



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

**Uma perspetiva complementar: PANDAS –
Perturbação Neuropsiquiátrica Auto-imune
Pediátrica associada a Streptococcus**

Luís Guilherme Santos Sousa

Maió'2018



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

**Uma perspetiva complementar: PANDAS –
Perturbação Neuropsiquiátrica Auto-imune
Pediátrica associada a Streptococcus**

Luís Guilherme Santos Sousa

Orientado por:

Dr. Marco Simão

Maio'2018

Resumo

Em 1998, Sweedo, apercebeu-se que existiam algumas crianças que sofriam com sintomatologia obsessivo-compulsiva associada ainda a tiques. Este era um grupo que se separava das crianças com POC primária e Perturbação de tiques isolada, já que neste grupo parecia existir um início bastante abrupto da sintomatologia, estando esta associada ainda a uma infeção anterior por *Streptococcus do grupo A*. Intrigada, decide iniciar um estudo com 50 crianças para verificar se esta relação não seria mesmo uma associação causal e não uma mera coincidência. Assim nasce o conceito de PANDAS, um acrónimo para Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcus Infections.

Este artigo visa abordar de uma forma concisa e de fácil compreensão toda a evolução do conceito de PANDAS, a sua base fisiopatológica autoimune, o seu diagnóstico, o seu tratamento e ainda as suas variantes.

Palavras-Chave: PANDAS, Streptococcus Grupo A, Autoimunidade, PANS

Abstract

In 1998, Sweedo realized that there were some children suffering with obsessive-compulsive symptomatology and also with tics. This was a group of kids completely different from the ones that had the primary diagnose of OCD and Tics Disorders, since in this group there seemed to be a rather abrupt onset of symptoms, which was still associated with a previous infection by *group A Streptococcus*. Intrigued with this, Sweedo decides to start a study to see if this was just a coincidence or if the infections led to the beginning of the symptoms. That's how PANDAS was born, an acronym for Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcus Infections.

This article aims to approach in a concise and easily way all the evolution of PANDAS' concept, the autoimmune pathophysiological basis, the diagnosis, treatment and also PANDAS' variants.

Key-words : PANDAS, Streptococcus Group A, Autoimmunity, PANS

Índice

Resumo.....	3
Abstract.....	4
Índice	5
Introdução.....	6
PANDAS - Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infection	8
Fisiopatologia da PANDAS.....	18
A infecção como "trigger" da Auto-imunidade.....	20
Semelhanças e diferenças entre PANDAS e Coreia de Sydenham	21
Variantes da PANDAS	22
Opções de Tratamento	24
1. <u>Amigdalectomia</u>	24
2. <u>Antibioticoterapia</u>	26
3. <u>Terapia Cognitivo-Comportamental</u>	27
4. <u>Imunoterapia</u>	27
Evolução da PANDAS	29
Métodos Complementares de Diagnóstico	32
Terapêutica	32
Conclusão.....	38
Referências Bibliograficas	38

Introdução

O *Streptococcus β-hemolítico do grupo A* é uma bactéria com a capacidade de causar um número rol de doenças. Estes variam de infecções supurativas como a faringite, o impetigo, a fascite necrotizante, a escarlatina, septicemia e ainda doenças não-supurativas, incluindo febre reumática, glomerulonefrite e artrite reativa. Estas infecções por *Streptococcus* são mais frequentes em crianças entre os 5 e 15 anos.¹

As infecções estreptocócicas em crianças são, geralmente, benignas e auto-limitadas. Numa pequena percentagem de crianças, podem ocorrer sequelas neurológicas e/ou psiquiátricas. Destas a Coreia de Sydenham é a entidade que se encontra mais definida e que mais rapidamente é reconhecida.²

A PANDAS é uma síndrome bem definida em que os tiques (motores e/ou vocais) e/ou a perturbação obsessiva compulsiva (POC) agravam, existindo uma correlação temporal com uma infecção estreptocócica β-hemolítica do grupo A.²

Classicamente, a apresentação de PANDAS é a de crianças com um funcionamento perfeitamente normal e bem ajustado que num espaço de 24-72h apresentam alterações comportamentais severas. Nestes casos, os sintomas de POC e/ou tiques podem diminuir significativamente ou resolver completamente no decorrer de 6-8 semanas.

Por vezes, os sintomas nunca reaparecem, enquanto em algumas crianças ocorrem exacerbações episódicas, sendo que estas poderão ter uma resolução completa ou um agravamento progressivo ao longo do tempo. Nesta apresentação progressiva, cada episódio pode causar maior comprometimento e os intervalos entre episódios são menores.

Pensou-se que na génese desta doença poderia existir uma base imunológica subjacente a uma série de distúrbios neuropsiquiátricos pediátricos. Tal como já foi referido, a Coreia de Sydenham, que há muito se suspeita ter uma base autoimune, é a entidade mais estudada. Esta é resultado de uma complicação auto-imune pós-infecciosa ao *Streptococcus β-hemolítico do grupo A* e à febre reumática. Os pacientes com Coreia de Sydenham têm sintomas neurológicos e psiquiátricos associados, além dos óbvios movimentos involuntários. Uma percentagem elevada de pacientes, cerca de 80%, apresenta os critérios necessários para o diagnóstico de POC.²

Pelo facto de poderem ser observadas alterações neuropsiquiátricas sem a existência de coreia, em pacientes com febre reumática, levou a que se pensasse se não

existiriam pacientes com sintomas neuropsiquiátricos relacionado com a infecção estreptocócica β -hemolítica do grupo A, mas sem coreia. Assim, Swedo e os seus colegas propuseram uma relação entre a auto-imunidade e os sintomas comportamentais em pacientes com POC e tiques, o que levou à proposta de uma nova entidade clínica - conhecido como PANDAS.²

PANDAS - Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections.

O primeiro estudo sobre esta nova entidade foi feito por Swedo et al, que descreveu os primeiros 50 casos de PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections). Estas crianças tinham sido diagnosticadas previamente com dois tipos de diagnóstico – Perturbação Obsessiva-Compulsiva (POC) ou com o diagnóstico de Perturbação de Tiques, mas tinham em comum um início repentino da sintomatologia associado a uma infecção por *Streptococcus* β -hemolítico do grupo A anterior.

Muito antes de Swedo, em 1929, Laurence Selling descreveu três casos de Perturbação de Tiques associados a sinusites, tentando desta forma estabelecer uma relação entre o início dos tiques e as doenças infecciosas.²

Nos anos 80, houve uma série de investigações cuja hipótese apontava para que a disfunção ao nível dos gânglios da base pudesse causar sintomatologia neuropsiquiátrica, dependendo, claro, tanto da suscetibilidade do hospedeiro bem como do *trigger* ambiental. A suportar esta hipótese tínhamos dados que identificavam o envolvimento dos gânglios da base na Coreia de Sydenham, evidências imagiológicas da disfunção dos gânglios da base tanto na Coreia de Sydenham como na POC, bem como a existência de anticorpos anti-neuronais semelhantes em ambas as patologias.

Estudos sobre a Coreia de Sydenham, demonstraram que os sintomas obsessivos-compulsivos eram comuns no decorrer da patologia, estando presente em praticamente 75% das crianças com o diagnóstico de Coreia de Sydenham, sendo que o início destes sintomas ocorreu antes da coreia se manifestar, sugerindo, portanto, que os sintomas obsessivos-compulsivos não eram compensatórios perante a perturbação física.

Já os estudos de follow-up de crianças e adolescentes com POC revelaram que existia um subgrupo de crianças que tinham exacerbações episódicas, caracterizadas por sintomas exuberantes e súbitos, intercalados com períodos quiescentes, tendo a particularidade de que as exacerbações ocorriam quase sempre após uma infecção por *Streptococcus* β hemolítico do grupo A.³

Através destes estudos propôs-se a criação de um subgrupo de pacientes com perturbações neuropsiquiátricas que acediam aos seguintes critérios:

- 1) Presença de POC e/ou Perturbação de Tiques.
- 2) Início da sintomatologia em idade pediátrica/pré-puberdade
- 3) Curso episódico da sintomatologia
- 4) Associação com infeções por *Streptococcus β hemolítico do grupo A*.
- 5) Associação a alterações neurológicas

Acreditava-se que as crianças que se inseriam neste grupo possuíam um seguimento clínico semelhante e apresentavam, presumivelmente, uma fisiopatologia semelhante. Os critérios refletiam ainda a hipótese de que a auto-imunidade mediava os sintomas neuropsiquiátricos. Assim, este grupo passou a designar-se por PANDAS, um acrónimo para Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections.³

Escrutinando um pouco mais os critérios que deram origem a este novo grupo nosológico temos:

- 1) Presença de POC e/ou Perturbação de Tiques: o paciente teria de, em dada altura, preencher os critérios para o diagnóstico desta patologia – critérios de diagnóstico através do DSM-V.
- 2) Início em idade Pediátrica: Os sintomas desta perturbação tornaram-se evidentes entre os 3 anos e o início da puberdade.
- 3) Curso episódico da sintomatologia: O curso da doença é caracterizado por um início abrupto da sintomatologia ou por exacerbações da sintomatologia muito exuberantes. Frequentemente, o paciente ou os pais recordam-se de como e quando os sintomas começaram, às vezes, com a precisão de saber dia e hora
- 4) Associação com infeções por *Streptococcus β hemolítico do grupo A* (GABHS): As exacerbações têm de estar temporalmente relacionadas com uma infeção por *Streptococcus do grupo A* - culturas positivas e/ou títulos elevados de anticorpos anti-GABHS. A relação temporal entre a

infecção GABHS e a exacerbação de sintomas pode variar ao longo da doença. No entanto, as exacerbações seguem as infecções por GABHS num intervalo muito mais curto, muitas vezes com um intervalo de tempo de apenas vários dias a algumas semanas, ao contrário do que acontece na febre reumática em que há habitualmente um espaço de seis a nove meses até ao surgimento da sintomatologia da Coreia de Sydenham.²

- 5) Associação com alterações neurológicas: aquando das exacerbações sintomáticas, os pacientes terão resultados anormais ao nível do exame neurológico. A hiperatividade motora e movimentos acidentais (incluindo movimentos de coreia ou tiques) são particularmente comuns. Na presença de coreia franca sugere-se um diagnóstico de Coreia de Sydenham, ao invés do diagnóstico de PANDAS. Esta distinção é particularmente importante, uma vez que a Coreia de Sydenham é uma variante conhecida de febre reumática que requer profilaxia contra GABHS, o que parece não acontecer com a PANDAS.²

Assim, neste primeiro estudo desta nova entidade nosológica, foram incluídas 50 crianças. Do estudo, foram excluídas todas as crianças que tivessem um histórico de Coreia de Sydenham, de febre reumática ou de outra patologia autoimune, também se excluiu aquelas cujo exame objetivo revelasse alterações cardíacas. Além destes, todos aqueles que não preenchiam os critérios de diagnóstico de PANDAS foram também excluídos.³

Dependendo da sintomatologia, as crianças foram divididas em dois grupos com diferentes protocolos:

- Um em que se estudava a utilização profilática da penicilina;
- Outro que estudava a utilização de vários imunomoduladores.

