

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA**

Luiz Paulo Bastos Vasconcelos

**MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS E PSIQUIÁTRICAS
NA CARDIOPATIA REUMÁTICA CRÔNICA**

**Belo Horizonte
2020**

Luiz Paulo Bastos Vasconcelos

**MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS E PSIQUIÁTRICAS
NA CARDIOPATIA REUMÁTICA CRÔNICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Antônio Lúcio Teixeira Júnior
Coorientadora: Prof.^a Maria do Carmo Pereira Nunes

**Belo Horizonte
2020**

Vasconcelos, Luiz Paulo Bastos.
V331m Manifestações neurológicas e psiquiátricas na cardiopatia reumática crônica [manuscrito]. / Luiz Paulo Bastos Vasconcelos. - Belo Horizonte: 2020.

102 f.: il.

Orientador (a): Antônio Lúcio Teixeira Júnior.

Coorientador (a): Maria do Carmo Pereira Nunes.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Cardiopatia Reumática. 2. Doenças dos Gânglios da Base. 3. Transtorno Obsessivo-Compulsivo. 4. Transtornos do Humor. 5. Enxaqueca sem Aura. 6. Dissertação Acadêmica. I. Teixeira Júnior, Antônio Lúcio. II. Nunes, Maria do Carmo Pereira. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WG 240



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E
MEDICINA TROPICAL

UFMG

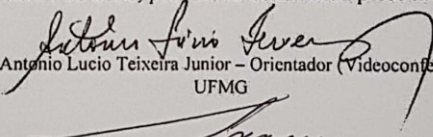
FOLHA DE APROVAÇÃO

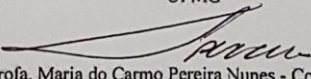
"Manifestações Neurológicas e Psiquiátricas na Cardiopatia Reumática
Crônica"

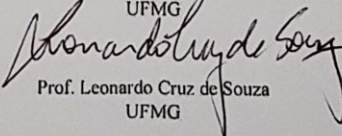
LUIZ PAULO BASTOS VASCONCELOS

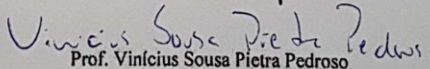
Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado, como requisito para
obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em
CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL.

Aprovada em 07 de fevereiro de 2020, pela banca constituída pelos membros:


Prof. Antonio Lucio Teixeira Junior – Orientador (Videoconferência)
UFMG


Profa. Maria do Carmo Pereira Nunes - Coorientadora
UFMG


Prof. Leonardo Cruz de Souza
UFMG


Prof. Vinicius Sousa Pietra Pedrosa
PUC Minas

Belo Horizonte, 7 de fevereiro de 2020.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

REITORA

Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

VICE REITOR

Prof. Alessandro Fernandes Moreira

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Fábio Alves da Silva Júnior

PRÓ-REITOR DE PESQUISA

Prof. Mário Fernando Montenegro Campos

FACULDADE DE MEDICINA

DIRETOR: Prof. Humberto José Alves

VICE-DIRETORA: Prof. Alamanda Kfoury Pereira

CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

COORDENADOR: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

SUBCOORDENADORA: Prof. Eli Iola Gurgel Andrade

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DA SAÚDE:

INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL

Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho (Coordenador)

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro (Subcoordenador)

Prof. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos

Prof. Vandack Alencar Nobre Junior

Profa. Denise Utsch Gonçalves

Prof. Unai Tupinambás

Grasiele de Sousa Vieira Tavares (Representante discente)

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por me dar saúde, paz, resiliência e força para vencer os desafios.

À minha querida esposa, Marcelle, pelo amor, carinho e companheirismo. Tenho certeza que edificamos nosso lar sobre a rocha! Juntos, venceremos todos os desafios!

Aos meus queridos pais, Vera e Luiz, por nunca medirem esforços para me apoiar e me ajudar a encontrar o equilíbrio e o caminho correto, mesmo nos momentos difíceis e de questionamentos.

À minha irmã, Ana Paula, pelo carinho e apoio incondicional que me deu desde sempre.

Ao meu cunhado, Adriano, pelo companheirismo e por sempre estar disponível nas decisões difíceis da vida.

À minha sobrinha e afilhada, Larissa, por sempre me alegrar e divertir desde pequena!

