gestacionais, perinatais, febre e infecções^{9,10}. Nos últimos anos, também vem sendo discutida a hipótese auto-imune pós-estreptocócica na patogênese da ST que, se confirmada, terá significativas implicações neurobiológicas e clínico-terapêuticas. Ressalta-se que pode haver associação entre os fatores genéticos e os imunológicos. Por exemplo, as alterações genéticas poderiam estar relacionadas à suscetibilidade a uma resposta imune exagerada ou à incapacidade de o sistema imune discriminar componentes neuronais de antígenos presentes no estreptococo¹¹.

O objetivo do presente trabalho é, portanto, apresentar essa hipótese e discutir as evidências favoráveis e contrárias a esta.

Métodos

Realizou-se uma busca sistemática por artigos científicos publicados nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa, na base de dados MedLine entre 1966 e dezembro de 2007. Empregaram-se na busca os termos “Tourette” ou “tic” ou “PANDAS”, e “antibodies” ou “streptococcal” ou “rheumatic”. Selecionaram-se artigos originais que investigaram a hipótese em questão. As referências bibliográficas dos artigos também foram revisadas e artigos não-originais que trouxessem uma importante contribuição ao tema foram adicionados ao processo de revisão.

Resultados

A busca resultou em 238 artigos. Destes, 47 eram artigos de revisão. Excluíram-se outros 138 artigos por serem editoriais, cartas, relatos de caso, erratas ou não associados ao tema. Por fim, selecionaram-se 53 artigos, cujos principais resultados e contribuições são descritos a seguir. Outros artigos relevantes foram incluídos na elaboração dessa revisão conforme descrito na seção de métodos.

Coréia de Sydenham: um modelo de transtorno neuropsiquiátrico auto-imune pós-estreptocócico

A coréia de Sydenham (CS) é a manifestação neurológica da febre reumática, doença sistêmica inflamatória e auto-imune que ocorre após uma infecção orofaríngea pelo estreptococo β -hemolítico do grupo A de Lancefield ou *Streptococcus pyogenes*. A CS caracteriza-se tipicamente pela presença de movimentos involuntários, rápidos, não-rítmicos e não-estereotipados, denominados coréia. Os pacientes com CS, além dos movimentos involuntários, apresentam ainda outros sintomas motores, como hipotonia, sacadas hipométricas, disartria e sintomas neuropsiquiátricos, destacando-se a hiperatividade, os tiques e os sintomas obsessivo-compulsivos¹²⁻¹⁹.

Como mais de 90% dos casos de CS apresentam concomitantemente sinais clínicos e/ou ecocardiográficos de cardite reumática, condição em que está bem estabelecido o envolvimento de processos imunológicos desencadeados por mimetismo molecular entre antígenos de estreptococos e do tecido cardíaco, postulou-se também a participação de processos auto-imunes na gênese da CS²⁰. Há atualmente consideráveis evidências a favor dessa hipótese.

Primeiramente, identificaram-se anticorpos antinúcleos da base no soro e no liquor dos pacientes com CS^{21,22}. Esses auto-anticorpos, além de indicarem a presença de processo auto-imune em curso, poderiam atuar diretamente sobre os núcleos da base, modificando a função dos circuitos fronto-estriatais, explicando assim a gênese dos sintomas motores e comportamentais da CS²³. Trabalhos recentes investigaram se esses anticorpos poderiam interferir na função neuronal, confirmando essa possibilidade^{24,25}.

Descreveram-se também alterações de parâmetros imunológicos na CS aguda, como a elevação de quimiocinas, responsáveis pela quimioatração de linfócitos, e de citocinas de perfil Th2, que normalmente se associam à imunidade mediada por anticorpos^{26,27}. A última evidência refere-se à resposta terapêutica à imunossupressão com corticóide em casos de CS refratários ou que desenvolveram complicações com medicamentos anticoréicos convencionais, como ácido valpróico e neurolépticos²⁸.

Como a CS apresentava uma base auto-imune razoavelmente estabelecida e exibe uma série de alterações motoras e comportamentais, a pesquisadora Susan Swedo, do Instituto Nacional de Saúde Mental dos Estados Unidos (NIMH), defendeu a concepção de que a CS seria um modelo adequado para os casos de transtornos neuropsiquiátricos auto-imunes pós-estreptocócicos^{11,29}.

Construção da hipótese auto-imune pós-estreptocócica na síndrome de Tourette

No fim da década de 1980 e início da década seguinte, pesquisadores da Universidade Brown, em Rhode Island, notaram maior frequência de casos de tiques de instalação súbita associada ao aumento de infecções estreptocócicas na comunidade. Posteriormente, eles investigaram a presença de anticorpos antiestreptocócicos e antineuronais em crianças com distúrbios do movimento, incluindo ST, tiques e movimentos coreiformes, verificando maior frequência desses anticorpos ao analisarem essa população³⁰. Essas observações foram concordantes com a hipótese do grupo do NIMH que, a partir do modelo da CS, sugeria a possibilidade de existência de outros transtornos neuropsiquiátricos auto-imunes pós-estreptocócicos, especialmente casos de ST e TOC¹¹.

Em 1998, o grupo do NIMH publicou uma série de 50 casos com transtornos neuropsiquiátricos possivelmente relacionados à infecção estreptocócica, denominando esse grupo de PANDAS, acrônimo da expressão em língua inglesa: "pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections"³¹. Essa série compreendia pacientes com TOC e/ou com transtorno de tiques, sem critérios para febre reumática, que apresentavam o início ou o curso dos sintomas clínicos variável conforme a ocorrência de infecções estreptocócicas. Além de exibirem uma taxa de superposição de tiques e sintomas obsessivo-compulsivos acima da esperada, esses pacientes eram cerca de três anos mais jovens que os indivíduos com quadros típicos de TOC e ST.