As crianças começaram por realizar testes neuro-psicológicos para avaliar o nível geral de inteligência e os pais forneceram informações acerca do histórico da criança e da família. Foi também realizada, uma avaliação médica e psiquiátrica, tendo os pacientes sido submetidos a uma entrevista psiquiátrica e ainda a um extensivo exame neurológico.

Os movimentos coreiformes (movimentos pequenos e irregulares que ocorrem irregularmente e arritmicamente em diferentes músculos) foram avaliadas usando uma modificação das diretrizes descritas por Touwen⁴. Movimentos proximais e distal foram marcados em conjunto. Uma pontuação foi atribuída de acordo com a amplitude e frequência dos movimentos durante um período de 30 segundos:

- nenhum movimento observado;
- mínimo = movimentos ocasionais de pequena amplitude dos dedos;
- moderado = movimentos contínuos, de pequena amplitude de dedos, pulsos e áreas proximais (braços / ombros);
- marcado = movimentos contínuos de amplitude moderada, movimentos de dedos, pulsos e áreas proximais

A gravidade dos sintomas neuropsiquiátricos das crianças foi avaliada usando uma variedade de escalas (POC, depressão e Ansiedade) bem como três escalas elaboradas especificamente para estas crianças: irritabilidade, gravidade dos tiques e Perturbação de Hiperatividade com Défice de Atenção (PHDA)

Os estudos de laboratório incluíram Hemograma completo, taxa de sedimentação de eritrócitos, testes padrão da função tiróideia, análise bioquímica, incluindo osmolalidade, eletrólitos e análise imunológica, que incluiu titulação de anticorpos antinucleares e níveis quantitativos de imunoglobulina, entre outros.

Foi ainda recolhida uma cultura de exsudado faríngeo para GABHS, e medidos os títulos de antiestreptolisinaO e de DNAase B anti-streptococcus.

As crianças estavam inicialmente divididas em dois grandes grupos: 24 com diagnóstico primário de POC (48%) e 26 com o diagnóstico de Perturbação de Tiques (52%); analisando este grupo de 50 crianças, existem alguns aspectos demográficos a ressaltar. Um aspeto pertinente é o da idade precoce do início dos sintomas (tantos os sintomas obsessivo-compulsivo como os tiques).³

As crianças do sexo masculino superaram em número as crianças do sexo feminino, numa proporção de 2,6: 1. A distribuição tende ainda mais para o sexo masculino quando observamos as crianças com menos 8 anos onde a proporção entre sexo masculino/sexo feminino é de 4,7:1³

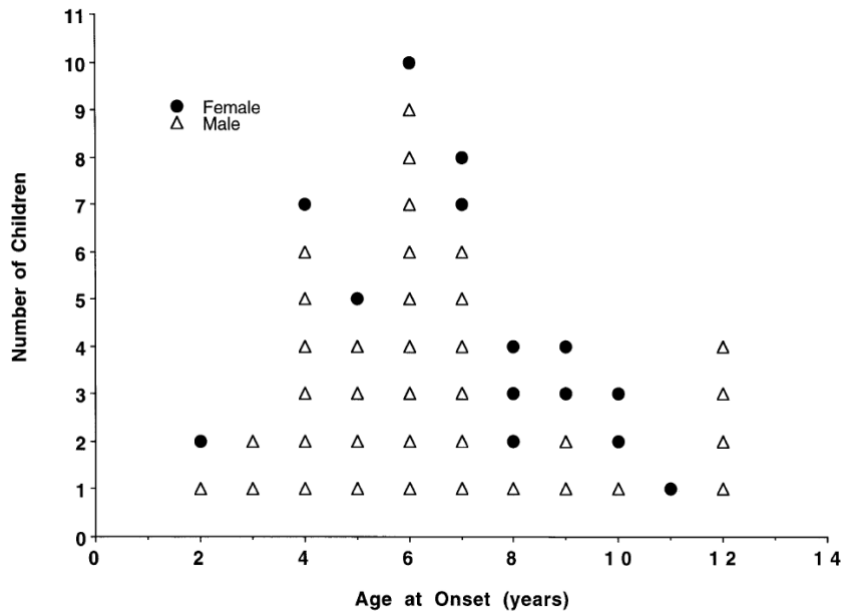


Fig 1. Distribuição em termos Género³

Este gráfico representa a distribuição em termos de sexo e idade aquando do início da sintomatologia das primeiras 50 crianças que fizeram parte do estudo de Swedo et. al. Como se pode observar, parece existir uma maior prevalência desta patologia no sexo masculino, além de um início muito precoce da sintomatologia (apenas 16% (8) das crianças iniciaram a sintomatologia após os 10 anos)

In Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases

Após a avaliação inicial destas 50 crianças por parte do grupo de trabalho de Swedo, foram relatados em 86% (42) das crianças sintomas obsessivo-compulsivos e em 80% (40) foram encontrados tiques motores.³

Characteristic	Value	
	Mean	SD
Age at baseline evaluation (years)	9.3	2.6
Age at onset of obsessions/compulsions (years)	7.4	2.7
Age at onset of tics (years)	6.3	2.7
	<hr/>	
	N	%
DSM-III-R or DSM-IV diagnosis		
Subclinical OCD with tics or OCD and tics	32	64
Tics only	8	16
OCD only	10	20
OCD		
Meets DSM-IV criteria	28	56
Subclinical	14	28
None	8	16
Tics		
Tic disorder	40	80
None	10	20

Tabela 1. Características Demográficas das 50 crianças com o diagnóstico de PANDAS.³

Esta tabela expressa tal como o gráfico anterior uma idade muito precoce ao nível do aparecimento da sintomatologia. Ao nível dos sintomas obsessivo-compulsivos, o aparecimento dos mesmo ocorreu em média aos 7.4 anos e os tiques surgiram em média aos 6.3 anos. Já ao nível da sintomatologia, somente 8 crianças apresentavam perturbações de tiques isolada e apenas 10 crianças possuíam unicamente sintomatologia obsessivo-compulsiva, sendo que os restantes participantes (32) apresentavam sintomatologia pertencente a ambas as entidades.

In Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases

As crianças com o diagnóstico prévio de POC relataram mais comportamento de lavagem e verificação do que crianças com um diagnóstico primário de perturbação de

tiques. Em média, a gravidade dos sintomas obsessivos-compulsivos foi moderada, assim como os tiques motores e vocais (tabela 2 e 3).

Symptom	Primary OCD (N=24)		Primary Tic Disorder (N=26)		Total (N=50)	
	N	%	N	%	N	%
Obsessions						
Contamination	16	67	9	35	25	50
Harm to self	9	38	2	8	11	22
Harm to others	10	42	7	27	17	34
Violent images	8	33	4	15	12	24
Sexual	9	38	1	4	10	20
Hoarding	8	33	4	15	12	24
Magical	8	33	4	15	12	24
Somatic	11	46	3	12	14	28
Religious	9	38	5	19	14	28
Other	11	46	10	38	21	42
Compulsions						
Washing, cleaning, spitting	15	63	6	23	21	42
Checking	12	50	7	27	19	38
Repeating	14	58	12	46	26	52
Counting	4	17	2	8	6	12
Ordering, arranging, table setting	12	50	8	31	20	40
Hoarding	6	25	3	12	9	18
Superstitious	2	8	1	4	3	6
Involves other persons	7	29	3	12	10	20
Other	17	71	11	42	28	56

In Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases

Rating Scale	Score					
	Primary Tic Disorder (N=26)		Primary OCD (N=24)		Total (N=50)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
NIMH Obsessive-Compulsive Scale	4.0	2.5	8.2	3.1	5.9	3.5
Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale sum	8.5	2.8	12.0	5.3	10.5	4.7
Obsessions	5.6	4.9	11.7	6.0	9.1	6.3
Compulsions	71.0	13.2	56.6	13.6	64.7	15.1
Global Assessment Scale						
Shapiro tic severity rating						
Motor tics, historical	11.1	4.7	10.1	5.0	10.8	4.7
Vocal tics, historical	8.7	6.1	8.6	5.6	8.7	5.9

In Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases

Estas crianças, para além do diagnóstico de PANDAS, apresentavam ainda outros diagnósticos psiquiátricos (Tabela 4). Os sintomas destes diagnósticos complementares (particularmente PHDA) acabavam por sofrer exacerbações aquando das infeções por *Streptococcus do grupo A*.

Além disso, uma série de sintomas comportamentais apareceram concomitante com o início da POC/ tiques, tendo um padrão de exacerbações seguidas de períodos de remissão semelhante ao dos tiques e sintomas obsessivos compulsivos (Tabela 5)

Tabela 2. Sintomas obsessivo-compulsivos³:

No que concerne às obsessões, aquelas que se evidenciaram mais frequentes nas crianças com o diagnóstico primário de POC foram as de contaminação e as somáticas. Também nas crianças com o diagnóstico primário de Perturbação de tiques, as obsessões de contaminação foram as mais frequentes, no entanto em menor escala em relação ao primeiro grupo. As compulsões acompanharam as obsessões, sendo as mais frequentes as de lavagem e limpeza, acompanhadas também pelas repetições, estas últimas as mais frequentes no grupo de crianças que tinham o diagnóstico primário de Perturbação de Tiques.

Tabela 3 .Severidade dos Sintomas³:

Nas diversas escalas utilizadas, tanto a sintomatologia obsessivo-compulsiva, bem como os tiques motores e vocais apresentaram-se em média de forma moderada. (4)

Diagnosis	Patients	
	N	%
ADHD	20	40
Oppositional defiant disorder	20	40
Conduct disorder	2	4
Major depression	18	36
Dysthymia	6	12
Mania	0	0
Separation anxiety	10	20
Avoidant disorder	4	8
Overanxious disorder	14	28
Specific phobia	8	16
Eating disorder	1	2
Enuresis	6	12
Encopresis	5	10
Somatization disorder	0	0
Psychoses	0	0

In Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases

Symptom	Patients	
	N	%
Emotional lability	33	66
Change in school performance	30	60
Personality change	27	54
Bedtime fears/rituals	25	50
Fidgetiness	25	50
Separation anxiety	23	46
Irritability	20	40
Tactile/sensory defensiveness	20	40
Impulsivity/distractibility	19	38
Deterioration in handwriting	18	36
Oppositional/defiant	16	32
Deterioration in math skills	13	26
Nightmares	9	18

In Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases

Tabela 4. Diagnósticos Psiquiátricos Complementares³

A Perturbação da hiperatividade e déficit de atenção (PHDA), as perturbações afetivas e as depressões major foram as mais prevalentes (40%, 42% e 36%, respetivamente) dentro do grupo de 50 crianças que adquiriram o diagnóstico de PANDAS.

Tabela 5. Sintomas Associados às exacerbações da PANDAS³.