Aos meus avós Zinho e Mercedes, pela presença contínua em minha vida, me ensinando valores que levarei para toda a vida.

À tia Solange e ao tio Zé pelo grande apoio que me deram em ano de grandes dificuldades e desafios da minha vida.

À D. Lydia, pelo apoio e incentivo desde minha infância.

À toda minha família de Juiz de Fora, pelo companheirismo e por me fazer sentir em casa!

Aos meus orientadores, Prof. Antônio Lúcio e Profa. Dra. Maria do Carmo, verdadeiros mestres que muito me inspiram a aprender. Agradeço pela paciência e pelos valiosos ensinamentos!

RESUMO

Introdução: A cardiopatia reumática crônica (CRC) representa a manifestação mais grave de febre reumática (FR) aguda, resultante de uma resposta imune anormal à faringite estreptocócica a qual desencadeia tanto o dano valvar quanto a potenciais danos ao sistema nervoso central. O presente estudo avaliou a prevalência de transtornos neurológicos e psiquiátricos em pacientes com CRC e apresenta as características associadas à disfunção motora dos núcleos da base nessa população. **Métodos:** Realizamos avaliação clínica, neurológica e psiquiátrica estruturada de pacientes com CRC recrutados de um centro especializado em tratamento de doenças valvares. Foram aplicados questionários validados para avaliação da cognição, depressão, ansiedade e sintomas obsessivo-compulsivos. A disfunção motora dos núcleos da base (DMNB) foi definida como a presença de disfunção clínica dos circuitos motores fronto-estriatais, tendo como base a detecção de distúrbios do movimento hipercinéticos ao exame neurológico. **Resultados:** Cinquenta pacientes foram incluídos com a média de idade de $43,2 \pm 10,8$ anos, nos quais 42 pacientes (84%) foram do sexo feminino. A valva mitral foi acometida em 47 pacientes (94%) e 21 deles (42%) também tiveram acometimento da valva aórtica. A prevalência de transtornos neurológicos e psiquiátricos foi alta representado por coreia (22%), tiques crônicos (18%), sintomas obsessivo-compulsivos (48%), transtorno depressivo maior (34%), transtorno de ansiedade generalizada (54%), queixas cognitivas (66%), migrânea (52%) e crises epiléticas (18%). Os fatores independentemente associados aos sinais clínicos de DMNB foram a idade (odds ratio ajustada [OR]: 0,916, intervalo de confiança de 95% [IC]: 0,853 - 0,985; $p = 0,018$), a depressão maior (OR ajustada: 7,534, IC 95%: 1,528 - 37,148; $p = 0,013$) e o escore de sintomas obsessivo-compulsivos Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) (OR ajustado: OR: 1,101, IC 95%: 1,022 - 1,187; $p = 0,011$). A gravidade da doença cardíaca não se associou à DMNB. **Conclusões:** As manifestações neurológicas e comportamentais são frequentes em pacientes com CRC, as quais podem persistir por até 3 décadas desde a FR aguda. A idade, o transtorno depressivo maior e o escore Y-BOCS foram associados à DMNB. Estas manifestações merecem uma atenção especial de clínicos e pesquisadores que lidam com pacientes adultos com CRC.

Palavras-chave: Cardiopatia reumática crônica, disfunção motora dos núcleos da base, sintomas obsessivo-compulsivos, transtornos do humor, migrânea

