



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

PANDAS

Revisão sistemática da literatura

Bruno Miguel Pereira Santos Ferreira

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Ricardo Jorge Barros da Costa

Covilhã, maio de 2019

Resumo

Introdução: PANDAS é a abreviatura inglesa de “Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections” (Distúrbios Neuropsiquiátricos Autoimunes Pediátricos Associados a Infecções Estreptocócicas). O termo é utilizado para descrever um subgrupo de crianças e adolescentes que apresentam um início súbito de Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) e/ou tiques, após uma infecção estreptocócica de grupo A.

Objetivos: Clarificar a epidemiologia, a fisiopatologia, as bases para o diagnóstico, e a orientação terapêutica bem como o prognóstico desta síndrome.

Métodos: Pesquisa bibliográfica abrangente, com base em artigos de diversos especialistas na área da Pediatria, Psiquiatria, Neurologia e Infeciologia, efetuada nas bases de dados: PubMed, UpToDate, ScienceDirect, Medscape e Scielo, entre setembro de 2018 e março de 2019, utilizando os termos: PANDAS; PANS; Obsessive-compulsive disorder; Tics; Streptococcus infection. Foram incluídos artigos nos idiomas Espanhol, Italiano, Inglês e Português, sem limitação temporal.

Resultados: O mecanismo proposto para a patogênese de PANDAS, sugere que exista inicialmente uma infecção por estreptococo beta-hemolítico grupo A, num hospedeiro com suscetibilidade genética, causando uma resposta imunitária anormal que se traduz na produção de anticorpos antineuronais, com atingimento de estruturas cerebrais, nomeadamente os gânglios da base, com repercussões no normal funcionamento neurobiológico, levando assim à apresentação dos sintomas característicos desta patologia. É um diagnóstico sobretudo clínico e complexo, obedecendo atualmente a cinco critérios: presença de TOC e/ou tiques; exigência etária (entre os 3 anos e a puberdade); início agudo e percurso episódico; associação com infecção estreptocócica do grupo A; e associação com anomalias neurológicas. O tratamento com antibioterapia, imunomoduladores, terapêutica farmacológica neuropsiquiátrica dirigida, bem como a associação de terapia cognitivo-comportamental, é recomendado por se revelar eficaz no controlo e remissão dos sintomas.

Conclusão: Apesar da controvérsia do tema em relação aos mecanismos propostos para explicar a etiologia e respetiva correlação com a fisiopatologia, e não obstante ser necessário realizar investigação adicional para explicar a heterogeneidade dos casos de PANDAS, o não reconhecimento desta síndrome, e a instituição de terapêutica dirigida de forma não atempada, piora inequivocamente o outcome clínico, diminuindo a qualidade de vida das crianças a curto, médio e longo prazo.

Palavras-chave

Obsessive-compulsive disorder; PANDAS; PANS; Streptococcus infection; Tics.

Abstract

Introduction: PANDAS is the English abbreviation for "Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections". The term is used to describe a subgroup of children and adolescents who have a sudden onset of Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) and/or tics after a group A streptococcal infection.

Objectives: Clarify the epidemiology, physiopathology, the basis for diagnosis and the therapeutic orientation, as well as the prognosis of this syndrome.

Methods: Comprehensive bibliographic research was carried out, based on articles of several specialists in Pediatrics, Psychiatry, Neurology and Infeciology, carried out in the PubMed, UpToDate, ScienceDirect, Medscape and Scielo databases, between September 2018 and March 2019, using the terms: PANDAS; PANS; Obsessive-compulsive disorder; Tics; Streptococcus infection. Articles in Spanish, Italian, English and Portuguese were included, without any temporal limitation.

Results: The proposed mechanism for the pathogenesis of PANDAS suggests that there is, initially, a group A beta-hemolytic streptococcal infection, in a host with genetic susceptibility, causing an abnormal immune response that results in the production of antineuronal antibodies, reaching brain structures, as the basal ganglia, with repercussions on the normal neurobiological functioning, leading to the presentation of the characteristic symptoms of this pathology. Mainly, the diagnose is clinical and complex, currently obeying five criteria: presence of OCD and/or tics; age requirement (between 3 years and puberty); acute onset and episodic course; association with group A streptococcal infection; and association with neurological abnormalities. Treatment with antibiotic therapy, immunomodulators, targeted neuropsychiatric pharmacology, as well as the association of cognitive-behavioral therapy, is recommended because it is effective in controlling and remission of symptoms.

Conclusion: Despite the controversy over the mechanisms proposed to explain the etiology and its correlation with pathophysiology, and although the further research needed to explain the heterogeneity of PANDAS cases, the non-recognition of this syndrome, and the institution of targeted therapy in a non-timely manner, unequivocally worsens the clinical outcome, reducing children's quality of life in the short, medium and long term.

Keywords

Obsessive-compulsive disorder; PANDAS; PANS; Streptococcus infection; Tics.