Os sintomas comportamentais mais frequentes foram labilidade emocional, ansiedade de separação, hiperatividade motora, comportamento inadequado para a idade e dificuldades noturnas, incluindo pesadelos severos e novos medos / rituais noturnos. Esta sintomatologia começou sempre de forma abrupta e ao mesmo tempo que os sintomas de POC e/ou tiques começavam, também estavam associados a um aumento dos títulos de anticorpos anti-streptococicos.

Este modelo proposto por Swedo, em que relacionava os sintomas neuropsiquiátricos com uma infeção por *Streptococcus β-hemolíticos do grupo A*, foi aplicado de forma extraordinária por Tanya Murphy, uma psiquiatra que vinha observando esta correlação já há alguns anos. Murphy descobriu que logo após a infeção streptococcica, os sintomas psiquiátricos podiam manifestar-se abruptamente - não apenas POC, mas também perturbações alimentares como a anorexia, em que as crianças se apresentavam constantemente preocupadas com o risco de contaminação, ao invés do que ocorre aquando de uma anorexia nervosa em que há habitualmente uma preocupação com a imagem corporal.

O trabalho de Murphy, que durou cerca de duas décadas, ajudou a definir a população de crianças com PANDAS. Em 2006, através do diagnóstico e medicação de dois grupos distintos de crianças, compreendeu que uma POC típica difere daquela

associada a perturbação de tiques. Assim entendeu que ao medicar as crianças com o potencial diagnóstico de PANDAS, com ISRS (Inibidores selectivos de recaptção de serotonina) estes acabavam por apresentar reações comportamentais anómalas, sendo que esta mesma classe de fármacos, na mesma dose acabou por ser muito eficaz no tratamento do grupo de crianças que apresentava POC típica sem ser associada a infeções por *Streptococcus grupo A*. Assim, Murphy concluiu que os dois grupos não poderiam ser incluídos na mesma entidade nosológica, contribuindo deste modo para uma melhor compreensão tanto a nível de tratamento como definição dos critérios para o diagnóstico de PANDAS.

Uma de suas contribuições mais importantes foi aquando de um estudo realizado e publicado juntamente com Swedo, com 700 crianças, com idades entre 3 e 12, todas elas saudáveis ao início. Murphy seguiu as crianças por oito meses, pesquisando continuamente infeções por estreptococo, colhendo inclusivamente exsudados e procurando ainda sinais de POC e tiques motores e vocais. No final deste mesmo estudo, encontrou uma associação entre a infeção e o aparecimento dos sintomas neuropsiquiátricos.

Neste estudo, a população estudada foi recrutada a partir de 3 escolas de Putnam County, Florida. De um total de 3000 crianças, foram seleccionadas 703 crianças da pré-primária ao 6º ano (23,4% da população total das escolas). Existiram 10 crianças que apenas foram vistas uma vez durante o período de observação, tendo, portanto, sido excluídas após o início do estudo. Dos 693 sujeitos que foram vistos entre 2 e 8 vezes, 365 (53%) eram do sexo masculino e 328 eram do sexo feminino (47%), sendo que cada criança foi visitada em média 7 vezes. A idade média dos sujeitos foi de 8.04 anos, existindo 32 indivíduos (4,6%) na faixa etária de 3-4 anos, 228 indivíduos (32,9%) no intervalo de 5-6 anos, 185 indivíduos (26,7%) na faixa etária de 7 a 8 anos e 248 indivíduos (35,8%) na faixa etária de 9 a 12 anos.⁵

Além da colheita de exsudado faríngeo, todas as informações acerca da saúde da criança eram registadas. As crianças em que foram obtidas culturas positivas, poderiam ser tratadas gratuitamente com a penicilina ou eritromicina ou a família poderia optar por procurar tratamento privado.

A avaliação da sintomatologia neurológica foi feita por intermédio de observação direta por um profissional experiente na avaliação infantil. Este encontrava-se “cego” no que diz respeito à positividade das culturas colhidas anteriormente. As crianças foram observadas em grupos de 5. Enquanto esperavam, foram observadas em

repouso por 3 minutos, tendo sido observado a presença de tiques e comportamentos disruptivos. Os tiques foram classificados em 6 categorias: faciais, ombros, braços/mãos/dedos, pernas, vocais e outros. Já os comportamentos disruptivos foram classificados em 9 categorias: inquietação na fila, enrolar os cabelos, excesso de toque, puxar a pele/nariz, “estalar” as articulações, puxar o cabelo, balançar, fazer caretas (movimentos faciais) e outros.⁵

Foi feita a avaliação da presença de movimentos coreiformes. Ao longo desta avaliação foram observados e registados estes mesmos movimentos que foram classificados em distais (dedos, mãos, pulsos) ou proximais (braços, cotovelos, ombros). Os movimentos coreiformes foram classificados em 4 categorias de 0-3: 0-ausentes, 1- 2 a 5 contrações isoladas, 2- 6 a 10 contrações bruscas e 3-contínuo. ⁵

Observation	ISOLATED (Observed One Time)				PERSISTENT (Observed 2-8 Times)			
	Overall Group %	Repeated GAS Group %	95% CI If $p < .05$	p	Overall Group %	Repeated GAS Group %	95% CI If $p < .05$	p
Tics	14.1	12.5		.40	1.6	.0		TFD
Behavior	30.2	35.9		.14	17.2	26.5	(1.06, 2.94)	.02
Distal Choreiform	15.2	23.4	(1.28, 3.67)	.002	3.2	15.6	(3.41, 9.50)	.0001
Proximal Choreiform	22.4	32.8	(1.05, 2.77)	.015	9.1	1.6		TFD
Pronator Drift	17.5	23.4		.08	4.3	4.7		TFD

In Relationship of Movements and Behaviors to Group A Streptococcus Infections in Elementary School Children

Tabela 6. Prevalência dos Sintomas⁵: A prevalência da sintomatologia foi avaliada consoante ocorria isolada ou persistentemente. Nesta tabela podemos analisar a prevalência dos tiques, comportamentos disruptivos e movimentos coreiformes. Tanto os tiques (persistentes) e os comportamentos disruptivos foram observados com maior frequência no sexo masculino, na razão de 3: 1 em comparação com o sexo feminino.

Os tiques foram observados pelo menos uma vez (Tiques isolados) em 14,1% das crianças e os comportamentos disruptivos foram observados em cerca de 30,2% das crianças. Os tiques persistentes, notados 2-8 vezes, ocorreram em 1,6% das crianças e os comportamentos disruptivos persistentes ocorreram em 17,2%.

Será também importante ressaltar que tanto os tiques persistentes, bem como os comportamentos disruptivos foram observados com maior frequência no sexo masculino, na razão de 3: 1 em comparação com o sexo feminino.

Apenas 5 crianças (0,7%) desenvolveram sintomas coreiformes persistentes (2 ou mais meses consecutivos) após uma infecção por *Streptococcus do grupo A* (GAS).

Das 693 crianças, em que foram colhidas amostras mensalmente, 28% (195) tiveram culturas positivas para o *Streptococcus do grupo A* no período de observação, sendo que desse mesmo grupo, 64 crianças apresentavam culturas positivas sucessivamente (2-6 vezes), havendo, como já foi explicado anteriormente, uma maior frequência ao nível sexo masculino (1.7: 1). 4,6% das crianças tiveram 4 ou mais culturas positivas, sugerindo um provável estado de portador crônico.

Aqueles com infecções de repetição pelo GAS apresentaram maiores taxas de comportamento disruptivos e observações coreiformes

Symptom/Behavior	GAS+ ^a	GAS- ^b
Tics	14/195	29/498
Distal Choreiform	48/195	119/498
Proximal Choreiform	84/195	203/498
Pronator Drift	24/195	41/498
Combined Neurological Symptoms	122/195	272/498
Behavior (all)	68/195	91/498
Balance/Swaying and Non-Tic Grimacing	37/195	28/498

Tabela 7. Relação entre a Sintomatologia e o resultado do exsudado faríngeo.⁵

Como se pode observar pela tabela, é avaliada a positividade ou não das culturas para GAS com os diversos sintomas. O primeiro número que aparece corresponderá ao número de crianças em que foi encontrado determinado sintoma, seguido do número total de crianças que teve um teste positivo ou negativo. **Exemplo:** 14 crianças apresentaram tiques no total das 195 que tiveram culturas positivas.

In Relationship of Movements and Behaviors to Group A Streptococcus Infections in Elementary School Children

Também foi analisada a possibilidade de existir algum efeito sazonal, algo que efetivamente foi demonstrado. No outono, verificou-se uma taxa de incidência muito maior em comparação com inverno ou primavera (Tabela 8). Ao analisar o padrão de infecção, o pico de incidência de culturas positivas de GAS foi em outubro, com 9,43%.⁵

Variable	Fall ^a	Winter ^b	Spring ^c	p
Positive GAS	8.9%	5.8%	3.7%	.0001
Behaviors	23.2%	7.6%	3.5%	.0001
Tics	6.3%	1.9%	.5%	.0001
Distal Choreiform	5.1%	1.8%	2.4%	.0001
Proximal Choreiform	7.1%	2.9%	7.2%	.0001
Pronator Drift	5.9%	2.6%	.1%	.0001

^aFall is defined as October and November.

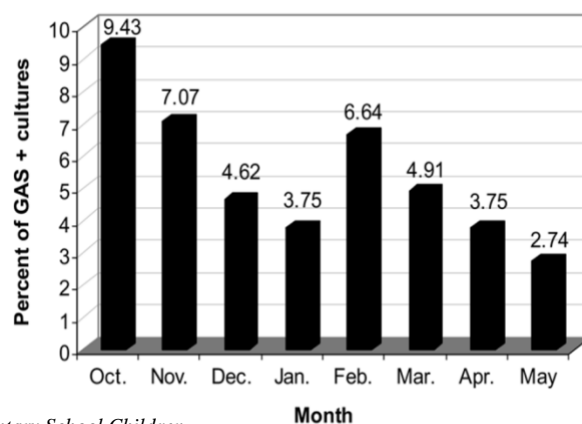
^bWinter is defined as January and February.

^cSpring is defined as March and April.

In Relationship of Movements and Behaviors to Group A Streptococcus Infections in Elementary School Children

Fig. 2. Percentagem de culturas positivas para GAS por estação do ano.⁵

Observamos, portanto, que na altura do outono (outubro e novembro) há uma maior percentagem de sintomatologia bem como de culturas positivas para os *Streptococcus grupo A*.



Fisiopatologia da PANDAS

Apesar de terem sido elaborados e apresentados diversos estudos em que se encontrava uma relação entre uma infeção por *Streptococcus β -hemolíticos do grupo A* e sintomas neuropsiquiátricos, a verdade é que esta relação era um tanto ou quanto fraca, fruto também do facto de serem estudos em que a população a ser estudada era relativamente pequena, dificultando desta forma a conclusão de uma relação direta e forte entre os dois fenómenos.