ABSTRACT

Background: Rheumatic heart disease (RHD) is the most serious manifestation of rheumatic fever resulting from an abnormal immune response to a streptococcal pharyngitis, which may also affect the brain. The present study assessed the prevalence of neurological and psychiatric disorders in RHD patients and clinical features associated with basal ganglia motor dysfunction. **Methods:** We conducted structured neurologic and psychiatric assessment in randomly selected patients with RHD among those routinely referred to a tertiary center for heart valve diseases. Validated questionnaires for the evaluation of cognition, depression, anxiety, and obsessive-compulsive symptoms were applied. Basal ganglia motor dysfunction (BGMD) was defined as the presence of clinically-determined involvement of motor frontostriatal circuits based on the detection of hyperkinetic movement disorders. Echocardiography was performed to assess the pattern of valvular involvement and RHD severity. **Results:** Fifty patients with age of 43.2 ± 10.8 years, 84% female, were included. The mitral valve was affected in 47 patients (94%), and 21 of them (42%) had also aortic valve involvement. Neurological and psychiatric disorders were frequent, including chorea (22%), chronic tics (18%), obsessive-compulsive symptoms (48%), major depression (34%) and generalized anxiety disorder (54%), cognitive complaints (66%), migraine (52%) and seizures (18%). The factors associated with clinical signs of BGMD were age (adjusted odds ratio [OR]: 0.916, 95% confidence interval [CI]: 0.853 - 0.985; $p = 0.018$), major depression (adjusted OR: 7.534, 95% CI: 1.528 - 37.148; $p = 0.013$), and Yale-Brown Obsessive Compulsive (Y-BOCS) score (adjusted OR: 1.101, 95% CI: 1.022 - 1.187; $p = 0.011$). The severity of heart disease was not associated with clinically-defined BGMD. **Conclusions:** Neurological and behavioral manifestations are frequent in RHD patients, which may persist up to 3 decades after acute rheumatic fever. Age, major depression and Y-BOCS score were independently associated with BGMD. These manifestations deserve a close attention of clinicians and researchers dealing with adults patients with RHD.

Key-words: Rheumatic heart disease, basal ganglia motor dysfunction, obsessive-compulsive symptoms, mood disorders, migraine

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Relação entre febre reumática, cardiopatia reumática crônica e manifestações neurológicas e psiquiátrica	25
Figura 2 – Modelo clássico do circuito dos núcleos da base	26
Figura 3 – Demonstração dos circuitos em paralelo nos núcleos da base	27
Figura 4 – Algoritmo de tratamento proposto para Coreia de Sydenham	40

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Conceitos principais	16
Quadro 2 – Circuitos córtico-basais-tálamo-corticais.....	29
Quadro 3 – Opções de terapia antibiótica	33
Quadro 4 – Principais opções de tratamento sintomático	36
Quadro 5 – Opções de tratamento imunomodulatório	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABGA	Anticorpos Anti-núcleos da Base
ACTH	Corticotrofina
AVE	Acidente Vascular Encefálico
CBTC	Vias Córtico-Basais-Tálamo-Corticais
CR	Cardite Reumática
CRC	Cardiopatia Reumática Crônica
CS	Coreia de Sydenham
DAEs	Drogas Antiepilépticas
DMNB	Disfunção Motora dos Núcleos da Base
DSM-5	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª Edição
D1R	Receptor de Dopamina 1
D2R	Receptor de Dopamina 2
EBGA	Estreptococo Beta-hemolítico do Grupo A
FA	Fibrilação Atrial
FAB	Bateria de Avaliação Frontal
FR	Febre Reumática
GPe	Globo Pálido Externo
GPi	Globo Pálido Interno
HADS	Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão
ICHD-3	Classificação Internacional das Cefaleias, 3ª Edição
ILAE	Liga Internacional Contra a Epilepsia
IVIG	Imunoglobulina Venosa
MCS	Resumo do Componente Mental