Inúmeras críticas, porém, foram realizadas aos critérios diagnósticos de PANDAS^{32,34} (Tabela 1). A entidade diagnóstica PANDAS contempla, numa mesma categoria, duas condições, TOC e ST, que nem sempre estão associadas clinicamente. O início dos sintomas antes da puberdade e o curso clínico flutuante com exacerba-

Tabela 1. Critérios clínicos para definir o diagnóstico de PANDAS segundo o Instituto Nacional de Saúde Mental dos Estados Unidos (NIMH)^{31,35}

Diagnóstico de transtorno de tiques ou transtorno obsessivo-compulsivo
Início dos sintomas entre os 3 anos de idade e o começo da puberdade
Início abrupto dos sintomas ou curso clínico marcado por exacerbações dramáticas
Início ou exacerbação dos sintomas temporalmente relacionada com infecção pelo estreptococo β-hemolítico do grupo A*
Presença de alterações neurológicas motoras, como hiperatividade e movimentos coreiformes, durante as exacerbações

* A associação temporal deve ser documentada por cultura positiva de swab da orofaringe para a bactéria ou pela elevação dos títulos de anticorpos antiestreptocócicos (antiestreptolisina-O, ASO ou anti-DNAse).

ções abruptas são comuns nos quadros típicos de TOC, tiques e ST^{36,37}. Estabelecer a relação temporal entre as exacerbações e infecções estreptocócicas, que seria o critério de maior especificidade para PANDAS, é bastante difícil e, em grande parte, arbitrário. Primeiramente, porque infecções estreptocócicas são muito frequentes em crianças na idade escolar, podendo ocorrer culturas positivas para a bactéria em indivíduos portadores assintomáticos. Não está claro também o período de latência entre a infecção estreptocócica e a piora clínica, que pode ser muito variável. No caso da CS, por exemplo, varia de quatro semanas a seis meses¹². Isso poderia gerar tanto resultados falso-positivos como falso-negativos dos níveis de anticorpos antiestreptocócicos. Em relação à presença de sinais motores, ressalta-se que a referência a este é genérica, não sendo definido precisamente o que seriam hiperatividade e movimentos coreiformes. Isso é importante, pois a presença de movimentos coreicos define a CS, não havendo necessidade, portanto, de uma nova entidade nosológica.

Embora a definição de PANDAS fosse bastante problemática, foi de grande valor heurístico, pois forneceu suporte teórico e critérios clínicos que foram utilizados para testar a hipótese de uma possível base auto-imune pós-estreptocócica para a ST.

Curiosamente, um estudo recente do grupo do NIMH não verificou relação entre a presença de tiques e história de infecção estreptocócica³⁸. O estudo, que envolveu quase 700 crianças, contraria os achados de Hoekstra *et al.*³⁹ que constataram associação entre infecções e tiques em crianças, mas não em adultos. No entanto, Murphy *et al.*³⁸ demonstraram associação entre infecções estreptocócicas de repetição e alterações comportamentais como TDAH. Outros pesquisadores já haviam encontrado tal associação entre TDAH e infecção estreptocócica atual ou passada, sem que haja necessariamente CS^{40,41}. Há evidências de que o TDAH possa ser um fator de risco para o desenvolvimento de

CS em crianças com febre reumática¹⁴. Além disso, alguns trabalhos têm mostrado que a febre reumática pode associar-se com tiques e outros transtornos do espectro obsessivo-compulsivo, como tricotilomania e transtorno dismórfico corporal, mesmo na ausência de CS⁴².

Ressalte-se que os transtornos do espectro obsessivo-compulsivo podem ocorrer não apenas na fase aguda da febre reumática, mas também em pacientes que apresentam história da doença⁴³. Essa observação corrobora a hipótese de que as alterações neuroimunes funcionariam como gatilho para o desenvolvimento dos transtornos psiquiátricos em pacientes com predisposição genética para o desenvolvimento dos sintomas⁴⁴.

Investigando a validade da hipótese auto-imune na síndrome de Tourette

A hipótese de um subgrupo de ST auto-imune pós-estreptocócica (ou PANDAS) baseia-se no modelo da CS. Assim, a infecção estreptocócica desencadearia, em indivíduos geneticamente suscetíveis, um processo auto-imune, que geraria auto-anticorpos capazes de reagirem à função dos núcleos da base e interferirem nela, determinando tiques e sintomas comportamentais.

Um dos principais argumentos a favor dessa hipótese diz respeito às semelhanças clínicas entre a ST e a CS. Tanto a CS como a ST são marcadas pela presença de movimentos involuntários hiperclínicos, muitas vezes indistinguíveis clinicamente, e alterações comportamentais como hiperatividade e sintomas obsessivo-compulsivos. Afetam predominantemente crianças na faixa etária escolar, diferenciando-se em relação ao gênero mais acometido: masculino na ST e feminino na CS. Em relação ao curso dos transtornos, há significativa flutuação clínica dos tiques na ST⁴. Na CS, considera-se classicamente que os sintomas estão temporalmente limitados à fase aguda do processo auto-imune, período entre 6 e 12 meses. Todavia, reconhece-se atualmente que vários pacientes com CS evoluem com flutuação clínica, ou seja, múltiplas recorrências de coréia não necessariamente relacionadas a reinfecções estreptocócicas⁴⁵. Essas semelhanças clínicas entre os dois transtornos poderiam indicar a superposição de processos etiopatogênicos. Por exemplo, múltiplas infecções estreptocócicas em um período de um ano estiveram associadas a risco aumentado de ST⁴⁶. De modo interessante, estudos de neuroimagem estrutural na CS e na ST revelaram alterações similares às que ocorrem em pacientes com o diagnóstico de PANDAS. Observaram-se maiores dimensões dos núcleos caudados, putâmen e globo pálido nesses pacientes quando comparados a controles assintomáticos^{47,48}.