Esta conexão foi fortalecida pela imunologista Madeleine Cunningham, especialista em febre reumática da Universidade de Oklahoma. Cunningham e Christine Kirvan, descobriram que os anticorpos destinados a atingir o *Streptococcus β -hemolítico do grupo A* ligavam-se aos neurónios humanos, ativando uma enzima chamada quinase dependente de Cálcio/Calmodulina II (CaMKII). Resumidamente, quando há um aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica, estes auto-anticorpos e linfócitos acabam por atravessar a barreira. Estes vão ativar a CaMquinase II e aumentando assim a libertação de dopamina a partir de neurónios de projeção nigro-estriada.¹

Localmente, a dopamina atinge concentrações que inibem as funções supressoras das células Tregs, aumentando a atividade dos linfócitos Th1 e B. Essas interações vão estabelecer um estado de inflamação, mediado pela autoimunidade, ao nível dos gânglios basais. Em locais onde há inflamação crónica, tanto *triggers* antigénicos específicos e não específicos podem ativar células imunes, causando a libertação de vários mediadores inflamatórios, o que leva um aumento ainda maior da libertação local de dopamina, manifestando-se clinicamente na forma de tiques, POC e outros sintomas neuropsiquiátricos.¹

A teoria proposta para a fisiopatologia do PANDAS, é a de que existe um **mimetismo molecular**, pelo que os anticorpos destinados a atingir o *Streptococcus β -hemolítico do grupo A* acabam por atingir as proteínas cerebrais. Potencialmente os mecanismos pelos quais os anticorpos causam manifestações clínicas nas doenças do sistema nervoso central (SNC) incluem estimulação ou bloqueio direto dos recetores ao nível dos gânglios da base ou através da formação de complexos imunes que acabam por promover a inflamação local destas mesmas regiões cerebrais.⁶

Esta ligação dos anticorpos aos tecidos dos gânglios da base foi encontrada tanto nos pacientes com PANDAS⁷ como nos que possuíam o diagnóstico de Perturbação de Hiperactividade com Défice de Atenção (PHDA).¹

A ligação dos auto-anticorpos à superfície neuronal pode promover a transdução de sinal, levando à libertação de neurotransmissores excitatórios, podendo esta teoria explicitar os sintomas mecânicos tanto da SC e PANDAS. Anticorpos dirigidos contra receptores D1 e D2 de dopamina também foram detetados no soro dos pacientes com o diagnóstico de PANDAS.¹

Pensou-se que poderia existir um grupo de pacientes com perturbação de tiques que tinham uma resposta imune melhorada ao GAS. Bombaciet al.⁸, estudou um grupo de pacientes com tiques, mas sem faringite evidente ou outras infeções por GAS, testando a resposta dos anticorpos do soro aquando da exposição a um grupo representativo de antigénios de GAS. Estes resultados foram comparados com os achados de mais de 200 crianças com faringite de GAS bem documentada, bem como um grupo mais pequeno de controlo constituído por crianças saudáveis, sem história de tiques e sem faringite ou outras infeções por GAS. A análise comparativa identificou 25 antigénios reconhecidos pelos soros dos três grupos e 21 antigénios reconhecidos pelos soros das crianças com tiques e faringites, que por outro lado foi mal reconhecido ou não foi de todo reconhecido pelos soros das crianças sem tiques.⁸

Estes antígenos pareciam ser, em termos quantitativos, mais imunogénicos nos pacientes com tiques do que nos pacientes com faringite. Além disso, um terceiro grupo de antigénios parece ser reconhecido preferencialmente e especificamente pelos soros das crianças diagnosticadas com tiques. Estes achados forneceram assim a primeira evidência de que existe um subgrupo de pacientes com tiques cujos soros exibiram perfis imunológicos típicos de indivíduos que possuem uma resposta imune ampla, específica e forte contra GAS o que é consistente com a hipótese de PANDAS.¹

Existem algumas evidências de que a dopamina pode influenciar diretamente os principais mecanismos imunológicos que podem estar envolvidos tanto na SC como na PANDAS. Uma das hipóteses é a de que infecções recorrentes por GAS levam a níveis elevados de anticorpos anti-GAS de reação cruzada em crianças vulneráveis. ¹

A infecção como *trigger* da Autoimunidade

A Coreia de Sydenham é o melhor exemplo de uma patologia em que, é um agente infeccioso (neste caso o *Streptococcus β-hemolítico do grupo A*) a desencadear uma reação autoimune que, por sua vez, causa sintomatologia neuropsiquiátrica.

Esta patologia tem uma associação bem definida com febre reumática, sendo esta última uma complicação sistêmica das infecções por *Streptococcus β-hemolítico do grupo A*. A Coreia de Sydenham é, inclusivamente, considerada um dos critérios major para o diagnóstico de Febre Reumática, ocorrendo em cerca de ¼ dos pacientes, envolvendo tipicamente a face e as extremidades, podendo também iniciar-se como uma hemi-coreia.

Quando mais grave, os pacientes com Coreia de Sydenham também podem exibir movimentos balísticos involuntários, sendo o paciente incapaz de andar normalmente. Também chegaram a ser descritos tiques motores e vocais, mas são sintomas pouco comuns. Também pode manifestar-se com alterações comportamentais e sintomas obsessivo-compulsivos que antecedem as alterações motoras em semanas/meses.

Habitualmente, tem o seu início entre os 5 e 15 anos, existindo uma predominância do sexo feminino, sendo o diagnóstico feito estritamente pela observação clínica, não existindo qualquer teste laboratorial disponível. No entanto, foram demonstrados títulos anti-estreptocócicos elevados em cerca de 80% dos pacientes. A maioria dos sintomas acaba por se resolver em cerca de 1 a 6 meses

Existem algumas evidências da existência de uma base auto-imune, no que diz respeito à fisiopatologia da Coreia de Sydenham. Husby et al encontraram anticorpos especificamente direcionados ao núcleo caudado e subtalâmico, no soro de 46% de crianças diagnosticadas com coreia reumática, mas apenas 1,8% a 4% nas crianças com condições não relacionadas. ⁹

Estes anticorpos séricos foram absorvíveis com preparações da parede celular de estreptococos do grupo A, mas não aquando das preparações da parede celular de

estreptococos do grupo D. Este estudo levou assim à conclusão de que poderia existir um "mimetismo molecular", e que este serviria como modelo para explicar a fisiopatologia da Coreia de Sydenham, em que ocorre uma reação-cruzada entre os antígenos de superfície dos *streptococcus* β -hemolíticos do grupo A e o cérebro.¹

Alterações ao nível da imunidade celular também foram descritas. Um exemplo é o caso de D8/17; um anticorpo monoclonal contra um antígeno da membrana de linfócitos B, criado por imunização de ratinhos com linfócitos de pacientes com febre reumática. Os linfócitos D8 / 17 + encontravam-se aumentados em indivíduos com febre reumática ou doença cardíaca reumática em comparação com os grupos de controlo.¹

Um estudo mais recente descobriu que uma grande percentagem (87,5%) das exacerbações sintomáticas entre os pacientes com PANDAS pode não ser atribuída de forma definitiva a infeções causadas por GAS, apesar de existirem algumas exacerbações, 7,5%-25% relacionadas com infeções causadas por GAS.¹⁰

Semelhanças e diferenças entre PANDAS e Coreia de Sydenham

A Coreia de Sydenham (SC) forneceu, como já foi explicado anteriormente, um modelo para que o conceito de PANDAS “nacesse”.

Swedo e a sua equipa demonstraram que PANDAS é semelhante ao SC e é caracterizado por movimentos coreiformes *piano-playing* nos dedos das mãos e dos pés.¹¹ Tanto PANDAS quanto SC têm similaridades imunológicas. Estudos com soros humanos em ensaios imunológicos, sugerem que são os receptores de dopamina o alvo dos auto-anticorpos que são produzidos tanto em SC quanto na PANDAS.¹¹

Os tiques e/ou sintomas de POC estão frequentemente presentes nas primeiras fases prodrômicas de SC, sendo depois seguidos por movimentos coreiformes. Também a deterioração na caligrafia e irritabilidade, muitas vezes observadas nas fases iniciais do SC, são também sintomas frequentes nas crianças diagnosticadas com PANDAS.

No entanto, o curso clínico de PANDAS e da SC é diferente. Enquanto a SC é frequentemente uma doença monofásica (apesar de já terem sido descritos alguns casos recorrentes e/ou persistentes¹²), a PANDAS é descrita como existindo a recorrência de tiques ou sintomas de POC após infeção por estreptococos

A Coreia de Sydenham, também tem associadas alterações a nível cardíaco, como as incompetências valvulares, que estão presentes em quase 80% dos pacientes

diagnosticados com este tipo de patologia levando muitas vezes ao diagnóstico correto nos casos duvidosos. No caso dos pacientes diagnosticados com PANDAS, geralmente não apresentam sinais de envolvimento cardíaco¹¹; Outras diferenças entre as duas patologias encontram-se listadas na tabela 8.

Main Features	Sydenham Chorea	PANDAS
Age at onset (yr)	5-15	6-9 years ¹
Male:female ratio	Close to 1:1 most studies	2-4:1 ¹
Typical duration	1-6 mo	Relapsing-remitting course
Time lag between inciting infection/symptom presentation	Longer	Shorter
Chronic/recurrent forms	Yes ³²	Yes
Association with rheumatic fever	Characteristic. A "major" Jones criterion ²³	Rare
Association with carditis	Common (25-80%)	Rare ⁹³
Association with arthritis	Common	Rare
Presence of chorea	Obligatory	Rare; mild if present
Presence of tics	Uncommon	Characteristic
Presence of OCD	Frequent	Characteristic
Clinical signs of motor impairment (milkmaid's grip, darting tongue)	Present	Present in 30-40% of cases
ASLO titers positive	Common; can be negative	Common; can be negative
Anti-DNAse B titers positive	Not studied	Common; can be negative
Antineuronal antibodies	Common; usually anti-basal ganglia	Common; usually anti-basal ganglia
GABHS-adsorbable antibrain antibodies	Yes	No
D8/17-positive B lymphocytes clonally expanded	Frequent ^{102,103}	Controversial: Yes ^{91,92,104} No ^{94,95}
Putative GABHS M-protein subtypes involved	M6, lesser extent M5, M19 ³⁷	M12, lesser extent M3, 13, 11, 1 ¹⁰⁵

ASLO = antistreptolysin O level; DNAse = deoxyribonuclease; GABHS = group A β -hemolytic streptococcus; OCD = obsessive-compulsive disorder; PANDAS = pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus.

In Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infection : Sydenham

Tabela 8. Coreia de Sydenham vs PANDAS²

Variantes da PANDAS²

PANDAS com idade de início inferior aos 3 anos:

Já foram já descritos casos de crianças com menos de 36 meses que tiveram um início súbito de tiques motores e vocais que pioraram ao longo do tempo associados a infecções pelo *Streptococcus β -hemolítico do grupo A*, mas que não preenchiam todos os critérios elaborados por Swedo para o diagnóstico de PANDAS; mas especificamente, não preenchiam o segundo critério, ou seja, a idade de início dos sintomas era inferior aos três anos. Assim sendo pensou-se que esta poderia ser uma variante desta mesma síndrome.