MMSE	Mini Exame do Estado Mental
NMDAR	Receptor do N-Metil D-Aspartato
PCS	Resumo do Componente Físico
SF-12v2	12-item Short-Form Health Survey
SNc	Substância Negra <i>pars compacta</i>
SNr	Substância Negra <i>pars reticulata</i>
ST	Síndrome de Gilles de La Tourette
STN	Núcleo subtalâmico
TDAH	Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade
TOC	Transtorno Obsessivo-Compulsivo
SOC	Sintomas Obsessivo-Compulsivos
VMAT2	Transportador Vesicular de Monoamina do Tipo 2
WHF	World Heart Federation
Y-BOCS	Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	15
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	15
2.1 Cardiopatia reumática crônica.....	16
2.1.1 Apresentação clínica.....	16
2.1.2 Epidemiologia.....	18
2.2 Manifestações neurológicas e psiquiátricas na febre reumática e cardiopatia reumática crônica.....	19
2.2.1 Coreia de Sydenham.....	19
2.2.2 Manifestações psiquiátricas.....	22
2.2.3 Manifestações neurológicas.....	22
2.2.4 Manifestações neurológicas e psiquiátricas em pacientes adultos com febre reumática e cardiopatia reumática crônica.....	24
2.3 Fisiopatologia.....	25
2.3.1 Fisiopatologia da disfunção dos núcleos da base.....	25
2.3.2 Fisiopatologia das manifestações neurológicas e psiquiátricas na febre reumática e cardiopatia reumática crônica.....	29
2.4 Tratamento.....	31
2.4.1 Tratamento da Coreia de Sydenham.....	32
2.4.1.1 Antibioticoterapia para prevenção de Febre Reumática.....	32
2.4.1.2 Tratamento sintomático da Coreia de Sydenham.....	33
2.4.1.3 Tratamento imunomodulatório da Coreia de Sydenham.....	37
2.4.1.4 Estratégias de tratamento para Coreia de Sydenham.....	38
3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO.....	40
4 OBJETIVOS.....	41
4.1 Objetivo geral.....	41
4.2 Objetivos específicos.....	41
5 MÉTODOS.....	41
5.1 Desenho do estudo.....	41
5.2 Seleção da amostra.....	41
5.2.1 Critérios de inclusão.....	42
5.2.2 Critérios de exclusão.....	42
5.3 Detalhamento do estudo.....	42
5.3.1 Definição dos parâmetros neurológicos e psiquiátricos.....	43
5.3.2 Escalas de avaliação utilizadas.....	44
5.3.3 Pesquisa e normatização bibliográfica.....	45
5.3.4 Aspectos éticos.....	46

5.3.5 Análise estatística	46
6 RESULTADOS (ARTIGO)	47
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	67
REFERÊNCIAS	67
APÊNDICES	78
Apêndice A – Termo de consentimento livre e esclarecido	78
Apêndice B – Protocolos de avaliação	82
Apêndice C – Parecer ético	91
ANEXOS	95
Anexo A – Mini Exame do Estado Mental (MMSE)	95
Anexo B – Bateria de Avaliação Frontal (FAB)	96
Anexo C – Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS)	98
Anexo D – Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS)	100

1 INTRODUÇÃO

A cardiopatia reumática crônica (CRC) é uma doença valvar cardíaca causada por episódios graves e recorrentes de febre reumática (FR) aguda. A FR aguda resulta de uma resposta autoimune à infecção causada pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A (EBGA) em pacientes geneticamente suscetíveis^{1; 2}. A CRC é a manifestação clínica mais grave da FR, uma vez que pode desencadear insuficiência cardíaca, fibrilação atrial e acidente vascular encefálico (AVE) em muitos pacientes³. Embora exista um declínio global na mortalidade relacionada à CRC, a doença continua sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade cardiovascular entre crianças e adultos jovens em países de baixa renda e representa uma importante causa de morte evitável e de incapacidade funcional^{4; 5; 6}.

A coreia de Sydenham (CS) é a principal manifestação neurológica da FR e geralmente ocorre em associação com manifestações cardíacas e articulares da doença. Até 70% dos pacientes com CS podem apresentar cardite concomitantemente. Assim como a CRC, a CS também é uma doença autoimune supostamente resultante da disfunção dos núcleos da base, desencadeada por anticorpos reativos produzidos durante a faringite pelo EBGA⁷. As manifestações clínicas da CS geralmente começam quatro a oito semanas após a infecção pelo EBGA e incluem coreia e outros sintomas motores e comportamentais⁸. Os sintomas obsessivo-compulsivos (SOC) e os sintomas de ansiedade e depressão estão entre as manifestações psiquiátricas mais comuns⁹. A migrânea, a manifestação de tiques, o comprometimento cognitivo e o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) também já foram relatados na CS, principalmente em crianças e adultos jovens^{1; 9; 10; 11; 12; 13; 14}.

Embora na CRC haja envolvimento prioritário do tecido valvar, a inflamação crônica e as respostas imunes exacerbadas também podem afetar outros órgãos, incluindo o sistema nervoso central. De fato, há evidências de que pacientes com FR e CRC podem apresentar sintomas neurológicos e comportamentais persistentes^{15; 16; 17}. Pacientes com FR, incluindo aqueles com CRC, podem manifestar sintomas neurológicos e comportamentais mesmo sem coreia e, portanto, sem o diagnóstico formal de CS^{15; 16; 17; 18; 19}. No entanto, dados robustos a respeito da prevalência e do impacto de distúrbios neurológicos e psiquiátricos na funcionalidade e na qualidade de vida de pacientes adultos com CRC são escassos. Este estudo almeja elucidar estes aspectos em uma amostra de pacientes adultos com CRC.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Cardiopatia reumática crônica