Também se investigaram as mesmas evidências laboratoriais da base auto-imune da CS na ST. Por exemplo, flutuações marcantes dos sintomas da ST podem estar associadas a elevações séricas de anticorpos antiestreptocócicos³⁶. Pontualmente, os níveis de

anticorpos antiestreptocócicos em pacientes com ST também podem estar alterados (Tabela 2). Entretanto, o número de trabalhos com resultados positivos, isto é, com indivíduos com ST apresentando maiores títulos de anticorpos antiestreptocócicos, é semelhante ao número de estudos negativos. Além do antagonismo dos resultados, é questionável o valor de uma medida isolada desses anticorpos para estabelecer uma possível relação entre infecção estreptocócica e ST³¹.

Tabela 2. Estudos que investigaram os níveis de anticorpos antiestreptocócicos (ASO, antiestreptolisina O e anti-DNAse) em pacientes com síndrome de Tourette

Estudo	Número de pacientes/controles	Anticorpo antiestreptocócico
Kiessling <i>et al.</i> ³⁰	7/38	> controle
Murphy <i>et al.</i> ⁴⁹	22/21	= controle
Singer <i>et al.</i> ⁵⁰	41/39	= controle
Peterson <i>et al.</i> ⁴¹	53/20	= controle
Muller <i>et al.</i> ⁵¹	36/52	> controle
Cardona e Orefici ^{52*}	150/150	> controle
Morshed <i>et al.</i> ⁵³	81/67	> controle
Muller <i>et al.</i> ⁵⁴	25/25	> controle
Church <i>et al.</i> ²⁶	100/190	> controle
Loiselle <i>et al.</i> ⁵⁵	41/38	= controle
Rizzo <i>et al.</i> ⁵⁶	69/72	> controle
Morer <i>et al.</i> ⁵⁷	21/19	= controle

* Concentra no mesmo grupo pacientes com tiques transitórios, crônicos ou síndrome de Tourette.

Os anticorpos antinúcleos da base descritos para CS foram também investigados, empregando-se diferentes técnicas laboratoriais (Tabela 3). Uma estratégia comumente usada é investigar a presença de anticorpos contra o neuroblastoma HTB-10^{58,65}. Embora um grande número de estudos tenha evidenciado maior frequência ou títulos mais elevados desses anticorpos nos pacientes com ST, vários trabalhos não observaram nenhuma diferença. Esses resultados conflitantes refletem, pelo menos em parte, questões metodológicas. Por exemplo, os tipos de antígenos usados nos diferentes trabalhos variaram consideravelmente. Ainda, nos estudos que usaram técnicas qualitativas, como a imunofluorescência e o Western blot, o resultado foi expresso geralmente de forma categorial, ou seja, presença ou ausência do anticorpo. Nos estudos que usaram técnicas quantitativas, como o ensaio imunoenzimático ELISA e o Western blot com análise discriminatória, o resultado foi expresso em valor contínuo, o que permite estabelecer diferenças entre títulos dos anticorpos. De fato, essa forma de exibir os resultados corresponde melhor à realidade, uma vez que mesmo indivíduos assintomáticos exibem constitucionalmente baixos níveis de auto-anticorpos, incluindo anticorpos antinúcleos da base³³. Porém, a

Tabela 3. Estudos que investigaram a presença de anticorpos antinúcleos da base em pacientes com síndrome de Tourette

Estudo	Número de pacientes/controles	Anticorpos antinúcleos da base	Técnicas de dosagem dos anticorpos
Kiessling <i>et al.</i> ³⁰	7/38	> controle ^a	IF
Murphy <i>et al.</i> ⁴⁹	22/21	= controle ^a	IF
Singer <i>et al.</i> ⁵⁰	41/39	> controle ^{a,b}	ELISA, WB
Singer <i>et al.</i> ⁵⁸	41/39	= controle ^{a,b}	ELISA, WB
Morshed <i>et al.</i> ⁵³	81/67	> controle ^b	IF, WB
Wendlandt <i>et al.</i> ⁵⁹	20/21	> controle ^c	WB
Church <i>et al.</i> ²⁶	100/190	> controle ^a	IF, WB
Loiselle <i>et al.</i> ⁵⁵	41/38	= controle ^b	ELISA
Hoekstra <i>et al.</i> ⁶⁰	82/83	> controle ^a	WB
Church <i>et al.</i> ²⁶	16/150	> controle ^{a,b}	ELISA, WB
Pavone <i>et al.</i> ⁶¹	22/22	> controle ^a	IF
Singer <i>et al.</i> ⁶²	7/15	= controle ^b	ELISA
Singer <i>et al.</i> ⁶³	46/43	> controle ^c	WB
Rizzo <i>et al.</i> ⁵⁶	69/72	= controle ^{b,c}	ELISA, WB
Rizzo <i>et al.</i> ⁵⁶	69/72	> controle ^a	IF
Yeh <i>et al.</i> ⁶⁴	4/8	> controle ^{a,d}	IHQ, WB
Moret <i>et al.</i> ⁵⁷	21/19	= controle ^a	IHQ, WB

IF: imunofluorescência; ELISA: ensaio imunoenzimático; WB: Western blot; IHQ: imuno-histoquímica.