Índice

Resumo	ii
Palavras-chave	iii
1. Introdução	1
1.1. Objetivos	2
2. Metodologia.....	3
3. PANDAS	4
3.1. Epidemiologia	4
3.2. Fisiopatologia.....	4
3.3. Diagnóstico.....	6
3.4. Orientação terapêutica	8
3.4.1. Antibioterapia.....	8
3.4.2. Terapêutica neuropsiquiátrica	8
3.4.3. Terapêutica imunomoduladora	10
3.4.4. Outros tratamentos	10
3.5. Prognóstico	11
4. Conclusão	12
5. Bibliografia	13

1. Introdução

Nos inícios dos anos 90, um grupo de investigadores liderados pela doutora Susan Swedo, do Instituto Nacional de Saúde Mental dos Estados Unidos da América, realizou um estudo com 50 crianças, sobre Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC), e observou que algumas dessas crianças tinham um início abrupto dos sintomas. Ao contrário dos casos típicos de comportamento obsessivo-compulsivo, onde os sintomas progrediam de forma gradual durante várias semanas ou meses, existia um grupo no qual os sintomas se instalavam de forma célere. Os pensamentos obsessivos, os comportamentos compulsivos, os tiques motores e vocais apareciam e atingiam a intensidade máxima em 24-48 horas, e eram acompanhados por uma variedade de outros sintomas neuropsiquiátricos, como ataques de ansiedade, labilidade emocional, hiperatividade, deficits de atenção e memória, bem como alterações na escrita e leitura.

Os investigadores descobriram que estes sintomas ocorriam após uma forte estimulação do sistema imunitário, devido a uma infeção viral ou bacteriana. Aos primeiros casos descritos, deram o nome inglês de PITAND (Pediatric Infection Triggered Autoimmune Neuropsychiatric Disorders). Foram reportados casos após infeções por Influenza, Varicela, e Estreptococos, e posteriormente, após casos de Pneumonia por Mycoplasma e Doença de Lyme. A investigação prosseguiu e a doutora Susan Swedo focou-se nos sintomas neuropsiquiátricos que ocorriam especificamente após infeção por estreptococos do grupo A, devido à associação entre comportamentos obsessivo-compulsivos e Coreia de Sydenham, a complicação neurológica da Febre Reumática. Estudos subsequentes constataram a apresentação clínica particular e única destes pacientes. ^{(1), (2)}

Em 1998 foi proposto o termo PANDAS, que é a abreviatura inglesa de “Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections” (Distúrbios Neuropsiquiátricos Autoimunes Pediátricos Associados a Infeções Estreptocócicas). A definição é utilizada para descrever um subgrupo de crianças e adolescentes que apresentam um início súbito de Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC) e/ou tiques, após uma infeção estreptocócica de grupo A. Foram instituídos cinco critérios para estabelecer o diagnóstico: presença de TOC e/ou tiques, especialmente tiques involuntários, complexos e múltiplos; Início agudo e percurso episódico (recorrente-remitente); exigência etária (sintomas do distúrbio tornam-se evidentes pela primeira vez entre os 3 anos e a puberdade); associação temporal com infeção estreptocócica do grupo A; e associação com anomalias neurológicas (particularmente movimentos coreiformes). ^{(3), (4)}

Esta síndrome está incluída no acrónimo inglês PANS “Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome” (Síndrome Neuropsiquiátrica de Início Agudo Pediátrico), que é mais abrangente, e inclui todos os casos de início súbito de TOC e/ou de transtorno alimentar restritivo, acompanhado por pelo menos 2 sintomas neuropsiquiátricos coexistentes (angústia de separação; amplificação sensorial ou anomalias motoras incluindo tiques e disgrafia; regressão comportamental; deterioração súbita de desempenho escolar; distúrbio de humor como: irritabilidade, agressão, e/ou comportamentos antagónicos graves; sintomas urinários; sinais somáticos incluindo distúrbios do sono). ^{(5), (6)}

Apesar das várias demonstrações em estudos e ensaios clínicos variados que mostram evidência científica que suporta as bases fisiopatológicas da patologia supracitada, esta síndrome ainda permanece como sendo um diagnóstico controverso por existirem dúvidas levantadas por alguns autores, nomeadamente, se a relação entre a infeção por estreptococo grupo A e o desenvolvimento de TOC e/ou tiques é casual ou incidental. Se PANDAS deve ser reconhecida como uma entidade separada do TOC. E, questionando também o mecanismo autoimune colocado como hipótese etiológica. ^{(7), (8), (9), (10)}

1.1. Objetivos

Considerando que se trata de uma síndrome rara com conceitos ainda não muito bem definidos no seio dos investigadores, esta é uma temática alvo de muita controvérsia no panorama médico internacional. Tem-se vindo a assistir, nos últimos anos, à publicação de vários trabalhos e artigos, todavia não foi encontrada nenhuma revisão que sistematizasse todos os pontos fulcrais desta síndrome. De salientar ainda que, a literatura escassa em língua portuguesa, reflete também a pouca divulgação desta patologia no nosso país. Por este motivo, e pelo interesse pessoal nesta área de conhecimento, o principal objetivo deste trabalho consistiu em produzir uma revisão da literatura, por forma a clarificar a epidemiologia, fisiopatologia, as bases para o diagnóstico, e a orientação terapêutica bem como o prognóstico desta síndrome.