2.1.1 Apresentação clínica

A CRC é uma doença valvar inflamatória crônica causada por episódios graves e recorrentes de FR aguda. Cerca de 50% dos pacientes com FR aguda irão apresentar acometimento cardíaco agudo, envolvendo principalmente o endocárdio valvar. Este processo, conhecido como cardite reumática (CR), ocorre precocemente, geralmente dentro de 3 semanas da exposição ao EBGA²⁰. Geralmente se manifesta com valvulite, detectada pela presença de regurgitação mitral ou, com menor frequência, de regurgitação aórtica². Embora o surto inicial possa resultar em dano valvar grave, geralmente a CRC é insidiosa, decorrente de episódios recorrentes de FR. Após valvulites recorrentes, a valva torna-se espessa, fibrosa e geralmente calcificada, levando a padrões anormais de fluxo sanguíneo transvalvar, o que perpetua ainda mais a lesão valvar. As lesões valvares características da fase crônica são as estenoses valvares. De modo geral, há um longo intervalo entre um episódio de CR e o início dos sintomas causados pelas lesões valvares, podendo chegar a 10 a 20 anos^{4; 21}. As definições de FR aguda, CR e CRC são detalhas no **quadro 1**.

Quadro 1 – Conceitos principais

Doença	Definição
Febre Reumática Aguda	Doença pós-infecciosa causada por uma resposta autoimune exacerbada à infecção pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A. Trata-se de um quadro sistêmico que pode acometer coração, articulações, pele, tecido subcutâneo e cérebro. O diagnóstico da febre reumática aguda é baseado nos Critérios Revisados de Jones e a doença pode se repetir com novos surtos infecciosos.
Cardite Reumática	Inflamação ativa dos tecidos cardíacos, principalmente das valvas mitral e/ou aórtica, causadas pela febre reumática aguda. A cardite reumática pode evoluir com a lesão valvar crônica, que permanece após o episódio inflamatório agudo ter se resolvido.
Cardiopatia reumática crônica	Lesão valvar cicatricial, progressiva, que persiste após o processo inflamatório agudo da cardite reumática, resultando na insuficiência das valvas mitral e/ou aórtica, ou na estenose valvar em uma fase mais tardia. O caráter progressivo desta morbidade se deve aos insultos inflamatórios recorrentes que podem ocorrer a longo

	prazo, intensificando o dano valvar. As principais complicações da cardiopatia reumática incluem insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral isquêmico, endocardite infecciosa e fibrilação atrial.
--	--

Referências: Carapetis J.R. et al²., Leal M.T.B.C. et al⁴.

Os pacientes podem ser diagnosticados com CRC após um único episódio conhecido de FR aguda. Entretanto, a doença é frequentemente diagnosticada em pacientes que eram previamente assintomáticos ou que não se lembram de sintomas ou episódios agudos de FR aguda. A maioria dos pacientes apresentam sintomas entre 20-50 anos de idade, mais comumente dispneia²². Mulheres em idade fértil têm uma maior prevalência de CRC do que homens. A predominância feminina ainda não está completamente esclarecida, mas alguns fatores como o tempo de exposição ao EBGa durante a criação dos filhos e características hormonais e imunológicas podem estar associadas²³.

A estenose mitral é a manifestação mais frequente da CRC. Ela geralmente se caracteriza por fusão comissural, espessamento, calcificação e perda da mobilidade das cúspides da valva mitral. A regurgitação aórtica, quando presente, é mais frequentemente associada a algum grau de acometimento mitral, porém pode manifestar-se isoladamente e com significativa gravidade. A insuficiência tricúspide é frequentemente funcional, causada principalmente pela estenose mitral associada com hipertensão pulmonar e consequente dilatação do ventrículo direito. Regurgitação isolada das valvas pulmonar ou tricúspide não são características clássicas da CRC.²¹