^a Comparação entre o número de resultados positivos do anticorpo de cada grupo.

^b Comparação entre a média dos títulos do anticorpo de cada grupo.

^c Análise discriminatória entre os grupos.

^d Incluiu familiares de primeiro grau, que também mostraram maior presença de anticorpos antineuronais que o grupo controle.

presença de auto-anticorpos que reconhecem antígenos dos núcleos da base não significa, necessariamente, que exerçam qualquer efeito patogênico sobre essas estruturas. Realizaram-se, então, investigações com modelos experimentais, em que soro proveniente de indivíduos com ST ou controles assintomáticos era infundido nos núcleos da base de ratos. Enquanto os trabalhos iniciais mostraram maior frequência de estereotipias motoras nos ratos que receberam infusão estriatal de soro de pacientes com ST quando comparados à infusão de soro de controles^{66,67}, os trabalhos posteriores, que empregaram métodos automáticos de avaliação das alterações comportamentais, não confirmaram esses dados^{68,69}. A existência de auto-anticorpos também não parece relacionar-se a subtipos de ST⁷⁰.

Possíveis auto-antígenos incluem as proteínas glicolíticas neuronais piruvato cinase, aldolase e enolase^{71,72}. Tem-se sugerido maior imunorreatividade contra essas moléculas nos casos de exacerbação dos sintomas em pacientes com ST⁷². Outro possível mecanismo fisiopatológico para a disfunção neuronal seria que os auto-anticorpos ativarão a cálcio-calmodulina cinase II, aumentando a transdução de sinal dessa via e levando a uma alteração da fisiologia celular. Recentemente, Kirvan *et al.*⁷³ demonstraram que o soro de pacientes com tiques e história recente de infecção estreptocócica produziram níveis de ativação dessa via semelhantes ao que ocorre na CS, diferindo significativamente de portadores de tiques, TOC e TDAH sem história de infecção.

O antígeno D8/17, localizado na superfície de linfócitos B, classicamente se associou à suscetibilidade

de desenvolver febre reumática. Enquanto indivíduos assintomáticos apresentam, em geral, menos de 5% dos linfócitos B com esse antígeno, pacientes com febre reumática apresentam mais de 12%⁷⁴. Investigou-se esse antígeno em crianças com o diagnóstico de PANDAS e ST, sendo demonstrado o aumento da expressão do antígeno D8/17 (Tabela 4). Esse resultado não foi reproduzido por diversos grupos de pesquisa e questões metodológicas foram levantadas para refutar a confiabilidade desse método. Primeiramente, foi a questão da reprodutibilidade do método, que só foi conseguida por poucos grupos de pesquisa⁷⁴. Ainda, o percentual de casos positivos para o antígeno foi expressivamente maior quando técnicas qualitativas, portanto, mais suscetíveis a vícios de interpretação, foram empregadas⁸⁰. Mais recentemente, Inoff-Germain *et al.*⁸¹ pesquisaram a frequência de transtornos neuropsiquiátricos, incluindo tiques e TOC, em crianças previamente identificadas como D8/17 positivas ou negativas, mesmo na ausência de CS, e não se verificou associação entre os transtornos e o marcador. Desse modo, a idéia inicial de empregar esse teste como marcador de transtornos neuropsiquiátricos pós-estreptocócicos não foi concretizada. Uma possível explicação para esses resultados discrepantes seria que, na verdade, pacientes com febre reumática e ST não teriam necessariamente um aumento no percentual de células B expressando D8/17, mas sim nas células B CD-19+ no sangue periférico, como ocorre com algumas doenças inflamatórias⁸².

Os linfócitos T também podem estar envolvidos na patogênese da ST. Kawikova *et al.*⁸³ demonstraram

Tabela 4. Estudos que investigaram a presença do antígeno D8/17 em pacientes com síndrome de Tourette

Estudo	Diagnóstico (N)	Média de linfócitos B D8/17 + (%)	Indivíduos +* (%)
Swedo <i>et al.</i> ⁷⁵	PANDAS (27)	29	85
Murphy <i>et al.</i> ⁴⁹	ST (22)	22	100
Chapman <i>et al.</i> ^{76#}	ST e TOC (41)	22,4	-
Hoekstra <i>et al.</i> ^{77#}	ST (33)	-	61
Murphy <i>et al.</i> ^{49#}	ST (29)	26	65
Luo <i>et al.</i> ^{78#}	ST (37)	19,3	80,8
Morer <i>et al.</i> ^{79#}	ST (5)	4,8	0

N: número de pacientes.

*Indivíduos com 12% ou mais de linfócitos B D8/17 positivos são classificados como positivos (+).

#Esses trabalhos, ao contrário dos anteriores que avaliaram qualitativamente a marcação pelo anticorpo D8/17, quantificaram a intensidade de marcação por citometria de fluxo.

recentemente que alguns pacientes com sintomas moderados a graves da ST podem ter menor capacidade de inibir linfócitos auto-reativos em razão de um déficit nas células T regulatórias. Além disso, em alguns pacientes, observou-se declínio no número de células T regulatórias durante a exacerbação dos sintomas.

Pacientes com ST também podem apresentar elevação de alguns tipos de moléculas de adesão⁸⁴. O aumento das moléculas de adesão em pacientes com ST é uma evidência do envolvimento de processos imunes, pois é um fenômeno observado durante a inflamação.