2. Metodologia

A pesquisa científica é, em essência, como qualquer tipo de pesquisa, porém mais rígida, organizada e cuidadosamente realizada de forma sistemática, empírica e crítica, sendo avaliada e melhorada constantemente. Pode ser mais ou menos controlada, mais ou menos flexível, mais ou menos estruturada, mas nunca caótica e sem método.

Assim, para identificar a literatura de interesse, foram consultados especialistas na área que orientaram a busca direta em fontes primárias e/ou originais, bem como ajudaram a localizar fontes secundárias e terciárias para revisão. A revisão da literatura foi fundamentada na pesquisa em bases de dados, nomeadamente PubMed, UpToDate, ScienceDirect, Medscape e Scielo, entre setembro de 2018 e março de 2019, utilizando os termos: PANDAS; PANS; Obsessive-compulsive disorder; Tics e Streptococcus infection. Não foi definido um horizonte temporal para esta pesquisa, pois era necessário o conhecimento de todos os artigos publicados sobre a temática em causa. Posteriormente os artigos foram selecionados com base na relevância do conteúdo, língua (português, espanhol, italiano e inglês) e tipo de artigo (revisões, mas também meta-análises, e demonstrações de casos clínicos). A partir das referências e citações dos mesmos, foi possível encontrar também artigos adicionais de igual importância. Adicionalmente, foram consultados manuais de referência, relatórios e consensos internacionais, bem como websites de entidades oficiais. Após a análise cuidada de todo o material considerado relevante, foi realizada a presente revisão da literatura.

3. PANDAS

3.1. Epidemiologia

Segundo a informação disponibilizada no portal da Orphanet, a prevalência e a incidência de PANDAS não são conhecidas, apesar de ser considerada rara. A relação entre sexo masculino e feminino é de 2,6:1. É mais comum em crianças com história familiar de Febre Reumática, e apesar de ser uma síndrome rara, alguns pesquisadores sugerem que pode ser responsável por $\geq 10\%$ dos Transtornos Obsessivo-Compulsivos (TOC) de início na infância e Transtornos de Tiques. ⁽¹¹⁾

3.2. Fisiopatologia

O mecanismo proposto para a patogênese de PANDAS, sugere que exista inicialmente uma infecção por estreptococo beta-hemolítico grupo A, como por exemplo uma faringite estreptocócica, num hospedeiro com suscetibilidade genética, causando uma resposta imunitária anormal, com atingimento de estruturas cerebrais como o núcleo caudado, putâmen e globo pálido, com repercussões no normal funcionamento neurobiológico, levando a apresentação dos sintomas característicos desta síndrome. Este modelo teve como base o mecanismo similar que, embora ainda não totalmente compreendido e comprovado, explica a Coreia de Sydenham como complicação da Febre Reumática.

Os estudos prospectivos têm confirmado que a infecção estreptocócica grupo A, está associada ao desenvolvimento e exacerbação de sintomas TOC e/ou tiques. No entanto, devido às altas taxas de infecção estreptocócica em idade pediátrica, torna-se difícil estabelecer a causalidade. Por isso, a associação definitiva entre infecção estreptocócica do Grupo A e PANDAS ainda não foi estabelecida. ⁽¹²⁾

As complicações autoimunes são causadas por respostas imunológicas atípicas à reação cruzada de antígenos das bactérias estreptocócicas do grupo A. Para além disso, as crianças são mais suscetíveis de sofrerem estas complicações porque têm uma maior exposição e tipicamente respondem à infecção por estreptococo Grupo A, e outras, com a produção de uma maior quantidade de anticorpos do que os adultos.

O papel da autoimunidade ainda não está totalmente clarificado, no entanto é reforçado pelos estudos que demonstram melhoria clínica evidente com terapêuticas imunomoduladoras como glucocorticoides, imunoglobulina intravenosa e plasmaferese. Em vários estudos já anteriormente realizados, as crianças com PANDAS demonstraram um aumento significativo de anticorpos antineuronais, em comparação com crianças que apresentavam TOC e/ou tiques, mas sem evidencia de infecção com estreptococo grupo A. ^{(13), (14)}

Inclusive, a plasmaferese aplicada em crianças com TOC e/ou tiques com infecção estreptocócica prévia, demonstrou ser eficaz na redução dos sintomas, não tendo mostrado qualquer benefício no tratamento de TOC e/ou tiques em crianças sem evidencia de infecção estreptocócica prévia. ⁽¹⁵⁾

Giedd em 1996, foi o primeiro investigador a descrever a associação entre exacerbação abrupta da sintomatologia TOC após infecção estreptocócica e alterações na forma dos gânglios da base. Um estudo longitudinal subsequente com ressonância magnética, comparou 34 pacientes que preenchiam critérios de PANDAS com um grupo controlo saudável de 84 elementos, e encontraram um alargamento significativo do caudado, putâmen e globo pálido nos pacientes do grupo PANDAS. Mais, de maneira interessante, o tratamento imunomodulador normalizou a diferença, sugerindo que as alterações nos gânglios da base são reversíveis. ⁽¹⁶⁾