É importante ressaltar que apesar de neste caso a idade de início da sintomatologia ser muito precoce, não parecem existir mais diferenças relevantes ao nível da apresentação clínica.

PANDAS com início na idade Adulta:

Desde que Swedo descreveu os 5 critérios para o diagnóstico de PANDAS, têm sido descritos alguns casos que embora não preencham o segundo critério (por ter início já na idade adulta, ou seja, após a puberdade), elaborado por Swedo, parece tratar-se desta mesma patologia. Bodner et al relataram o aparecimento súbito de sintomas obsessivo-compulsivos num homem de 25 anos de idade após uma faringite por *Streptococcus* grave.¹³ Ao nível dos estudos serológicos, o doente apresentava anticorpos direcionados aos gânglios da base. Também Morshed et al encontraram níveis séricos semelhantes destes anticorpos tanto em crianças como em adultos com tiques motores e vocais.²

Tal como na variante anterior, não parecem existir mais diferenças relevantes ao nível da apresentação clínica da patologia.

PANDAS Distónica:

Edwards descreveu o caso de cinco adolescentes que apresentavam sintomas principalmente distónicos que surgiram após sintomatologia respiratória e que apresentavam além destes sintomas serologias com anticorpos anti-gânglio da base positivos.¹⁴

Assim sendo pensou-se que esta poderia ser uma variante da PANDAS, no entanto, estes adolescentes apresentavam um *Western Blot* com um padrão semelhante ao observado nos doentes diagnosticados com Coreia de Sydenham, podendo eventualmente, ser considerada também uma variante de Coreia de Sydenham.

Dale et al relataram um paciente com coreo-ateose distónica paroxística após uma faringite estreptocócica e que, além disso, nos exames serológicos apresentava anticorpos anti- gânglios da base dirigidos mais especificamente a proteínas alvo de 80 e 95 kDa, que se assemelham aos “alvos” relatados para a PANDAS.¹⁵

PANDAS Mioclónica:

Têm sido relatados alguns casos de pacientes com início abrupto de movimentos mioclónicos simples e multifocal após uma infeção estreptocócica e que além disso apresentavam ainda outros aspectos semelhantes à PANDAS.²

PANDAS Crónico

Contrariamente ao que é habitual na PANDAS, em que os progenitores ou até mesmo as próprias crianças conseguem indicar frequentemente o momento em que os sintomas começaram, existem algumas crianças que iniciam estes sintomas, de forma muito mais gradual adquirindo a síndrome um curso crónico, com períodos de sintomatologia crescente e decrescente ao longo de dias a semanas.

Opções de Tratamento

Várias opções de tratamento foram propostas, incluindo cirurgia, terapêutica médica, imunoterapia e tratamento cognitivo-comportamental.

1. Amigdalectomia

É sabido que os doentes com PANDAS apresentam frequentemente infeções de repetição por *Streptococcus β-hemolíticos do grupo A*, havendo portanto uma maior taxa de intervenções cirúrgicas (amigdalectomia e/ou adenoidectomia) do que na população em geral. Muitas vezes as cirurgias são realizadas pela hipertrofia amigdalina/adenoidal. Considera-se que a amigdalectomia é eficaz na diminuição das amigdalites recorrentes pelo GABHS.

Segundo as *guidelines* as indicações para amigdalectomia são as seguintes:

American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery Indications for Tonsillectomy.
Patient with three or more infections of tonsils and/or adenoids per year despite adequate medical therapy*
Hypertrophy causing dental malocclusion or adversely affecting orofacial growth documented by orthodontists†
Hypertrophy causing upper airway obstruction, severe dysphagia, sleep disorders, or cardiopulmonary complications‡
Peritonsillar abscess unresponsive to medical management and drainage documented by surgeon, unless surgery performed during acute stage
Persistent foul taste or breath resulting from chronic tonsillitis not responsive to medical therapy
Chronic or recurrent tonsillitis associated with the streptococcal carrier state and not responding to β-lactamase-resistant antibiotics
Unilateral tonsil hypertrophy presumed neoplastic
Recurrent suppurative or otitis media with effusion. (Adenoidectomy alone. Tonsillectomy added requires one of the indications listed above.)

*For infectious conditions, it is recommended that there be information about the dates of the last two infections, description of fever, severity of discomfort, throat culture results, use of antibiotics, and history of otitis media management.

†For hypertrophy or noninfectious conditions, it is recommended that history include information about growth and weight gain, any medical conditions necessitating removal of tonsils and adenoids, and polysomnography (optional), including hourly number of apnea or hypopnea episodes.

‡From clinical indicators tonsillectomy, adenoidectomy, adenotonsillectomy.³⁰ By permission of the American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery.

Tabela 8. *Guidelines* para as Amigdalectomias da American Academy of Otolaryngology.

Orvidas & Slattery descreveram um caso de dois irmãos que, embora respondessem sintomaticamente ao tratamento com antibióticos durante as infecções por *Streptococcus β-hemolítico do grupo-A* (GABHS), acabaram por ser submetidos a uma amigdalectomia, havendo resolução da sintomatologia numa das crianças e com melhoria após 11 meses da intervenção cirúrgica no outro irmão.¹⁶

Heubi & Shott¹⁷ também relataram uma experiência semelhante com dois irmãos, em que, um deles apresentava Síndrome de Tourette (TS) e o outro perturbação obsessivo-compulsivo (POC). A criança com POC interrompeu a Sertralina por 1 ano após a cirurgia e não mais necessitou de acompanhamento psiquiátrico. Já a criança com TS encontrava-se assintomática após 2 meses de pós-operatório, tendo, inclusivamente, reduzido a clonidina.¹⁸

Num estudo com 120 pacientes com PANDAS, 56 foram submetidos a amigdalectomia e adenoidectomia. No entanto, não existiram diferenças relevantes entre o grupo cirúrgico e não cirúrgico no que diz respeito à gravidade dos sintomas ou na elevação do título estreptocócicos (anti-estreptolisina O, antideoxirribonuclease B e anticorpos anti-neuronais). A altura em que a cirurgia foi feita também não afetou o tempo até a primeira recaída que ocorreu em média $45,1 \pm 17,8$ dias após a intervenção cirúrgica. Assim sendo os autores acabaram por concluir que o diagnóstico de PANDAS não parece ser, segundo este estudo, uma indicação para a amigdalectomia/adenoidectomia.¹⁹

Num determinado estudo, elaborado por Murphy et al, em que participaram inicialmente 112 crianças, foi analisado o efeito de uma amigdalectomia e/ou adenoidectomia sobre os sintomas da POC e tiques associados à PANDAS e sobre os títulos de anticorpos anti-estreptocócitos. Os participantes foram depois distribuídos por 2 grandes grupos – as crianças que tinham sido sujeitas previamente às intervenções cirúrgicas (32) e o grupo não cirúrgico (76). Os títulos dos anticorpos antiestreptocócicos (Antiestreptolisina O (ASO), antideoxirribonuclease B (Anti-DNAse B) e anti-A-carbohidrato (anti-ACHO)) foram examinados de maneira a determinar se a cirurgia estava associada a uma redução dos níveis de anticorpos circulantes. No entanto não pareceu existir qualquer tipo de diferença significativa entre o grupo cirúrgico e o grupo não-cirúrgico. Os anticorpos estreptocócicos e a gravidade dos sintomas neuropsiquiátricos não diferiram com base no estado cirúrgico.²⁰

Assim, estes dados, acabam por sugerir que a **amigdalectomia/adenoidectomia não afeta o curso da sintomatologia da PANDAS**, nem tão pouco, no que diz respeito aos níveis dos anticorpos antiestreptocócicos circulante.

2. Antibioticoterapia

Num estudo, foram avaliados 37 pacientes, seguidos durante 8 meses que foram divididos em dois grupos. No primeiro grupo, receberam nos primeiros 4 meses penicilina V oral, seguido de 4 meses de placebo. O segundo grupo iniciava com placebo, trocando nos últimos 4 meses para uma terapêutica com penicilina V. Os autores não encontraram diferença na taxa de infecção ou na gravidade dos sintomas, o que poderá ter ocorrido pelo baixo número de participantes neste estudo. Mesmo com estas adversidades, este estudo parece indicar que não existe grande vantagem na profilaxia antibiótica, pelo menos, com penicilina V.²¹

Um estudo prospetivo avaliou a terapia antibiótica para infecções agudas e exacerbações em 12 pacientes ao longo de um período de 3 anos. Os antibióticos (penicilina ou cefalosporina) usados para o tratamento da infecção pelo *Streptococcus β-Hemolítico do grupo A*, melhoraram os sintomas neuropsiquiátricos, no entanto, cerca de metade dos pacientes acabou por recidivar. Quando a recidiva foi tratada com antibióticos houve novamente uma melhoria sintomática.²²

Foi ainda avaliada a utilidade da profilaxia das infecções por GAS com azitromicina ou penicilina em 23 pacientes com o diagnóstico de PANDAS. Verificou-se uma diminuição ao nível das taxas de infecção durante o tratamento profilático em comparação com o tratamento que estava a ser utilizado previamente à profilaxia com azitromicina ou penicilina. Houve também uma diminuição no que diz respeito às exacerbações. Ou seja, os dados demonstram que ambos os antibióticos são eficazes na prevenção das infecções por *Streptococcus grupo A*, que são responsáveis pelos sintomas neuropsiquiátricos. Neste estudo houve uma redução global de 61% nas exacerbações de sintomas.²³

Perante estes estudos, que apresentam amostras pequenas e resultados díspares, sugere-se a necessidade de novos estudos com uma amostra de maior dimensão, de forma a estudar efetivamente se a profilaxia antibiótica poderá ou não trazer benefícios aos doentes com PANDAS.

3. Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC)

Através de um estudo, foi verificada a hipótese de tratar estas crianças com o diagnóstico de PANDAS, através da terapia cognitivo-comportamental. O estudo incluía sete pacientes, 6 deles medicados com inibidores seletivos da recaptção da serotonina (SSRIs), que foram submetidos a 3 semanas de TCC intensiva tendo sido posteriormente avaliados 3 meses após a sessão final.¹⁸

Foi demonstrado que houve uma redução significativa e sustentada na severidade da sintomatologia, por outro lado 2 destes pacientes recidivaram.

4. Imunoterapia

Pela base auto-imune que a PANDAS parece ter, levantou-se a hipótese de que as imunoglobulinas e a plasmáfereze poderiam ser úteis na redução da gravidade dos sintomas através do bloqueio (IVIG) ou da remoção (plasmáfereze) dos anticorpos antiestreptocócicos em circulação que reagem de forma cruzada com tecido nervoso. Sugere assim que a taxa de melhoria com o tratamento (plasmáfereze ou IVIG) é diretamente proporcional à taxa de remoção ou bloqueio dos anticorpos.