A resposta à terapêutica imunobaseada poderia corroborar a hipótese auto-imune na ST, além de abrir importantes perspectivas. Perlmutter *et al.*⁸⁵ realizaram estudo duplo-cego controlado com placebo e demonstraram benefício da terapêutica imunomoduladora com imunoglobulina intravenosa ou plasmáfereze no controle de tiques e sintomas obsessivo-compulsivos em crianças com critérios diagnósticos para PANDAS. O tratamento com plasmáfereze proporcionou melhora sintomática mais rápida, já no final da primeira semana, e mais significativa, especialmente para os sintomas obsessivo-compulsivos, que o tratamento com imunoglobulina intravenosa. Posteriormente, Hoekstra *et al.*⁸⁶ investigaram o efeito de imunoglobulina intravenosa em pacientes com transtorno de tiques maiores de 14 anos, sem critérios para PANDAS, não demonstrando benefício em relação ao grupo placebo. Além disso, praticamente todos os pacientes que receberam imunoglobulina intravenosa apresentaram significativos efeitos colaterais. Chamou a atenção, nesse estudo, a elevada frequência de resposta ao placebo. Esse efeito placebo poderia explicar, por exemplo, a resposta mais expressiva no grupo tratado com plasmáfereze no estudo de Perlmutter *et al.*, uma vez que esse procedimento não foi placebo-controlado⁸⁵. Portanto, não há, até o momento, evidências que justifiquem o emprego de imunoterapia na ST.

Emprega-se rotineiramente antibioticoterapia profilática para evitar reinfecções pelo estreptococo

β -hemolítico do grupo A e, conseqüentemente, recaídas clínicas no controle de pacientes com febre reumática e CS. Também se investigou essa estratégia terapêutica em pacientes com PANDAS, gerando resultados contraditórios. O estudo duplo-cego controlado com placebo de uso profilático de penicilina oral em pacientes com PANDAS não demonstrou benefício na prevenção de exacerbações sintomáticas de tiques e sintomas obsessivo-compulsivos⁸⁷. Uma séria crítica a esse trabalho foi que a penicilina oral, quando comparada a placebo, também não foi capaz de prevenir as reinfecções estreptocócicas. Além disso, a terapêutica de escolha para profilaxia de FR é penicilina intramuscular a cada 21 dias. Outro estudo duplo-cego com o emprego de azitromicina e penicilina demonstrou redução das exacerbações sintomáticas em pacientes com PANDAS paralelamente à prevenção de reinfecções⁸⁸. Contudo, esse trabalho não envolveu grupo placebo, o que atenua seu poder de inferência. Nesse sentido, não há ainda indicação clínica para a utilização da antibioticoterapia profilática como tratamento para ST/TOC⁸⁹.

Conclusões

A hipótese da ST como decorrente de uma reação auto-imune desencadeada pela infecção estreptocócica do grupo B representa a perspectiva de uma nova compreensão dos mecanismos etiológicos e fisiopatológicos da síndrome. Uma nova abordagem diagnóstica e terapêutica poderá ser desenvolvida para a ST a partir do modelo. Além disso, abre a possibilidade para um maior entendimento sobre outros transtornos neuropsiquiátricos, nos quais os núcleos da base possuem papel fundamental, como o TOC. Entretanto, são necessários critérios diagnósticos mais sensíveis e específicos para PANDAS, estudos imunológicos que encontrem marcadores válidos e uma correlação entre os achados imunológicos com os clínicos para confirmação da hipótese auto-imune para a ST.