A vulnerabilidade individual para desenvolver desordens autoimunes desencadeadas por triggers infecciosos depende crucialmente da suscetibilidade genética. Múltiplos estudos de base familiar suportam o papel da predisposição genética na Febre Reumática, que se acredita ser causada por reatividade cruzada de anticorpos. Esta reatividade cruzada é uma reação de hipersensibilidade tipo 2, habitualmente referida como mimetismo molecular, e serve de base para explicar o mecanismo autoimune na génese de PANDAS. Para testar a especificidade da associação entre anticorpos antineuronais e sintomas neuropsiquiátricos de PANDAS, Pavone e os seus colegas, comparam um grupo de crianças com PANDAS, com crianças sem qualquer tipo de manifestações neuropsiquiátricas, mas com infecção ativa por estreptococo grupo A. E descobriram um aumento significativo da incidência de anticorpos antineuronais no soro das crianças com PANDAS em relação às que não tinham PANDAS, mas tinham infecção ativa por estreptococo (64% vs 9%), sugerindo que a presença de anticorpos antineuronais não pode ser atribuída apenas à presença de infecção por estreptococo grupo A. Um trabalho recente do mesmo grupo de investigação também reportou uma reação anormal que induz a ativação da CaM kinase II nas células neuronais de crianças com PANDAS. ⁽¹⁷⁾

Apesar de existirem evidências de reações de anticorpos específicos neuronais, e de serem isolados nos gânglios da base, o mecanismo pelo qual o mimetismo molecular resulta em alterações de comportamento e movimento, ainda não é totalmente compreendido.

3.3. Diagnóstico

O diagnóstico de PANDAS é um desafio, devido à grande variação na apresentação e curso da sintomatologia exibida, que pode ser sobreponível a outras patologias de foro neuropsiquiátrico, infeccioso e autoimune, dificultando o processo de diagnóstico.

Os critérios, estabelecidos por Susan Swedo, para efetuar o diagnóstico de PANDAS são:

1. Presença de TOC e/ou tiques (especialmente tiques múltiplos e complexos);
2. Exigência etária (entre os 3 anos e a puberdade);
3. Início agudo e percurso episódico (recorrente-remitente);
4. Associação com infecção estreptocócica do grupo A (relação temporal);
5. Associação com anomalias neurológicas.

O curso clínico de PANDAS é caracterizado por um padrão "dente de serra" com períodos de remissão dos sintomas, seguido de exacerbações com início abrupto e resolução gradual (semanas a meses), contudo dependendo da severidade das crises agudas, nem sempre ocorre remissão dos sintomas para um estado basal pré-crise. As crianças com esta síndrome são frequentemente descritas como tendo uma "explosão" de sintomas TOC, atingindo o máximo de intensidade dos mesmos em 24 a 48 horas. Isto, contrasta claramente com o típico padrão ondulante e paulatino dos sintomas TOC em doentes sem PANDAS.

O diagnóstico de PANDAS requer também uma relação temporal entre a infecção por estreptococo grupo A e o início e/ou exacerbação das alterações neuropsiquiátricas. Assim, a infecção por estreptococo beta hemolítico grupo A pode ser confirmada por: uma cultura positiva ou através do teste de deteção rápida do antigénio para estreptococo grupo A; ou através do aumento significativo dos anticorpos antiestreptococo, com a obtenção serológica de antiestreptolisina O (uma a quatro semanas) e anti-DNase B (seis a oito semanas). De referir ainda, que o diagnóstico de PANDAS é pouco provável se os anticorpos antiestreptococo forem indetetáveis ou presentes em níveis muito baixos, uma vez que os autoanticorpos que se pensam ser responsáveis pelos sintomas neuropsiquiátricos devem subir em paralelo com os anticorpos antiestreptococo. ⁽¹⁸⁾

Durante a exacerbação dos sintomas, os doentes apresentam alterações no exame neurológico. Hiperatividade motora e movimentos adventícios, tais como movimentos coreiformes ou tiques são particularmente comuns. Os movimentos coreiformes são pequenos, e movimentos bruscos ocorrerem de forma irregular nos músculos distais, e são mais facilmente observados com a criança de pé, com os olhos fechados e braços estendidos em frente (postura de Romberg), com os dedos ligeiramente separados. Após alguns segundos, movimentos finos semelhantes a “tocar piano” são vistos e pode haver um leve desvio de pronação das mãos. Importa salientar que se a criança também apresentar movimentos anormais do tronco, ombros ou braços, deve ser colocada a hipótese de diagnóstico de Coreia de Sydenham. ^{(19), (20), (21)}

No diagnóstico diferencial de PANDAS, podem entrar diversas patologias, consoante o quadro clínico apresentado, que podem ir desde a Doença de Kawasaki, Encefalite Autoimune, Lúpus, Doença de Wilson até à Doença de Lyme. Mas, as maiores dificuldades na prática clínica prendem-se nos casos de crianças com TOC e ou Tiques exclusivos (divididos em Síndrome de Tourette e transtorno persistente de tique vocal e/ou motor), mas que apresentem por coincidência uma infeção estreptocócica concomitante. A Coreia de Sydenham, complicação neurológica da Febre Reumática, que se caracteriza por movimentos coreiformes, labilidade emocional e hipotonia, também apresenta manifestações neuropsiquiátricas que podem ocorrer em crianças com PANDAS (como por exemplo ansiedade de separação, hiperatividade e comportamentos obsessivo-compulsivos), e por isso integra o grupo de patologias que fazem parte do diagnóstico diferencial.

