

## **PANDAS: Tratar ou não tratar?**

## **PANDAS: To treat or not to treat?**

O conceito de PANDAS (acrônimo para Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infection - transtornos neuropsiquiátricos pediátricos auto-imunes associados a infecções estreptocócicas) permanece controverso quanto a sua validade, possível prevalência, mecanismos patogênicos potenciais e implicações clínicas.<sup>1-2</sup> Em face dessas inúmeras incertezas, o clínico enfrenta vários desafios práticos relacionados ao tratamento.

Revisando, os critérios propostos por Swedo et al caracterizam PANDAS como: 1) casos de TOC e/ou transtorno de tiques; 2) início pré-puberal; 3) um histórico de início repentino e grave dos sintomas e um curso episódico caracterizado por remissões e exacerbações abruptas; 4) evidência de associação temporal entre o início dos sintomas (ou de sua exacerbação) e infecção pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A (GABHS); e 5) movimentos adventícios ou desajeitados.<sup>1</sup>

É geralmente difícil aplicar esses critérios para confirmar ou não um possível diagnóstico de PANDAS em casos individuais. Em primeiro lugar, o critério de associação temporal de início de sintomas com a infecção pelo estreptococo é ambíguo. Swedo observou que a coreia de Sydenham pode ocorrer até seis meses após uma infecção pelo estreptococo, e sugeriu um período de 12 semanas entre a infecção e o início, com um limite mais estrito de 7 a 14 dias entre a infecção e a exacerbação. Ainda que o curso longitudinal da doença em muitos meses possa sugerir um diagnóstico de PANDAS, no curto prazo é impossível afirmar em qualquer caso dado se a conexão entre uma infecção estreptocócica e o início abrupto dos sintomas é causal ou meramente coincidente.<sup>1</sup> Faringite por GABHS e estados de portador são muito comuns na população pediátrica geral. Dadas as estimativas de prevalência de TOC ou transtorno de tiques infantis de pelo menos 3%, é claro que muitas crianças experimentam a co-ocorrência de infecção por GABHS e início de sintomas de tiques/TOC por pura coincidência. Além disso, da mesma forma que outros estressores, GABHS (e outras doenças febris) podem exacerbar tiques ou sintomas de TOC pré-existent de forma não específica.

Um estudo prospectivo recente do nosso grupo em Yale ilustra esse dilema.<sup>3</sup> Um grupo de 47 crianças com ST ou TOC e 19 controles saudáveis, todos com idades entre 7 e 17 anos, foi acompanhado longitudinalmente com monitoramento regular da gravidade de sintomas de TOC/tiques e cultura de estreptococos e titulação dos anticorpos. Utilizando critérios estabelecidos empiricamente para definir exacerbação simples, o índice geral de exacerbações de tiques/TOC foi de 0,56 por paciente/ano. O índice médio de nova infecção GABHS foi de 0,42 por indivíduo/ano. No entanto, as associações temporais entre exacerbação de sintomas de tiques/TOC e nova infecção por GABHS não foram mais altas do que o esperado por casualidade. Ainda que esses achados não excluam a existência de um pequeno subgrupo de PANDAS, eles sugerem que as

flutuações nos sintomas na maioria dessa amostra não selecionada não estavam relacionadas à GABHS.

A história natural é outro suposto critério para PANDAS. Swedo et al descrevem PANDAS como tendo geralmente características de início explosivo "da noite para o dia" de sintomas graves.<sup>1</sup> No entanto, Singer et al observaram que, em uma série de 80 crianças consecutivas não selecionadas com ST, os pais descreveram 53% como tendo "início explosivo abrupto ou piora dos sintomas de tiques".<sup>4</sup> Dessa forma, devido ao fato de que o início abrupto de tiques/TOC com uma cultura positiva de orofaringe possa ser acidental, a cautela de Swedo et al,<sup>1</sup> no sentido de que "uma única cultura de garganta ou alta titulação de anticorpos não é suficiente para determinar que os sintomas neuropsiquiátricos de uma criança estejam associados a infecções estreptocócicas (...) Ao contrário, a determinação de que uma criança se encaixa no perfil de PANDAS é feita por meio de avaliação prospectiva (...)."