Referências

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV-TR). Washington, DC: American Psychiatric Press, 2000.
- The Tourette's Syndrome Classification Study Group. Definitions and classification of tic disorders. *Arch Neurol*. 1993;50:1013-6.
- Jankovic J. Tourette's syndrome. *N Engl J Med*. 2001;345:1184-92.
- Singer HS. Tourette's syndrome: from behaviour to biology. *Lancet Neurol*. 2005;4:149-59.
- Stern JS, Burze S, Robertson MM. Gilles de la Tourette's syndrome and its impact in the UK. *Postgrad Med J*. 2005;81:12-9.
- Pauls DL, Leckman JF. The inheritance of Gilles de la Tourette' syndrome and associated behaviors: evidence for autosomal dominant transmission. *N Engl J Med*. 1986;315:993-7.
- Abelson JF, Kwan KY, O'Roak BJ, Baek DY, Stillman AA, Morgan TM, et al. Sequence variants in SLITRK1 are associated with Tourette's syndrome. *Science*. 2005;310:317-20.
- Miranda DM, Romano-Silva MA, Teixeira AL. Síndrome de Tourette: aspectos genéticos atuais. *Rev Neurocienc*. 2007;15:83-6.
- Leckman JF. Tourette's syndrome. *Lancet*. 2002;360:1577-86.
- Mathews CA, Bimson B, Lowe TL, Herrera LD, Budman CL, Erenberg G, et al. Association between maternal smoking and increased symptom severity in Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry*. 2006;163:1066-73.
- Swedo SE, Leonard HL, Kiessling LS. Speculations on antineuronal antibody-mediated neuropsychiatric disorders of childhood. *Pediatrics*. 1994;93:323-6.
- Cardoso F, Eduardo C, Silva AP, Mota CC. Chorea in fifty consecutive patients with rheumatic fever. *Mov Disord*. 1997;12:701-3.
- Mercadante MT, Campos MC, Marques-Dias MJ, Miguel EC, Leckman J. Vocal tics in Sydenham's chorea. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36:305-6.
- Mercadante MT, Busatto GF, Lombroso PJ, Prado L, Rosário-Campos MC, do Valle R, et al. The psychiatric symptoms of rheumatic fever. *Am J Psychiatry*. 2000;157:2036-8.
- Dale RC, Heyman I, Surtees RA, Church AJ, Giovannoni G, Goodman R, et al. Dyskinesias and associated psychiatric disorders following streptococcal infections. *Arch Dis Child*. 2004;89:604-10.
- Hounie AG, Pauls DL, Mercadante MT, Rosário-Campos MC, Shavitt RG, de Mathis MA, et al. Obsessive-compulsive spectrum disorders in rheumatic fever with and without Sydenham's chorea. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:994-9.
- Maia DP, Teixeira AL, Cunningham MCQ, Cardoso F. Obsessive compulsive behavior, hyperactivity, and attention deficit disorder in Sydenham chorea. *Neurology*. 2005;64:1799-801.
- Teixeira AL, Maia DP, Cardoso F. UFMG Sydenham's chorea rating scale (USCRS): reliability and consistency. *Mov Disord*. 2005;20:585-91.
- Teixeira AL, Meira FC, Maia DP, Cunningham MC, Cardoso F. Migraine headache in patients with Sydenham's chorea. *Cephalalgia*. 2005;25:542-4.
- Guilherme L, Cunha-Neto E, Tanaka AC, Dulphy N, Toubert A, Kalil J, et al. Heart-directed autoimmunity: the case of rheumatic fever. *J Autoimmunity*. 2001;16:363-7.
- Church AJ, Dale RC, Cardoso F, Candler PM, Chapman MD, Allen ML, et al. CSF and serum immune parameters in Sydenham's chorea: evidence of an autoimmune syndrome? *J Neuroimmunol*. 2003;136:149-53.
- Church AJ, Dale RC, Giovannoni G. Anti-basal ganglia antibodies: a possible diagnostic utility in idiopathic movement disorders? *Arch Dis Child*. 2004;89:611-4.
- Teixeira AL, Cardoso F. Neuropsiquiatria dos núcleos da base: uma revisão. *J Bras Psiquiatr*. 2004;53:153-8.
- Kirvan CA, Swedo SE, Heuser JS, Cunningham MW. Mimicry and autoantibody-mediated neuronal cell signaling in Sydenham chorea. *Nat Med*. 2003;9:914-20.
- Teixeira AL, Guimarães MM, Romano-Silva MA, Cardoso F. Serum from Sydenham's chorea patients modifies intracellular calcium levels in PC12 cells by a complement-independent mechanism. *Mov Disord*. 2005;20:843-5.
- Church AJ, Dale RC, Lees AJ, Giovannoni G, Robertson MM. Tourette's syndrome: a cross sectional study to examine the PANDAS hypothesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:602-7.
- Teixeira AL Jr, Cardoso F, Souza AL, Teixeira MM. Increased serum concentrations of monokine induced by interferon-gamma/CXCL9 and interferon-gamma-inducible protein 10/CXCL-10 in Sydenham's chorea patients. *J Neuroimmunol*. 2004;150:157-62.
- Teixeira AL, Maia DP, Cardoso F. Treatment of acute Sydenham's chorea with methyl-prednisolone pulse-therapy. *Parkinsonism Relat Disord*. 2005;1:327-30.
- Swedo SE. Sydenham's chorea: a model for childhood autoimmune neuropsychiatric disorders. *JAMA*. 1994;272:1788-91.
- Kiessling LS, Marcotte AC, Culpepper L. Antineuronal antibodies in movement disorders. *Pediatrics*. 1993;92:39-43.
- Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Permuter S, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry*. 1998;155:264-71.
- Kurlan R, Kaplan ER. The pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS) etiology for tics and obsessive-compulsive symptoms: hypothesis or entity? Practical considerations for the clinician. *Pediatrics*. 2004;113:883-6.
- Singer HS, Loiselle C. PANDAS: a commentary. *J Psychosom Res*. 2003;55:31-9.
- Teixeira AL. Coréia de Sydenham: um modelo de transtorno neuropsiquiátrico auto-imune? *Psiquiatr Biol*. 2003;11:133-5.
- Swedo SE, Leonard HL, Rapoport JL. The pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS) subgroup: separating fact from fiction. *Pediatrics*. 2004;113:907-11.
- Murphy TK, Sajid M, Soto O, Shapira N, Edge P, Yang M, et al. Detecting pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus in children with obsessive-compulsive disorder and tics. *Biol Psychiatry*. 2004;55:61-8.
- Singer HS, Giuliano JD, Zimmerman AM, Walkup JT. Infection: a stimulus for tic disorders. *Pediatr Neurol*. 2000;22:380-3.
- Murphy TK, Snider LA, Mutch PJ, Harden E, Zaytoun A, Edge PJ, et al. Relationship of movements and behaviors to Group A Streptococcus infections in elementary school children. *Biol Psychiatry*. 2007;61:279-84.
- Hoekstra PJ, Manson WL, Steenhuis MP, Kallenberg CG, Minderaa RB. Association of common cold with exacerbations in pediatric but not adult patients with tic disorder: a prospective longitudinal study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005;15:285-92.
- Perrin EM, Murphy ML, Casey JR, Pichichero ME, Runvan DK, Miller WC, et al. Does group A beta-hemolytic streptococcal infection increase risk for behavioral and neuropsychiatric symptoms in children? *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158:848-56.
- Peterson BS, Leckman JF, Tucker D, Scahill L, Staib L, Zhang H, et al. Preliminary findings of antistreptococcal antibody titers and basal ganglia volumes in tic, obsessive-compulsive, and attention deficit/hyperactivity disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57:364-72.
- Mercadante MT, Diniz JB, Hounie AG, Ferrão Y, Alvarenga P, Brotto S, et al. Obsessive-compulsive spectrum disorders in rheumatic fever patients. *J Neuropsychiatry Clin Neuroscience*. 2005;17:544-7.
- Alvarenga PG, Hounie AG, Mercadante MT, Diniz JB, Salem M, Spina G, et al. Obsessive-compulsive symptoms in heart disease patients with and without history of rheumatic fever. *J Neuropsychiatry Clin Neuroscience*. 2006;18:405-8.
- Lougee L, Perlmutter SJ, Nicolson R, Garvey MA, Swedo SE. Psychiatric disorders in first-degree relatives of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39:1120-6.
- Korn-Lubetzki I, Brand A, Steiner I. Recurrence of Sydenham's chorea. Implications for pathogenesis. *Arch Neurol*. 2004;61:1261-4.
- Mell LK, Davis RL, Owens D. Association between streptococcal infection and obsessive-compulsive disorder, Tourette's syndrome, and tic disorder. *Pediatrics*. 2005;116:56-60.
- Giedd JN, Rapoport JL, Kruesi MJ, Parker C, Schapiro MB, Allen AJ, et al. Sydenham's chorea: magnetic resonance imaging of the basal ganglia. *Neurology*. 1995;45:2199-202.
- Giedd JN, Rapoport JL, Garvey MS, Perlmutter S, Swedo SE. MRI assessment of children with obsessive-compulsive disorder or tics associated with streptococcal infection. *Am J Psychiatry*. 2000;157:281-3.
- Murphy TK, Goodman WK, Fudge MW, Williams RC Jr, Avoub EM, Dalal M, et al. B lymphocyte antigen D8/17: a peripheral marker for childhood-