Durante a avaliação da criança com PANDAS é particularmente importante considerar explicações médicas alternativas para os sintomas neuropsiquiátricos. Neste contexto, exames complementares de diagnóstico, como ressonância magnética cerebral, eletroencefalograma, punção lombar, bem como serologias de anticorpos como ANA e ANCA, Imunoglobulinas e marcadores de fase aguda (VS, PCR, calcitonina, c3 e c4), entre outros, não sendo específicos para diagnosticar PANDAS, podem ser solicitados para exclusão de outras patologias. ⁽²²⁾

De referir que, baseado nos resultados de alguns estudos autoimunes recentes e publicações anteriores, têm sido sugeridos painéis de titulação de diversos anticorpos correlacionados com PANDAS, como os anticorpos antireceptores de dopamina 1 e 2; anti-lysogangliosido-GM1, anti-tubulina bem como elevação de CaM Kinase II, tendo sido mesmo lançado no mercado um painel modelo (The Cunningham Panel) para auxílio de diagnóstico. Apesar de se realçar a investigação neste sentido, não existem até à data estudos suficientemente abrangentes que possam oferecer validação científica para associar estes biomarcadores ao diagnóstico específico da patologia em causa. ^{(23), (24)}

3.4. Orientação terapêutica

3.4.1. Antibioterapia

Vários antibióticos, incluindo penicilinas, macrólidos e cefalosporinas, têm sido utilizados para tratar doentes com PANDAS e outras condições relacionadas. No que diz respeito ao tratamento na fase aguda ficou, de forma evidente, demonstrada a sua eficácia clínica em vários estudos realizados, no entanto, relativamente à profilaxia com antibioterapia, esta não mostrou resultados conclusivos, pelo que não é sugerido por rotina a todos os doentes com PANDAS, devendo o médico responsável ponderar e decidir por esta abordagem em casos específicos, nomeadamente em doentes com exacerbações frequentes. ^{(25), (26), (27)}

Assim, é recomendado o tratamento com antibioterapia em doentes com PANDAS, sendo sugerido Azitromicina (12mg/kg por via oral, em dose única, durante cinco dias (com uma dose máxima de 500mg)). Em alternativa podem ser utilizadas cefalosporinas (Cefuroxima 30mg/kg por dia, divididos em duas doses, durante dez dias). O tratamento com Azitromicina é aconselhado por vários especialistas, uma vez que a amoxicilina, apesar de ter demonstrado efetividade, não providencia penetração intracelular, e em estudos prospetivos o tempo de resolução dos sintomas foi mais curto nos grupos que realizaram tratamento com macrólidos ou cefalosporinas, em comparação com os que realizaram tratamento com penicilinas (5 a 6 versus 14 dias, respetivamente). ^{(28), (29), (30)}

3.4.2. Terapêutica neuropsiquiátrica

As crianças que apresentem Transtorno Obsessivo-Compulsivo e/ou tiques devem receber tratamento adequado para essas condições, tendo ou não evidência de infeção estreptocócica. E, o tratamento dos sintomas neuropsiquiátricos não deve ser protelado, enquanto se espera a confirmação de PANDAS, quer seja pela pesquisa de anticorpos ou pela monitorização do curso clínico da patologia.

As manifestações neuropsiquiátricas do subgrupo de crianças com PANDAS, respondem ao tratamento standard com terapêutica farmacológica e não-farmacológica. Os tratamentos eficazes para o transtorno obsessivo-compulsivo em crianças e adolescentes incluem os fármacos inibidores seletivos da recaptção de serotonina e, como psicoterapia, a terapia cognitivo-comportamental. ^{(31), (32)}

Assim, é recomendado como tratamento de primeira linha para os sintomas TOC em doentes com PANDAS, um inibidor seletivo da recaptação de serotonina (Sertralina 25mg e posterior titulação gradual a cada 2/4 semanas até atingir a dose terapêutica). A clomipramina (25mg por dia durante uma a duas semanas e posterior titulação até ao máximo de 200mg/dia), classificada como um antidepressivo tricíclico, também demonstrou bons resultados, e pode ser usada como segunda linha. Nos casos refratários, podem ser utilizados antipsicóticos atípicos, estabilizadores de humor, moduladores de glutamato, entre outros, mas estarão sempre associados a uma hipotética grande carga de efeitos secundários, pelo que devem ser utilizados em situações de exceção. ^{(33), (34), (35)}

Os resultados que têm sido publicados ao longo das últimas décadas relatam a importância da introdução da terapia cognitivo-comportamental no tratamento das crianças com PANDAS. Em dois estudos relevantes realizados por Storch em 2006 e posteriormente por Nadeau em 2015, verificou-se um decréscimo significativo da severidade dos sintomas TOC após a introdução desta terapêutica. No entanto, não se pode quantificar o real valor desta terapia uma vez que não é instituída de forma isolada, não existindo nos estudos realizados até à data, grupos de controle que só realizavam esta terapia, sem instituição concomitante de outras. ^{(36), (37)}