Perlmutter et al.²⁴ examinaram tanto a eficácia da IVIG como da plasmáfereze. Pelo facto da imunoterapia ter tido resultados positivos no tratamento da sintomatologia na Coreia de Sydenham, pensou-se que esta também poderia ter bons resultados na PANDAS. Foram avaliadas 30 crianças (19 rapazes e 11 raparigas), cujos critérios de elegibilidade foram: (1) a existência de tiques e/ou perturbação obsessivo-compulsivo; (2) início dos sintomas neuropsiquiátricos antes da puberdade; (3) início súbito de sinais e sintomas, ou um curso episódico caracterizado por exacerbações abruptas e períodos de remissão parcial ou completa; (4) associação entre infeção estreptocócica e início ou exacerbação de sinais e sintomas; e exacerbação atual grave o suficiente para causar sofrimento significativo e interferir no funcionamento social da criança. Após a primeira avaliação, as crianças foram distribuídas aleatoriamente pelos diversos tratamentos (plasmáfereze (10 crianças), IVIG (9 crianças, pois uma criança foi excluída do estudo) ou placebo (10 crianças sujeitas a solução salina)). Os investigadores e os participantes do estudo desconheciam se a criança havia recebido IVIG ou placebo, mas estavam cientes de quem tinha sido sujeito à plasmáfereze. De ressaltar que ao início, os três grupos eram semelhantes tanto na idade, como no

diagnóstico primário, duração da exacerbação, uso de medicamentos psicotrópicos e presença de títulos antiestreptocócicos.

Ao primeiro mês após o tratamento, os grupos da plasmaferese e IVIG apresentaram melhorias impressionantes ao nível dos sintomas obsessivo-compulsivos, ansiedade, depressão, labilidade emocional e funcionamento global. O grupo que foi sujeito a plasmaferese apresentou melhorias significativas na severidade dos tiques em relação ao placebo, mas o grupo IVIG não o fez. Em contraste, o placebo não produziu nenhuma alteração na gravidade geral dos sintomas ou na gravidade específica dos sintomas. No grupo da plasmaferese, a melhoria sintomática ocorreu perto do final da primeira semana de tratamento, enquanto na melhoria do grupo IVIG geralmente só foi observada após terceira semana após o tratamento. Assim levantou-se também a hipótese de que as alterações inflamatórias causadas pelos auto-anticorpos levariam algum tempo para resolver, explicando desta forma uma resposta mais tardia do que aquela que seria de esperar.

Após um ano, as melhorias clinicamente significativas ocorreram tanto nos sintomas obsessivo-compulsivos, como na severidade dos tiques e na globalidade da gravidade dos sintomas e funcionamento psicossocial. Ambos os tratamentos mostraram ser mais eficazes que o placebo, que teve pouco ou nenhum efeito. No entanto, os resultados dos dois tratamentos ativos não foram iguais, sendo que o tratamento através da plasmaferese parece ter sido mais eficaz do que a IVIG.

Mais tarde, Kovacevic et al.²⁵ apresentaram os casos de 12 pacientes que receberam IVIG. O acompanhamento dos mesmos variou de 4 meses a 7 anos, tendo sido relatada uma melhoria significativa ou recuperação completa em todos os casos. O IVIG foi utilizado como parte de uma abordagem terapêutica combinada e demonstrou benefícios para estes 12 jovens com sintomas moderadamente graves de PANDAS. Além de IVIG, os pacientes receberam antibióticos profiláticos para prevenir futuras exacerbações causadas por nova infecção. Também receberam terapêutica psiquiátrica, incluindo o uso de fármacos e terapia cognitivo-comportamental. Este estudo chegou à conclusão de que para uma remissão/alívio sintomático a melhor estratégia seria a utilização combinada de terapia imunomoduladora, profilaxia antibiótica e tratamentos direcionados à sintomatologia psiquiátrica.

Apesar de ser uma das técnicas que parece ter maior benefício para os doentes, havendo mesmo uma melhoria significativa ao nível da sintomatologia, a verdade é que a IVG e a Plasmaferese não são técnicas inócuas. Foram reportados alguns efeitos

adversos aquando da aplicação destas técnicas como cefaleias, febre, palidez, tonturas, náuseas e vômitos que toda a sintomatologia secundária foi considerada moderada nos diversos estudos. O tratamento imunomodulador para a PANDAS requer uma abordagem individualizada e detalhada, tendo em consideração tanto a intensidade da intervenção terapêutica como a gravidade dos sintomas da criança e o trajeto natural da doença, pesando assim os prós e contras de cada um.

Evolução da PANDAS

Após a descrição desta nova entidade clínica por Swedo, o conceito de PANDAS foi muito discutido, sendo bastante controverso, tendo inclusivamente desencadeado diversos debates entre a comunidade médica, que se dividiu em dois grandes grupos. Aqueles que apoiavam a teoria desenvolvida por Swedo e aqueles que discordavam da mesma. Os argumentos apresentados por este último grupo eram três aspetos críticos:

- 1- A dificuldade em estabelecer uma relação direta entre a infeção por *Streptococcus do grupo A* e o aparecimento/exacerbação dos tiques e/ou da sintomatologia obsessivo-compulsiva.
- 2- A existência de muitas crianças que não preenchia os 5 critérios descritos por Swedo;
- 3- A inexistência de um marcador biológico fidedigno que comprovasse a doença;

Pelo facto da comunidade médica se encontrar dividida, em 2010, houve uma abrangente revisão dos critérios de diagnósticos primeiramente descritos por Swedo. Assim surgiu a proposta de uma nova entidade clínica, a síndrome neuropsiquiátrica pediátrica de início agudo (PANS)²⁶. A PANS é então definida por:

- Início abrupto de sintomatologia POC ou ingestão restrita de alimentos
- Presença simultânea de sintomas neuropsiquiátricos adicionais, (com início bastante grave e agudo), pelo menos duas das sete categorias seguintes:
 1. Ansiedade
 2. Labilidade emocional e / ou depressão
 3. Irritabilidade, agressão e / ou Perturbação Desafiante de Oposição
 4. Regressão comportamental (de desenvolvimento)
 5. Deterioração no desempenho escolar (PHDA, défices de memória, mudanças cognitivas)

6. Alterações sensoriais ou motoras

7. Sinais e sintomas somáticos, incluindo distúrbios do sono, enurese ou frequência urinária

- Os sintomas não são melhor explicados por uma perturbação neurológica ou médica, como SC.

Como os critérios PANS definem um amplo espectro de condições neuropsiquiátricas, presume-se que esta nova síndrome tenha múltiplos mecanismos fisiopatológicos, tendo também variadas etiologias subjacentes, como o trauma psicológico, perturbações neurológicas, endócrinos, metabólicos e auto-ímenes e neuro-inflamatórios pós-infecciosos, tal como a PANDAS. Assim foi protocolado que a PANDAS estaria incluída como um subgrupo da PANS.

Assim esta nova entidade nosológica, a PANS, exige que seja feita uma avaliação inicial minuciosa e extremamente cuidada e abrangente. Assim, esta avaliação inicial inclui a realização de uma cuidada história clínica, história familiar, exame objetivo abrangente, uma avaliação psiquiátrica, avaliação dos sintomas e pesquisa de possíveis alterações que possam causar desregulações auto-ímenes e inflamatórias. Esta avaliação inicial inclui ainda uma avaliação neurológica e ainda a avaliação de uma potencial doença infecciosa concomitante. Será então nesta última parte que entrará o papel da otorrinolaringologia no diagnóstico da PANDAS. Recentemente, no final de 2017, foram então elaboradas algumas *guidelines* para o diagnóstico e para o tratamento da PANS/PANDAS, por parte do PANS Research Consortium, facilitando e permitindo uma maior uniformização no diagnóstico e terapêutica desta entidade.^{27,28,29}

Falando diretamente no diagnóstico da PANDAS este baseia-se na evidência de uma infeção estreptocócica recente ou atual. No caso da faringite estreptocócica, provavelmente a infeção mais frequente, esta é confirmada com uma cultura de exsudado faríngeo devidamente realizada ou com StreptTest (teste de antígeno rápido). Estes apesar de rápidos são insuficientemente sensíveis; portanto, será sempre necessária uma cultura de *follow-up* no caso do teste ser negativo. As *guidelines* anteriormente referidas apresentam todas as situações em que é efetivamente confirmada a infeção por GAS, estando todas estas apresentadas na Tabela 9 e 10, facilitando, portanto, o diagnóstico uniformizado desta patologia.

A rise in serial antibody level, regardless of rapid test or culture result. This definition does not require clinical pharyngitis.
Acute pharyngitis with a positive GAS throat culture, with or without a rising antibody level.^a
Pharyngitis with characteristic palatal petechiae.^b
Pharyngitis with a characteristic scarlatinaform rash.^b
Pharyngitis without a throat swab or serology, but intimate (usually household) exposure to a proven GAS case.^c
Asymptomatic pharyngeal colonization documented after an intimate exposure.
Asymptomatic pharyngeal colonization after a negative throat swab documented within the prior 3–4 months.
Single ASO or ADB antibody level within 6 months after the initial onset of neuropsychiatric symptoms may be accepted as positive if it is >95th percentile, using the laboratory's normal standard for children of comparable age, or provisionally ASO $\geq 1:480$ or ADB $\geq 1:1280$.^d
Both ASO and ADB are elevated at >80% percentile for age in the same serum sample within 6 months after the initial onset of neuropsychiatric symptoms.^e
Culture-documented streptococcal dermatitis.

In Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: Part III Treatment and Prevention of Infections

Tabela 9. Infecção por GAS confirmada²⁹

Situações em que devemos considerar que há uma infecção por GAS, que permite o diagnóstico de PANDAS.

GAS cultured from a normal-appearing throat, without rising antibody titers.^f
Pharyngitis without a swab.^g
Either ASO or ADB, but not both, elevated at >80% percentile of age norms within 6 months after the initial onset of neuropsychiatric symptoms, and culture negative or unavailable.^h
Household exposure to a proven GAS case without clinical pharyngitis or suggestive dermatitis, and without a diagnostic swab.^c
Intertrigo or perianal dermatitis without confirmatory culture.ⁱ

In Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: Part III Treatment and Prevention of Infections

Tabela 10. Infecção por GAS negativa²⁹

Situações em que não há uma infecção por GAS devidamente documentada, que permite o diagnóstico de PANDAS.

A infecção por GAS pode ocorrer noutros locais, incluindo a cavidade nasal, a pele e a região perianal ou vaginal, podendo também ser comprovado através da cultura de exsudados destas regiões. Também deve ser pesquisada a existência de erupções cutâneas escarlatiniformes, impetigo e/ou dermatite perianal ou vulvar ou infecção profunda por GAS nos últimos 6 meses. A cultura das secreções nasais é aconselhável, uma vez que uma pequena fração de sinusite é causada por GAS.²⁹

Já o diagnóstico serológico da infecção recente por GAS pode ser feito quando há um aumento de pelo menos 58% ao nível dos anticorpos ASO ou ADB, geralmente obtidos com 4-8 semanas de intervalo. Uma análise isolada com os valores aumentados, ao invés de titulações seriadas, não providencia um diagnóstico fiável, mas pode ser considerado contributivo se os níveis excederem duas vezes o limite superior, porque esses níveis mais altos são incomuns em crianças sem que estas tenham tido uma infecção estreptocócica recente.²⁹

A maioria dos casos de PANS é suspeita de ser de origem pós-infecciosa, no entanto, nenhum outro microorganismo, além do *Streptococcus β -hemolítico do grupo A*, foi consistentemente associado ao início de PANS, assim sendo, poderemos concluir que a maioria dos casos de PANS será efetivamente casos de PANDAS. As infecções mais comumente observada ocorrem ao nível do trato respiratório, incluindo rinosinusite, faringite ou bronquite. Ainda assim, não está claro qual destas três apresentações está mais associada ao início do PANS.