O diagnóstico de CR na FR aguda é clínico, baseado nos sintomas de insuficiência cardíaca e pela ausculta cardíaca no contexto de outros sintomas sistêmicos da doença. Porém, uma vez que a CR pode ser assintomática durante o episódio de FR, tornou-se necessário incluir a CR subclínica, detectada por meio do ecocardiograma, como critério maior dos critérios de revisados de Jones²⁴. O diagnóstico de CRC pode ser suspeitado em pacientes com achados sugestivos de insuficiência cardíaca e valvopatia no exame clínico, porém o diagnóstico definitivo deve ser baseado nos critérios ecocardiográficos publicados pela World Heart Federation (WHF)²⁵. Tratam-se dos primeiros critérios padronizados para o diagnóstico ecocardiográfico de CRC, desenvolvidos para facilitar sua detecção precoce em indivíduos com ou sem história de FR.

A CRC é a mais grave consequência da FR e pode levar a graves complicações clínicas, tais como a fibrilação atrial (FA), o AVE, a insuficiência cardíaca aguda e a endocardite

infeciosa². Com o intuito de avaliar a incidência destes eventos, o estudo REMEDY³ recrutou 3343 crianças e adultos com CRC de centros de referência terciário, acompanhados durante um período maior que 24 meses. Os desfechos mais frequentes foram a insuficiência cardíaca (38 por 1.000 pacientes-ano), seguido pelo AVE ou ataque isquêmico transitório (8,5 por 1.000 pacientes-ano) e pela endocardite infecciosa (3,7 por 1.000 pacientes-ano).

2.1.2 Epidemiologia

A CRC representa a principal causa de mortalidade e incapacidade cardiovascular em crianças e adultos jovens de países de baixa a média renda. Apesar do reconhecido declínio global em sua incidência e taxa de mortalidade, a CRC permanece como uma doença endêmica em países de baixa e média renda e em comunidades menos favorecidas, tais como populações indígenas da Austrália e da Nova Zelândia⁴.

O estudo da distribuição global da CRC e das características da população em regiões endêmicas é fundamental para o planejamento de medidas de prevenção e tratamento da doença. Estudos epidemiológicos mais recentes, incluindo o rastreamento da CRC através da ecocardiografia, tem evidenciado a importância do diagnóstico precoce da CRC subclínica e latente nas populações endêmicas. Os achados têm reacendido o interesse na doença e estimulado desde pesquisas envolvendo os potenciais determinantes e fisiopatologia da CRC até pesquisas clínicas, voltadas a determinar o prognóstico e o impacto de longo prazo da doença na funcionalidade e qualidade de vida de pacientes adultos com CRC^{26; 27}.

Estima-se que 33,4 milhões de pessoas são portadoras de CRC em todo o mundo, porém com uma distribuição bastante heterogênea. De fato, a prevalência estimada em países não endêmicos é de 3,4 casos por 100.000 habitantes em contraste a uma prevalência de 444 casos por 100.000 habitantes em países endêmicos⁵. Esta discrepância provavelmente está relacionada à presença de conglomerados urbanos, más condições de higiene e dificuldades de acesso a serviços de saúde em países de baixa renda, promovendo uma maior exposição e proliferação do EBGA²⁸. As regiões com maior prevalência de CRC no globo são a África subsaariana, o sul da Ásia e a Oceania⁵.

Os dados de mortalidade global de CRC na população geral são pouco conhecidos devido à subnotificação e erros de notificação em países de baixa renda. No entanto, o *Global Burden of Disease* estimou a ocorrência de 285.500 mortes por CRC em 2017, confirmando uma tendência de queda da mortalidade no período entre 2007-2017⁶. Segundo o *Global Burden*

of Disease 2015, as maiores taxas de mortalidade ocorreram nas regiões de maior prevalência da doença e, diferente dos países de média e alta renda, não houve um significativo declínio das taxas de mortalidade entre 1990 e 2015⁵.

Quanto aos dados epidemiológicos nacionais, de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o Brasil tem 10 milhões de casos de faringoamigdalite por EBGA a cada ano, levando a aproximadamente 30.000 casos de FR aguda, dos quais aproximadamente 15.000 poderiam evoluir com acometimento cardíaco²⁰. Apesar de indícios de redução de incidência e mortalidade por CRC no Brasil, sua prevalência (1 a 7 casos/1000) permanece alta em comparação com os países de alta renda (0,1-0,4 casos/1000 crianças em idade escolar)²⁶.