Baseado nos estudos de Murphy e Swedo em 2015 aproximadamente 70% dos pacientes com PANDAS apresentaram ou desenvolveram tiques. Estas crianças reportaram ser mais afetadas por diminuição da performance escolar, detioração da caligrafia, e alterações na capacidade de memória visuo-espacial e redução da autoestima. As crianças com PANDAS podem ter uma apresentação inicial com tiques complexos motores e vocais, em vez da habitual progressão de tiques simples para complexos. Na maioria dos casos, os tiques não necessitam de tratamento direcionado, sendo a psicoeducação do doente e familiares, a terapia ocupacional, especialmente quando existem deficits motores finos, ao nível da escrita e coordenação, e a terapia cognitivo-comportamental, as terapêuticas a serem utilizadas para otimizar as funcionalidades dos doentes. A não ser que causem dor, interfiram significativamente com a capacidade funcional, ou causem alterações psicossociais. Nestes casos, está recomendado como terapia de primeira linha, o uso de agonistas alfa-adrenérgicos como a Clonidina. Os antipsicóticos, nomeadamente os agentes neurolépticos típicos (Haloperidol) e atípicos (Risperidona), podem estar indicados no tratamento de tiques severos, devendo o seu uso ser no menor tempo possível, tal como sugerido nos estudos realizados por Weisman e Budman. ⁽³⁸⁾

3.4.3. Terapêutica imunomoduladora

As terapêuticas imunomoduladoras incluem os glucocorticoides, imunoglobulinas intravenosas e plasmaferese, e são uma alternativa para os casos mais severos de doentes que não responderam favoravelmente às terapias standard.

Num ensaio clínico controlado randomizado, realizado por Perlmutter, num grupo de vinte e nove crianças que cumpriam os critérios de PANDAS e tinham manifestações severas, a plasmaferese foi significativamente superior ao placebo. Em média, os pacientes melhoraram em 65% os sintomas severos ao fim de duas semanas de tratamento. Neste estudo foram realizados cinco processamentos de volume em dez dias, reduzindo a circulação de anticorpos em 85-95%.⁽³⁹⁾

Vários estudos subsequentes, têm demonstrado benefícios da plasmaferese e, não se menosprezando os potenciais riscos desta terapêutica, é sugerida como uma opção válida em doentes com manifestações severas de PANDAS.^{(40), (41)}

O tratamento com imunoglobulina intravenosa apesar de ter eficácia comprovada em muitas outras patologias, como por exemplo a Doença de Kawasaki e a Púrpura Trombocitopénica Idiopática, tem vários estudos contraditórios e controversos no que diz respeito à sua adequação no tratamento de crianças que cumpram os critérios de PANDAS. Apesar de existirem estudos que indicam alguma eficácia clínica na implementação desta terapêutica, estes são limitados pela amostra pequena e métodos de análise utilizados. Assim, esta deverá ser utilizada em casos de doença severa em que tenham falhado as terapêuticas já aqui supracitadas. Para além disso, mais recentemente, foi publicado um estudo controlado randomizado que falhou em mostrar benefício da terapia com imunoglobulinas em comparação com o placebo.⁽⁴²⁾

Relativamente aos glucocorticoides, estes demonstraram eficácia como tratamento adjuvante, inclusive em associação com a plasmaferese ou imunoglobulinas, na redução da severidade dos sintomas bem como no tempo de manifestação dos mesmos.⁽⁴³⁾

3.4.4. Outros tratamentos

A amigdalectomia e adenoidectomia têm sido descritas em múltiplos relatos de caso como opções terapêuticas e profiláticas, mas, nunca foram avaliadas de forma sistematizada, em ambiente controlado e número significativo. Para além disso, os estudos efetuados não demonstram evidência de melhoria clínica com estes procedimentos, pelo que o grau de recomendação é fraco.⁽⁴⁴⁾

O uso de anti-inflamatórios não esteroides, psicotrópicos, ansiolíticos e anti-histamínicos, têm sido reportados como terapêuticas auxiliares benéficas, em estudos mais abrangentes.⁽⁴⁵⁾

3.5. Prognóstico

Não existem ainda estudos de longo termo em pacientes com PANDAS. Contudo, os médicos que têm tratado estes doentes desde crianças, e que agora já são jovens adultos, têm reportado que os doentes são altamente funcionais na sua maioria, e em alguns casos não apresentam sintomatologia significativa de TOC, tiques ou outros sintomas.

No entanto, o não reconhecimento desta patologia, e a instituição de terapêutica dirigida de forma não atempada, aumenta a sintomatologia mais dominante e incapacitante, aumentando o risco de progressão das manifestações obsessivo compulsivas e tiques de forma permanente, piorando de forma inequívoca o outcome clínico, diminuindo a qualidade de vida do paciente a curto, médio e longo prazo.

Dos vários consensos revistos, salienta-se as seguintes indicações prognósticas:

- ✓ As exacerbações podem apresentar sintomatologia mais intensa e duração mais prolongada, e ser desencadeadas por outras infeções estreptocócicas;
- ✓ Assumindo, que a infeção estreptocócica é adequadamente tratada, os sintomas melhoram progressivamente em 4-6 semanas, após o início do tratamento;
- ✓ Não se recomenda, por rotina, profilaxia com antibioterapia uma vez que nos estudos prospetivos de caso-controlo verificou-se que a administração contínua de antibioterapia diminui em média 0,06% das exacerbações por ano por paciente. No entanto, existem casos específicos devidamente selecionados tendo em conta o número elevado de exacerbações, que podem beneficiar desta abordagem preventiva, melhorando o seu prognóstico;
- ✓ A implementação de terapia cognitivo-comportamental, sempre em associação com a terapêutica farmacológica dirigida, otimiza a recuperação funcional dos doentes.