Métodos Complementares de Diagnóstico

As RM cerebrais poderão ser úteis quando se suspeita de outras condições (por exemplo, vasculite do sistema nervoso central (SNC), encefalite límbica) ou quando o paciente tem cefaleias severas, perturbações da marcha, deterioração cognitiva ou psicose. Pode ainda ser útil para demonstrar alterações inflamatórias nos gânglios basais, incluindo mudanças volumétricas que podem estar envolvidas na patogénese da PANS/PANDAS.²⁶

Os EEGs, particularmente aquando de uma avaliação noturna, podem ser úteis para demonstrar atividade desaceleração focal e generalizada e / ou epileptiforme. Da mesma forma, a polissonografia pode revelar evidências de apneia obstrutiva do sono ou anormalidades da arquitetura do sono, particularmente em crianças com início recente de insónia ou parasomnias (por exemplo, sonambulismo, terrores noturnos).²⁶

A punção lombar pode vir a ser considerada, se houver anormalidades na RM ou no EEG, ou sintomas encefalopáticos, como delírio, alteração de consciência, convulsões ou psicose. Se uma PL for feita, além das rotinas habituais, devem ser incluídos os anticorpos anti-neuronais.

Terapêutica

Como a PANS apresenta variados mecanismos fisiopatológicos, o seu tratamento terá de ser combinado, tentando atuar nas várias vertentes da doença. Assim o tratamento depende de:

- Tratamento dos sintomas com medicação psicoativa e com psicoterapia cognitivo-comportamental
- Intervir de maneira a remover a fonte de inflamação/infeção através de antibioticoterapia
- Tratamento da perturbação imune com terapias imunomoduladoras /anti-inflamatórias.

Após um diagnóstico adequado, deverá ser avaliada a apresentação clínica do paciente para que sejam determinados quais dos sintomas são a prioridade, de maneira a iniciar o tratamento com fármacos psicotrópicos e/ou terapia comportamental.

Os cuidados que deverão ser recomendados incluem intervenções psicoeducativas, psicoterapêuticas, comportamentais, familiares, escolares e também farmacológicas, que reduzem o sofrimento e melhoram o funcionamento até que seja decidida uma estratégia de como proceder a nível imunológico e infeccioso. Felizmente, muitos pacientes com PANS / PANDAS recuperam completamente e os tratamentos sintomáticos podem ser descontinuados. Outros apresentam sintomatologia contínua o que exigem intervenção contínua.²⁷

Muitas vezes, os benefícios dos fármacos psicotrópicos só são atingidos após 8 a 12 semanas do início do tratamento, tal como as intervenções comportamentais que só começam a produzir efeitos benéficos após a criança ter completado 12 a 16 sessões, portanto de maneira a atingir o mais rapidamente possível uma melhoria sintomática as intervenções psiquiátricas devem começar logo após o diagnóstico de PANS.²⁷

Crianças com o diagnóstico de PANS / PANDAS "ligeira" têm sintomas e deficiências óbvias, que apesar de clinicamente significativos, são limitadas a determinadas situações e/ou ambientes. Os sintomas obsessivo-compulsivos podem ocorrer por 1 a 2 horas, em intervalos ao longo do dia causando pequenos obstáculos tanto em casa como na escola; no entanto, não causam grande sofrimento nem interferem com o funcionamento geral. Para estas crianças o indicado será a vigilância atenta e cuidadosa associada a terapia cognitivo comportamental. Se os sintomas continuarem além de 2 semanas (especialmente se pioram e/ou prejudicam a função), os AINEs podem ser úteis. Num estudo recente, foi testada a eficácia dos AINES e aproximadamente um terço dos pacientes apresentaram melhoria em alguns ou mesmo todos os sintomas da PANS e um terço adicional dos pacientes apresentaram deterioração após a interrupção do AINES, sugerindo possível eficácia deste grupo de fármacos no tratamento da PANS/PANDAS.²⁸

Curtos intervalos de corticoterapia (oral) são uma outra opção para PANS ligeira-moderada. Os riscos são mínimos e os benefícios podem ser brilhantes, particularmente se for dado no intervalo de 1-3 dias do início da sintomatologia. No entanto, se a criança tiver instabilidade do humor, incluindo acessos de raiva, os corticoides devem ser usados com precaução, pois podem exacerbar esses sintomas. Tal como acontece com a asma, as doses orais de corticoides (prednisona 1-2mg / kg / dia) administradas como doses únicas ou divididas duas vezes ao dia, com um máximo de 60-120 mg por dia, durante 5 dias podem acelerar a recuperação e minimizar os sintomas residuais. Num estudo com pacientes que acediam aos critérios de PANS ou

PANDAS, as exacerbações dos doentes que foram tratados com corticoides duraram, em média, 6,4 semanas e as daqueles que não foram tratados com corticoesteróides duraram, em média, 11,4 semanas. Neste estudo, o uso de corticoides num cenário de uma doença infecciosa – PANDAS- teve menor impacto nos sintomas neuropsiquiátricos, portanto estes serão doentes que necessitarão de aceder a este tratamento mais vezes do que os doentes com PANS não infeccioso. Ou seja, se um doente tiver um histórico de exacerbações que não são auto-limitadas, então sugere-se o uso precoce de corticoesteróides seguido do uso de AINES²⁸

As crianças que apresentam sintomas moderados a graves de PANS / PANDAS têm sintomas que são angustiantes e prejudiciais, mas não são incapacitantes. A sintomatologia obsessiva-compulsiva ocupa 50% -70% das horas em que estão acordadas que juntamente com outros sintomas de PANS, causam uma interferência significativa nas atividades diárias, mas as crianças têm pelo menos curtos períodos de alívio. A terapia imunomoduladora é normalmente justificada para casos de PANS com comprometimento moderado a grave.²⁸

Os corticosteróides orais podem ser suficientes, particularmente se administrados dentro de alguns dias após o início dos sintomas. Para sintomas mais graves ou crónicos, um curso de corticoterapia mais prolongado pode ser indicado. As administrações de metilprednisolona (MP) em dose elevada (MP IV 15-30 mg / kg, dose máxima de 1 g, diariamente durante 3-5 dias) são mais propensos a resultar numa mudança rápida na gravidade dos sintomas. No entanto, é importante ter em mente que altas doses e uso prolongado de corticoesteróides estão associados a mais riscos, incluindo catarata, glaucoma e necrose avascular. Além disso, os corticosteróides não devem ser usados quando existe a possibilidade dos sintomas estarem a ser causados por infeção, distúrbio metabólico ou perturbação neuro-degenerativa.²⁸

A IVIG sozinha ou em combinação com corticoesteróides é frequentemente o tratamento preferencial da PANS moderada a severa. A dose de indução recomendada de IVIG é de 1,5-2 g / kg e 1-2 g / kg para a segunda e posterior dosagem. Embora uma dose elevada de IVIG possa ser administrada num único dia (como é feito no caso da doença de Kawasaki), a experiência de alguns autores é a de que os pacientes com PANS não toleram esta alta taxa de infusão, principalmente devido a dores de cabeça de pós-infusão graves, muitas das quais são acompanhados de sinais meníngeos e provavelmente atribuíveis a meningites assépticas. Assim o recomendado é que a dose seja dividida em pelo menos duas doses diárias, administradas em dois dias consecutivos,

associando ainda uma hidratação agressiva (antes, durante e após IVIG) podendo ser utilizados AINES, ou corticoesteroides concomitantemente.²⁸

Os pacientes com PANS que recebem tratamento precoce, geralmente requerem apenas um a três cursos de IVIG com altas doses.

Recomenda-se o uso inicial de antibióticos para todos os casos de PANS, mesmo nos casos de PANS sem infecções documentadas. Esta recomendação é apoiada por estudos que reportam benefícios terapêuticos dos antibióticos na PANS (com e sem um *trigger* infeccioso), incluindo relatos de pacientes que sofreram uma remissão completa e duradoura dos sintomas durante o tratamento com antibióticos.²⁹

A primeira linha de tratamento antibacteriano é com penicilina oral ou intramuscular. Também a amoxicilina é frequentemente utilizada, para crianças mais novas. A opção intramuscular é aquela que é considerada a mais eficaz, no entanto, na prática clínica não é a mais utilizada, optando-se frequentemente pela formulação oral, deixando a vertente IM para casos em que a via oral se encontra comprometida. Alternativamente à penicilina, temos como opções viáveis a cefalexina, cedadroxil, clindamicina, azitromicina e claritomicina, para aquelas crianças que são alérgicas à penicilina. As durações e doses de cada uma das opções encontram-se descritas na tabela 11.²⁹

<i>Agent, route, duration</i>	<i>Dose, frequency</i>	<i>Rating^a</i>
Penicillin V po × 10 days	Children: 250 mg/dose bid or tid; Adolescents or adults: 500 mg/dose bid	Strong, high
Amoxicillin po × 10 days	50 mg/kg once daily, maximum 1 g	Strong, high
Benzathine penicillin G im once	≤27 kg (60 lb): 600,000 U >27 kg (60 lb): 1.2 M U	Strong, high
If penicillin-allergic		
Cephalexin ^b po × 10 days	20 mg/kg/dose bid, maximum 500 mg/dose	Strong, high
Cefadroxil ^b po × 10 days	30 mg/kg once daily, maximum 1 g	Strong, high
Clindamycin po × 10 days	7 mg/kg/dose tid, maximum 300 mg/dose	Strong, moderate
Azithromycin po × 5 days	12 mg/kg once, maximum 500 mg, then 6 mg/kg daily, maximum 250 mg, for 4 days	Strong, moderate
Clarithromycin po × 10 days	7.5 mg/kg/dose bid, maximum 250 mg/dose	Strong, moderate

American Heart Association, American Academy of Pediatrics (adapted from Shulman et al. 2012).

^aStrength of recommendation, level of evidence (as detailed in Shulman et al. 2012).

^bAvoid with immediate (type I) hypersensitivity to a penicillin.

bid, twice daily; tid, three times daily; po, per os; im, intramuscular.

In Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: Part III Treatment and Prevention of Infections

Tabela 11. Tratamentos com Antibioticoterapia, recomendados para todos os casos de PANS, tendo ou não características infecciosas²⁹

A penicilina é considerada o tratamento de primeira linha. Embora faltem dados com evidencia mais forte, parece que um diagnóstico precoce com um tratamento inicial agressivo, onde se insere a erradicação da infecção por GAS, parece atenuar o risco de lesão neuronal. Além disso, a maioria das crianças com PANDAS tem uma redução ao nível da sintomatologia neuropsiquiátrica passados alguns dias/semanas após o início da antibioticoterapia. São necessários, no entanto, mais estudos para que esta hipótese seja confirmada.