- onset obsessive-compulsive disorder and Tourette syndrome? *Am J Psychiatry*. 1997;154:402-7.
50. Singer HS, Giuliano JD, Hansen BH, Hallett JJ, Laurino JP, Benson M, et al. Antibodies against human putamen in children with Tourette syndrome. *Neurology*. 1998;50:1618-24.
 51. Muller N, Riedel M, Staube A, Gunther W, Wilske B. Increased streptococcal antibodies in patients with Tourette's syndrome. *Psychiatry Res*. 2000;94:43-9.
 52. Cardona F, Orefici G. Group A streptococcal infections and tic disorders in an Italian pediatric population. *J Pediatr*. 2001;187:71-5.
 53. Morshed SA, Parveen S, Leckman JF, Mercadante MT, Bittencourt Kiss MH, Miguel EC, et al. Antibodies against neural, nuclear, cytoskeletal, and streptococcal epitopes in children and adults with Tourette's syndrome, Sydenham's chorea, and autoimmune disorders. *Biol Psychiatry*. 2001;50: 566-77.
 54. Muller N, Kroll B, Schwarcz MJ, Riedel M, Straube A, Lutticken R, et al. Increased titers of antibodies against streptococcal M12 and M19 proteins in patients with Tourette's syndrome. *Psychiatry Res*. 2001;101:187-93.
 55. Loisel CR, Wendlandt JT, Rohde CA, Singer HS. Antistreptococcal, neuronal, and nuclear antibodies in Tourette syndrome. *Pediatr Neurol*. 2003;28:119-25.
 56. Rizzo R, Gulisano M, Pavone P, Fogliani F, Robertson MM. Increased antistreptococcal antibody titers and anti-basal ganglia antibodies in patients with Tourette syndrome: controlled cross-sectional study. *J Child Neurol*. 2006;21:747-53.
 57. Morer A, Lazaro L, Sabater L, Massana J, Castro J, Graus F. Antineuronal antibodies in a group of children with obsessive-compulsive disorder and Tourette syndrome. *J Psychiatr Res*. 2008;42:64-8.
 58. Singer HS, Giuliano JD, Hansen BH, Hallett JJ, Laurino JP, Benson M, et al. Antibodies against a neuron-like (HTB-10 neuroblastoma) cell in children with Tourette syndrome. *Biol Psychiatry*. 1999;46:775-80.
 59. Wendlandt JT, Grus FH, Hansen BH, Singer HS. Striatal antibodies in children with Tourette's syndrome: multivariate discriminant analysis of IgG repertoires. *J Neuroimmunol*. 2001;119:106-13.
 60. Hoekstra PJ, Horst G, Limburg PC, Troost PW, van Lang N, de Bildt A, et al. Increased seroreactivity in tic disorder patients to a 60 kDa protein band from a neuronal cell line. *J Neuroimmunol*. 2003;141:118-24.
 61. Pavone P, Bianchini R, Parano E, Incorpora G, Rizzo R, Mazzone L, et al. Anti-brain antibodies in PANDAS versus uncomplicated streptococcal infection. *Pediatr Neurol*. 2004;30:107-10.
 62. Singer HS, Loisel CR, Lee O, Minzer K, Swedo S, Grus FH. Anti-basal ganglia antibodies in PANDAS. *Mov Disord*. 2004;19:406-15.
 63. Singer HS, Hong JJ, Yoon DY, Williams PN. Serum autoantibodies do not differentiate PANDAS and Tourette syndrome from controls. *Neurology*. 2005;65:1701-7.
 64. Yeh CB, Wu CH, Tsung HC, Chen CW, Shyu JF, Leckman JF. Antineural antibody in patients with Tourette's syndrome and their family members. *J Biomed Sci*. 2006;13:101-12.
 65. Laurino JP, Hallett J, Kiessling LS, Benson M, Pelletier T, Kuhn C. An immunoassay for anti-neuronal antibodies associated with involuntary repetitive movement disorders. *Ann Clin Lab Sci*. 1997;27:230-5.
 66. Hallett JJ, Harling-Berg CJ, Knopf PM, Stopa EG, Kiessling LS. Antistriatal antibodies in Tourette syndrome cause neuronal dysfunction. *J Neuroimmunol*. 2000;111:195-202.
 67. Taylor JR, Morshed SA, Parveen S, Mercadante MT, Scahill L, Peterson BS, et al. An animal model of Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry*. 2002; 159:657-60.
 68. Loisel CR, Lee O, Moran TH, Singer HS. Striatal microinfusion of Tourette syndrome and PANDAS sera: failure to induce behavioral changes. *Mov Disord*. 2004;19:390-6.
 69. Singer HS, Mink JW, Loisel CR, Burker KA, Ruchkina I, Morshed S, et al. Microinfusion of antineuronal antibodies into rodent striatum: failure to differentiate between elevated and low titers. *J Neuroimmunol*. 2005;163:8-14.
 70. Martino D, Defazio G, Church AJ, Dale RC, Giovannoni G, Robertson MM, et al. Antineuronal antibody status and phenotype analysis in Tourette's syndrome. *Mov Disord*. 2007;22:1424-9.