A ausência de marcadores biológicos específicos para PANDAS complica o diagnóstico. Muitas pessoas leigas e mesmo médicos têm a impressão equivocada de que elevados títulos de anti-estreptolisina O ou anti-estreptococos DNAase B são marcadores de PANDAS. Todos esses anticorpos indicam, no entanto, que uma criança foi infectada por estreptococos e que teve uma resposta imunológica normal; não há evidência de que esses anticorpos exerçam qualquer função em PANDAS ou outra doença pós-estreptocócica auto-imune.

Confrontado com uma criança com cultura GABHS positiva e início abrupto de tiques ou TOC, o que deve o clínico fazer? A fim de minimizar o risco de febre reumática, as diretrizes de doença infecciosa prescrevem claramente um curso de 10 dias de tratamento antibiótico, tendo ou não os sintomas de TOC ou tiques. Uma decisão mais difícil sobrevém no caso de crianças com início recente de tiques ou TOC e uma cultura positiva de garganta para GABHS, mas sem histórico recente de faringite ou de elevação de anticorpos. Até 10% das crianças podem ser portadoras assintomáticas desse tipo, geralmente por muitas semanas. Embora exista um debate sobre se portadores assintomáticos de estreptococos necessitam de tratamento antibiótico, o tratamento é provavelmente recomendável se houver ocorrido um início recente ou alteração nos sintomas de TOC/tiques.

O tratamento profilático de longo prazo com antibióticos deve ser reservado somente para crianças com curso longitudinal claramente compatível com PANDAS. O risco de estimular a resistência aos antibióticos é sério, na medida em que muitas comunidades conheceram a explosiva emergência de cepas de GABHS resistentes à eritromicina nos últimos anos. Baixos níveis de adesão ao tratamento antibiótico, mesmo em crianças com faringite estreptocócica aguda, enfatizam os problemas práticos de adesão a regimes profiláticos de longo prazo. Um ensaio de segunda geração do NIMH sobre a profilaxia da azitromicina vs. placebo está sendo atualmente desenvolvido.

O aparentemente promissor ensaio do NIMH com plasmaferese (PEX) e imunoglobulina intravenosa em crianças que preenchem critérios para PANDAS levou muitos pais a buscar esses tratamentos para seus filhos. No entanto, esses tratamentos possuem seus riscos (e.g., procedimento invasivo, hipotensão no caso de PEX); além disso, a PEX não foi útil para crianças com tiques/TOC que não preenchem critérios para PANDAS. O NIMH recomenda que esses tratamentos imunomodulatórios somente devam ser feitos no contexto de protocolos de pesquisa apropriadamente revisados.

Outras intervenções imunomodulatórias existem. Algumas, tais como suplementação com ácidos graxos ômega-3 (óleo de pei-

xe), são provavelmente benignas. Outras, como anticorpos monoclonais, têm sido efetivas em outras doenças auto-imunes, mas possuem efeitos colaterais potencialmente graves.

Resumindo, o clínico prudente irá:

- 1) Obter culturas de garganta de crianças com início abrupto ou dramática exacerbação de sintomas de TOC/ tiques;
- 2) Tratar culturas GABHS-positivas;
- 3) Reservar a profilaxia antibiótica somente para aqueles casos com curso longitudinal de exacerbações abruptas ligadas a GABHS;
- 4) Reservar tratamentos imunomodulatórios somente para aqueles casos que preencham os critérios de PANDAS e não respondam a tratamentos padrão.

**Robert A King**

Medical Directory, Tourette's/OCD Clinic  
Yale Child Study Center

### Referências

1. Swedo SE, Leonard HL, Rapoport JL. The pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS) subgroup: separating fact from fiction. *Pediatrics*. 2004; 113(4):907-11.
2. Kurlan R, Kaplan EL. The pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS) etiology for tics and obsessive-compulsive symptoms: hypothesis or entity? Practical considerations for the clinician. *Pediatrics*. 2004; 113(4):883-6.
3. Luo F, Leckman JF, Katsovich L, Findley D, Grantz H, Tucker DM, et al. Prospective longitudinal study of children with tic disorders and/or obsessive-compulsive disorder: relationship of symptom exacerbations to newly acquired streptococcal infections. *Pediatrics*. 2004;113(6):e578-85.
4. Singer HS, Loiselle C. PANDAS: a commentary. *J Psychosom Res*. 2003;55(1):31-9.