No que diz respeito à profilaxia antibiótica, não existem atualmente dados suficientes que ajudem a suportar a utilização de penicilina ou outros antibióticos profilaticamente. Existiram dois estudos em que se estudou a possibilidade de existir benefício na utilização de antibióticos para uma redução da sintomatologia da PANDAS. No entanto, tiveram resultados díspares. No primeiro estudo, elaborado por Garvey et al. 1999, foi utilizada Penicilina V oral (250mg), que não teve qualquer influencia na redução tanto da sintomatologia neuropsiquiátrica como no número de infecções por GAS. Já num outro estudo mais recente (2015) Snider et al. verificaram que existia um redução na taxa de infecção na ordem dos 95% e 96% com a utilização profilática de penicilina V e azitromicina respetivamente durante um ano, existindo, ainda, uma redução nas exacerbações neuropsiquiátricas de 75% com penicilina V e de 56% com a utilização de azitromicina. O que se pensa é que fazendo profilaxia com agentes antibacterianos, há uma prevenção das lesões neuronais associadas às exacerbações causadas pelas infecções por GAS, permitindo um prolongamento dos períodos assintomáticos e um menor número de exacerbações. Perante estas evidências, o que se encontra recomendado é que se faça profilaxia naquelas crianças que se encontram severamente afetadas pela PANDAs, principalmente no outono quando as

crianças regressam às aulas, altura em que se encontram mais expostas aos microorganismos onde também as infeções por GAS são mais frequentes, como já foi referido anteriormente, podendo a profilaxia ser interrompida no verão, altura em que há uma menor taxa de infeções.²⁹

Tal como já foi referido anteriormente, não existem estudos suficientes, em que seja avaliado o benefício da amigdalectomias/adenoidectomias no caso específico da PANDAS. No entanto, nos poucos que existem, não parece existir qualquer evidencia de um benefício entre os grupos cirúrgicos e não cirúrgicos, no que concerne à diminuição da sintomatologia e/ou anticorpos e ao número de exacerbações. Assim, a recomendação das *guidelines* elaboradas recentemente, é a de que os procedimentos cirúrgicos deverão ser feitos tal como são definidos para a população em geral, onde parece existir evidência de que para crianças que têm infeções recorrentes, há um benefício desta intervenção cirúrgica.²⁹

Resumidamente, o tratamento da PANS envolve uma abordagem combinada tripla, em que são utilizados fármacos psiquiátricos/psicoterapia quando apropriado, para que haja alívio sintomático, antibióticos para eliminar a fonte de neuro-inflamação e terapias anti-inflamatórias e imunomoduladoras para tratar as perturbações do sistema imunológico.

Conclusão

Desde 1998, quando Swedo descreveu os primeiros 50 casos de PANDAS que esta tem sido uma patologia alvo de diversos estudos. Estudos esses cada vez mais evoluídos, com o objetivo de comprovar a relação causal entre a sintomatologia neuropsiquiátrica e as infecções por *Streptococcus do grupo A*. Além disso, muito tem sido a procura por um marcador biológico que mudaria por completo a forma como esta perturbação é vista pelo universo científico, já que permitiria um diagnóstico de forma fidedigna.

É também de extrema importância que seja ressaltada a existência de muita controvérsia desde o surgimento desta nova entidade nosológica. A maioria das críticas ao conceito da PANDAS baseia-se na observação de que muitos casos de síndrome de Tourette e da Perturbação Obsessivo-Compulsivo podem ter um início ou exacerbações súbitas, sem estarem associados necessariamente a uma infecção estreptocócica.

Além disso, a infecção *estreptocócica β-hemolítica do grupo A* isolada é das mais comuns na idade pediátrica, dificultando, portanto, o estabelecimento de uma relação causal entre o aparecimento dos tiques e os sintomas obsessivo-compulsivos como consequência da infecção por GAS.

Por outro lado, as evidências demonstram cada vez mais que a PANS/PANDAS apesar de controversa é uma entidade nosológica individualizada, para a qual todos os profissionais de saúde deverão estar atentos e despertos para que haja um correto diagnóstico e tratamento.

Vários avanços tecnológicos permitiram descortinar a fisiopatologia desta doença, portanto, sabemos cada vez mais onde e quando teremos de atuar terapêuticamente. No entanto, através da elaboração desta revisão sistemática, que teve por objetivo despertar e consciencializar para a existência desta patologia, concluo que são necessários cada vez mais estudos e de maiores dimensões para que sejam encontradas soluções ainda mais eficazes quer a nível de terapêutica como de diagnóstico, onde a descoberta de um marcador biológico poderia definitivamente revolucionar o rumo desta patologia finalizando, de uma vez por todas, a controvérsia existente à volta da PANDAS.

Referências Bibliográficas

1. Murphy TK, Kurlan R, Leckman J. The Immunobiology of Tourette's Disorder, Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with *Streptococcus*, and Related Disorders: A Way Forward. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2010;20(4):317-331. doi:10.1089/cap.2010.0043.
2. Variants P. of Child Neurology Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infection : Sydenham. *J Child Neurol*. 2006:727-736. doi:10.2310/7010.2006.00182.
3. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry*. 1998;155(February):264-271. doi:10.1176/ajp.155.2.264.
4. Touwen BCL. *The Examination of the Child with Minor Neurological Dysfunction.*; 1979.
5. Murphy TK, Snider LA, Mutch PJ, et al. Relationship of Movements and Behaviors to Group A Streptococcus Infections in Elementary School Children. *Biol Psychiatry*. 2007;61(3):279-284. doi:10.1016/j.biopsych.2006.08.031.
6. Giedd JN, Rapoport JL, Leonard HL, Richter D, Swedo SE. Case study: acute basal ganglia enlargement and obsessive-compulsive symptoms in an adolescent boy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35(7):913-915. doi:S0890-8567(09)62470-9 [pii]r10.1097/00004583-199607000-00017.
7. Pavone P, Bianchini R, Parano E, et al. Anti-brain antibodies in PANDAS versus uncomplicated streptococcal infection. *Pediatr Neurol*. 2004;30(2):107-110. doi:10.1016/S0887-8994(03)00413-2.

8. Bombaci M, Grifantini R, Mora M, et al. Protein array profiling of tic patient sera reveals a broad range and enhanced immune response against Group A Streptococcus antigens. *PLoS One*. 2009;4(7). doi:10.1371/journal.pone.0006332.
9. Husby G, van de Rijn I, Zabriskie JB, Abdin ZH, Williams RC. Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and acute rheumatic fever. *J Exp Med*. 1976;144(4):1094-1110. doi:10.1084/jem.144.4.1094.
10. Kurlan R, Johnson D, Kaplan EL. Streptococcal Infection and Exacerbations of Childhood Tics and Obsessive-Compulsive Symptoms: A Prospective Blinded Cohort Study. *Pediatrics*. 2008;121(6):1188-1197. doi:10.1542/peds.2007-2657.
11. Orefici G, Cardona F, Cox CJ, Cunningham MW. Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections (PANDAS) - PubMed - NCBI. *Streptococcus pyogenes Basic Biol to Clin Manifestations*. 2016:1-43. doi:10.1007/s12098-014-1641-y.
12. Cardoso F, Vargas AP, Oliveira LD, Guerra AA, Amaral S V. Persistent Sydenham's chorea. *Mov Disord*. 1999;14(5):805-807. doi:10.1002/1531-8257(199909)14:5<805::AID-MDS1013>3.0.CO;2-P.
13. Bodner SM, Morshed SA, Peterson BS. The question of PANDAS in adults. *Biol Psychiatry*. 2001;49(9):807-810. doi:10.1016/S0006-3223(00)01127-6.
14. Edwards MJ, Dale RC, Church AJ, Giovannoni G, Bhatia KP. A dystonic syndrome with anti-basal ganglia antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(6):914-916. doi:10.1136/jnnp.2002.009043.
15. Dale RC, Church AJ, Surtees RAH, Thompson EJ, Giovannoni G, Neville BGR. Post-streptococcal autoimmune neuropsychiatric disease presenting as paroxysmal dystonic choreoathetosis. *Mov Disord*. 2002;17(4):817-820. doi:10.1002/mds.10169.

16. Orvidas LJ, Slattery MJ. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders and streptococcal infections: role of otolaryngologist. *Laryngoscope*. 2001;111(9):1515-1519. doi:10.1097/00005537-200109000-00005.
17. Heubi C, Shott SR. PANDAS: Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections - An uncommon, but important indication for tonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2003;67(8):837-840. doi:10.1016/S0165-5876(03)00158-7.
18. Farhood Z, Ong AA, Discolo CM. PANDAS: A systematic review of treatment options. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;89(August):149-153. doi:10.1016/j.ijporl.2016.08.008.
19. Pavone P, Rapisarda V, Serra A, et al. Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated With Group aStreptococcal Infection: the Role of Surgical Treatment. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2014;27(3):371-378. doi:10.1177/039463201402700307.
20. Murphy TK, Lewin AB, Parker-Athill EC, Storch EA, Mutch PJ. Tonsillectomies and adenoidectomies do not prevent the onset of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group a streptococcus. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(8):834-838. doi:10.1097/INF.0b013e31829062e2.
21. Garvey MA, Perlmutter SJ, Allen AJ, et al. A pilot study of penicillin prophylaxis for neuropsychiatric exacerbations triggered by streptococcal infections. *Biol Psychiatry*. 1999;45(12):1564-1571. doi:10.1016/S0006-3223(99)00020-7.
22. Murphy ML, Pichichero ME. Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection (PANDAS). *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156(4):356-361. doi:10.1097/00004703-200208000-00037.

23. 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(7):788-792. doi:10.1016/j.biopsych.2004.12.035.
24. Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet*. 1999;354(9185):1153-1158. doi:10.1016/S0140-6736(98)12297-3.
25. Kovacevic M, Grant P, Swedo SE. Use of Intravenous Immunoglobulin in the Treatment of Twelve Youths with Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015;25(1):65-69. doi:10.1089/cap.2014.0067.
26. Chang K, Frankovich J, Cooperstock M, et al. Clinical Evaluation of Youth with Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome (PANS): Recommendations from the 2013 PANS Consensus Conference. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015;25(1):3-13. doi:10.1089/cap.2014.0084.
27. Thienemann M, Murphy T, Leckman J, et al. Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: Part I—Psychiatric and Behavioral Interventions. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27(7):cap.2016.0145. doi:10.1089/cap.2016.0145.
28. Frankovich J, Swedo S, Murphy T, et al. Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: Part II—Use of Immunomodulatory Therapies. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27(7):cap.2016.0148. doi:10.1089/cap.2016.0148.
29. Cooperstock MS, Swedo SE, Pasternack MS, Murphy TK. Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: Part III—Treatment and Prevention of Infections. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27(7):cap.2016.0151. doi:10.1089/cap.2016.0151.