4. Conclusão

A potencial ligação entre infeções comuns na infância e o desenvolvimento de distúrbios neuropsiquiátricos ao longo da vida é algo que fascina os neurocientistas desde há muitos anos. A busca de informação e conhecimento nesta área tem sido incansável, até porque a maioria destas patologias causam uma diminuição significativa da qualidade de vida dos doentes e dos seus familiares, e por isso todas as descobertas que permitam evoluir no sentido de obter respostas e com isso soluções e tratamentos cada vez mais eficazes, são recebidas sempre com enorme entusiasmo e esperança, no entanto sem nunca deixar de ser questionados os seus fundamentos.

O sucesso na gestão médica de qualquer patologia depende de um trabalho de diagnóstico cuidadoso, identificação da fisiopatologia e implementação de um tratamento apropriado com uma avaliação constante e rigorosa da resposta terapêutica. E no campo de atuação da síndrome PANDAS, todos esses passos são problemáticos. Apesar da controvérsia do tema em relação aos mecanismos propostos para explicar a etiologia e respetiva correlação com a fisiopatologia, e, não obstante ser necessário realizar investigação adicional para explicar a heterogeneidade dos casos de PANDAS, o não reconhecimento desta síndrome, e a instituição de terapêutica dirigida de forma não atempada, piora inequivocamente o outcome clínico.

A abordagem clínica de PANDAS deve ser apoiada numa prática de medicina personalizada em que a escolha terapêutica tem que ser individualizada e requerer a consideração da severidade e curso clínico da patologia, bem como a compreensão dos sintomas num contexto complexo e abrangente que resulta do cruzamento da etiologia infecciosa, inflamatória e autoimune, que estão na génese do mecanismo proposto para esta síndrome.

Após a análise de toda a informação recolhida para a elaboração deste trabalho e do estudo de diversas matérias para a melhor integração dos diversos conteúdos sobre esta temática, posso concluir que: os sintomas apresentados pelas crianças devem ser tratados o mais precocemente possível, sem esperar pelo diagnóstico de PANDAS; e mesmo confirmando-se a presença dos cinco critérios para diagnóstico, devem ser investigadas outras causas médicas, uma vez que se trata de um diagnóstico de exclusão; e por fim, o tratamento de PANDAS, atualmente, assenta em três pilares: Antibioterapia, Terapêutica neuropsiquiátrica farmacológica e não farmacológica (nomeadamente terapia cognitivo-comportamental e terapia ocupacional), e Imunomoduladores, sendo que o seu uso estará sempre dependente da severidade dos sintomas exibidos.

5. Bibliografia

- 1 - Allen AJ, Leonard HL, Swedo SE. Case study: a new infection-triggered, autoimmune subtype of pediatric OCD and Tourette's syndrome. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry* 34. 1995.
- 2 - Swedo SE. Sydenham's chorea. A model for childhood autoimmune neuropsychiatric disorders. *JAMA*. 1994;272(22):1788-91.
- 3 - Swedo SE, Leonard HL, Garvey M. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am. J. Psychiatry* 155. 1998.
- 4 - Swedo SE, Leonard HL, Rapoport JL. The pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS) subgroup: Separating fact from fiction. *Pediatrics*. 2004.
- 5 - Swedo SE, Leckman JF, Rose NR. From research subgroup to clinical syndrome: modifying the PANDAS criteria to describe PANS (pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome). *Pediatr Therapeut*. 2012;2:113.
- 6 - Wilbur C, Bitnun A, Kronenberg S. Paediatric Progress: How should it change your practice? PANDAS / PANS in childhood: Controversies and evidence. 2018.
- 7 - Shulman ST. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococci (PANDAS): update. *Curr Opin Pediatr*. 2009;21:127.
- 8 - Leckman JF, King RA, Gilbert DL. Streptococcal upper respiratory tract infections and exacerbations of tic and obsessive-compulsive symptoms: a prospective longitudinal study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011;50:108.
- 9 - Gilbert DL, Mink JW, Singer HS. A Pediatric Neurology Perspective on Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal Infection and Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome. *J Pediatr* 2018;199:243.
- 10 - 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):317-31.
- 11 - Singer HS, Walkup JT, Zimmerman A, Giuliano JD. Prevalence of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection by history in a consecutive series of community referred children evaluated for tics. *Ann Neurol* 1998;44:556.
- 12 - Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS. American Academy of Pediatrics: Group A streptococcal infections. Itasca. 2018:748.
- 13 - Pavone P, Bianchini R, Parano E. Anti-brain antibodies in PANDAS versus uncomplicated streptococcal infection. *Pediatr Neurol* 2004;30:107.
- 14 - Dale RC, Heyman I, Giovannoni G, Church AW. Incidence of anti-brain antibodies in children with obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 2005;187:314.