 71. Dale RC, Candler PM, Church AJ, Robin Wait R, Pocock JM, Giovannoni G. Neuronal surface glycolytic enzymes are autoantigen targets in post-streptococcal autoimmune CNS disease. *J Neuroimmunol*. 2006;172:187-97.
 72. Kansy JW, Katsovich L, McIver KS, Pick J, Zabiskie JB, Lombroso PJ, et al. Identification of pyruvate kinase as an antigen associated with Tourette syndrome. *J Neuroimmunol*. 2006;181:165-76.
 73. Kirvan CA, Swedo SE, Snider LA, Cunningham MW. Antibody-mediated neuronal cell signaling in behavior and movement disorders. *J Neuroimmunol*. 2006;179:173-9.
 74. Diniz J, Alvarenga PG, Hounie A, Miguel EC. Marcador D8/17: implicações para a neuropsiquiatria. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000;58:366-70.
 75. Swedo SE, Leonard HL, Mittleman BB, Allen AJ, Rapoport JL, Dow SP, et al. Identification of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections by a marker associated with rheumatic fever. *Am J Psychiatry*. 1997;154:110-2.
 76. Chapman F, Visvanathan K, Carreño-Manjarrez R, Zabriskie JB. A flow cytometric assay for D8/17 B cell marker in patients with Tourette's syndrome and obsessive compulsive disorder. *J Immunol Methods*. 1998; 219:181-6.
 77. Hoekstra PJ, Bijzet J, Limburg PC, Steenhuis MP, Troost PW, Oosterhoff MD, et al. Elevated D8/17 expression on B lymphocytes, a marker for rheumatic fever, measured with flow cytometry in tic disorder patients. *Am J Psychiatry*. 2001;158:605-10.
 78. Luo F, Leckman JF, Katsovich L, Findley D, Grantz H, Tucker DM, et al. Prospective longitudinal study of children with tic disorders and/or obsessive-compulsive disorder: relationship of symptom exacerbations to newly acquired streptococcal infections. *Pediatrics*. 2004;113:578-85.
 79. Morer A, Viñas O, Lázaro L, Bosch J, Toro J, Castro J. D8/17 monoclonal antibody: an unclear neuropsychiatric marker. *Behav Neurol*. 2005;16:1-8.
 80. Murphy TK, Petitto JM, Voeller KK, Goodman WK. Obsessive compulsive disorder: is there an association with childhood streptococcal infections and altered immune function? *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2001;6:266-76.
 81. Inoff-Germain G, Rodriguez RS, Torres-Alcantara S, Diaz-Jimenez MJ, Swedo SE, Rapoport JL. An immunological marker (D8/17) associated with rheumatic fever as a predictor of childhood psychiatric disorders in a community sample. *J Child Psychol Psychiatry*. 2003;44:782-90.
 82. Weisz JL, McMahon WM, Moore JC, Augustine NH, Bohnsack JF, Bale JF, et al. D8/17 and CD19 expression on lymphocytes of patients with acute rheumatic fever and Tourette's disorder. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2004; 11:330-6.
 83. Kawikova I, Leckman JF, Kronig H, Katsovich L, Bessen DE, Ghebremichael M, et al. Decreased numbers of regulatory T cells suggest impaired immune tolerance in children with Tourette syndrome: a preliminary study. *Biol Psychiatry*. 2007;61:273-8.
 84. Martino D, Church AJ, Defazio G, Dale RC, Quinn NP, Robertson MM, et al. Soluble adhesion molecules in Gilles de la Tourette's syndrome. *J Neurol Sci*. 2005;234:79-85.
 85. Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, Hamburger S, Feldman E, Leonard HL, et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet*. 1999; 354:1153-8.
 86. Hoekstra PJ, Minderaa RB, Kallenberg CG. Lack of effect of intravenous immunoglobulins on tics: a double-blind placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:537-42.
 87. Garvey MA, Perlmutter SJ, Allen AJ, Hamburger S, Lougee L, Leonard HL, et al. A pilot study of penicillin prophylaxis for neuropsychiatric exacerbations triggered by streptococcal infections. *Biol Psychiatry*. 1999; 45:1564-71.
 88. Snider LA, Lougee L, Slattery M, Grant P, Swedo SE. Antibiotic prophylaxis with azithromycin or penicillin for childhood-onset neuropsychiatric disorders. *Biol Psychiatry*. 2005;57:788-92.
 89. Teixeira AL, Correa H, Cardoso F, Fontenelle LF. Síndromes neuropsiquiátricas pós-estreptocócicas: uma revisão crítica. *J Bras Psiquiatr*. 2006;55:62-9.