- 15 - Nicolson R, Swedo SE, Lenane M. An open trial of plasma exchange in childhood-onset obsessive-compulsive disorder without poststreptococcal exacerbations. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:1313.
- 16 - Giedd JN, Rapoport JL, Garvey MA, Perlmutter S, Swedo SE. MRI assessment of children with obsessive-compulsive disorder or tics associated with streptococcal infection. *Am J Psychiatry* 2000;157:281-283.
- 17 - Moretti G, Pasquini M, Mandarelli G, Tarsitani L, Biondi M. Clinical Practice and Epidemiology What every psychiatrist should know about PANDAS: a review. 2008;9:1-9.
- 18 - Murphy TK, Storch EA, Lewin AB, Edge PJ, Goodman WK. Clinical factors associated with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *J Pediatr*. 2012;160(2):314-9.
- 19 -Gilbert DL, Mink JW, Singer HS. A Pediatric Neurology Perspective on Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal Infection and Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome. *The Journal of Pediatrics*. 2018.
- 20 - Blackburn JS. Tic Disorders and PANDAS. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2018;25:25-33.
- 21 - Brimberg L, Benhar I, Mascaro-Blanco A, Alvarez K, Lotan D, Winter C, et al. Behavioral, pharmacological, and immunological abnormalities after streptococcal exposure: a novel rat model of Sydenham chorea and related neuropsychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:2076-87.
- 22 - Dale RC, Brilot F. Autoimmune basal ganglia disorders. *J Child Neurol*. 2012.
- 23 - Dean SL, Hopkins J, States U. PANDAS Specific Clinical Entity?. 2017;1-7.
- 24 -Gilbert DL, Faap MS, Mink JW, Fana F, Singer HS. A Pediatric Neurology Perspective on Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal Infection and Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome. 2018.
- 25 - Murphy TK, Brennan EM, Johnco C. A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Pilot Study of Azithromycin in Youth with Acute-Onset Obsessive-Compulsive Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017.
- 26 - Snider L.A, Lougee L, Slattery M. Antibiotic prophylaxis with azithromycin or penicillin for childhood-onset neuropsychiatric disorders. *Biol Psychiatry*. 2005;57(7):788-92.
- 27 - Murphy TK, Brennan EM, Johnco C. A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Pilot Study of Azithromycin in Youth with Acute-Onset Obsessive-Compulsive Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017.
- 28 - 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;156:356.
- 29 - Pandas Physician Network. Treatment of PANS/PANDAS. www.pandas.org/treatment-of-panspandas. Acesso no link em janeiro de 2019.
- 30 - Osterlund A, Engstrand L. An intracellular sanctuary for *Streptococcus pyogenes* in human tonsillar epithelium-studies of asymptomatic carriers and in vitro cultured biopsies. *Acta Otolaryngol* 1997;117:883.

- 31 - Pediatric OCD Treatment Study (POTS) Team. Cognitive-behavior therapy, sertraline, and their combination for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: the Pediatric OCD Treatment Study (POTS) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:1969.
- 32 - Sakolsky D, Birmaher B. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). 2012;155.
- 33 - Heleniak CM, Kaur T, Ghslib KD, Rynn MA. Tricyclic antidepressants and monoamine oxidase inhibitors for the treatment of child and adolescent psychiatric disorders. In: *Obsessive Compulsive Disorder: Current Science and Clinical Practice*. 2012;105.
- 34 - DeVeugh-Geiss J, Moroz G, Biederman J. Clomipramine hydrochloride in childhood and adolescent obsessive-compulsive disorder--a multicenter trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;31:45.
- 35 - Costa CZ, Morais RM, Zanetta DM. Comparison among clomipramine, fluoxetine, and placebo for the treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2013;23:687.
- 36 - Storch EA, Murphy TK, Geffken GR. Cognitive-behavioral therapy for PANDAS related obsessive-compulsive disorder: Findings from a preliminary waitlist controlled open trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2006;45(10):1171-1178.
- 37 - Nadeau JM, Jordan C, Selles RR. A pilot trial of cognitive-behavioral therapy augmentation of antibiotic treatment in youth with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome-related obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015;25(4):337-43.
- 38 - Thienemann M, Murphy T, Leckman J, Shaw R. *Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome*. 2017.
- 39 - Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, Hamburger S, Feldman E, Swedo SE et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet* 1999;354:1153-1158.
- 40 - Latimer ME, L'Etoile N, Seidnitz J, Swedo SE. Therapeutic plasma apheresis as a treatment for 35 severely ill children and adolescents with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015;25:70-75.
- 41 - Frankovich J, Murphy T, Dale RC. *Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome*. 2017;27(7):574-93.
- 42 - Williams KA, Swedo SE, Farmer CA. Randomized, Controlled Trial of Intravenous Immunoglobulin for Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016;55:860.
- 43 - Hesselmark E, Bejerot S. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews Treatment of PANDAS and PANS: a systematic review*. 2018;86:51-65.
- 44 - Murphy TK, Lewin AB, Parker-Athill EC. Tonsillectomies and adenoidectomies do not prevent the onset of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcus. *Pediatr Infect Dis J*. 2013.

45 - Calaprice D., Tona J., Murphy T.K.. Treatment of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric. 2017; 1-12.