Apesar de se ter observado uma redução global da prevalência e mortalidade por CRC nos últimos 25 anos, os dados encontrados revelam que esta doença ainda representa um alto impacto na população jovem das regiões mais pobres do mundo⁵. De modo geral, o maior impacto socioeconômico da doença predomina nas regiões de maior prevalência da doença. A África subsaariana, o sul da Ásia e algumas regiões da Oceania estão entre as regiões com as maiores taxas de anos de vida perdidos por morbimortalidade associada a CRC em todo o mundo⁵.

2.2 Manifestações neurológicas e psiquiátricas na febre reumática e cardiopatia reumática crônica

2.2.1 Coreia de Sydenham

A CS é a principal manifestação neurológica da FR e critério maior da doença, definido pelos critérios revisados de Jones²⁴. A doença caracteriza-se pela presença de movimentos involuntários coreicos e por sintomas cognitivos e comportamentais¹. Classicamente, a CS é considerada uma doença auto-limitada, porém há relato de persistência dos sintomas motores além de 2 anos de acompanhamento²⁹. Assim como a CRC, a CS também é uma doença autoimune, supostamente resultante da disfunção dos núcleos da base, desencadeada pela ligação de anticorpos auto reativos produzidos durante a faringite pelo EBGA⁷.

A CS é uma manifestação tardia da FR e seus sintomas geralmente iniciam-se cerca de quatro a oito semanas após a exposição ao EBGA⁸. O pico de incidência da doença ocorre entre 8 e 9 anos de idade e, assim como a CRC, predomina em pacientes do sexo feminino³⁰. A CS pode ser a única manifestação da FR, porém geralmente ocorre em associação com as manifestações cardíacas e articulares da doença. De fato, na FR aguda, a CR pode estar presente

em até 70% dos pacientes com CS¹. Apesar da reconhecida co-ocorrência, existem dados conflitantes sobre a associação da CS com a gravidade da CR e com o desenvolvimento de CRC. Embora a CR tenha sido um marcador de coreia persistente em um estudo brasileiro²⁹, Walker et al. (2007) relataram que pacientes com CR eram menos propensos a apresentar coreia e houve uma associação negativa entre sua gravidade e manifestação de coreia³¹. Na mesma linha, um estudo conduzido na Turquia não conseguiu estabelecer uma relação entre a CS e o surgimento de CRC, uma vez que dentre 12 pacientes com CS exibindo apenas coreia, após seguimento por mais de 5 anos, nenhum caso de CRC foi observado³².

A CS manifesta-se principalmente com movimentos involuntários hipercinéticos, aleatórios e contínuos, podendo acometer face, tronco e membros. A coreia geralmente é generalizada, porém hemicoreia pode afetar até 20% dos pacientes. Os pacientes apresentam impersistência motora, caracterizado pela dificuldade de manter a protrusão da língua ou a fixação do olhar. A hipotonia é frequentemente encontrada, podendo ser grave o suficiente para deixar os pacientes restritos ao leito, uma condição conhecida como *chorea paralytica*. Dentre as manifestações motoras, podemos ainda citar a disartria, as vocalizações e alterações das sacadas oculares³³. As vocalizações são consequência das contrações do sistema fonatório pela coreia e podem ser facilmente confundidas com tiques vocais simples³⁴. Dependendo da gravidade, os sintomas motores da coreia podem levar a grande incapacidade, como dificuldades de escrita, da capacidade de se vestir e até mesmo de marcha.

As manifestações comportamentais são frequentes na CS e têm sido motivo de grande interesse na literatura, dado seu potencial impacto na funcionalidade e qualidade de vida dos pacientes¹. Adicionalmente, os transtornos comportamentais na CS representam um bom modelo para o estudo do papel da disfunção imune em doenças psiquiátricas³⁵. O estudo pioneiro de Swedo et al. (1989) demonstrou uma maior prevalência de SOC, ansiedade e sintomas depressivos entre pacientes com CS comparados à pacientes com FR sem coreia³⁶. Desde então, outros estudos têm confirmado estes achados, notadamente entre crianças e adolescentes. Como exemplo, Asbahr et al. (2005) relataram uma alta prevalência de SOC em uma coorte de 73 pacientes com CS, nos quais os pensamentos de agressividade e contaminação foram as obsessões mais frequentes, enquanto as compulsões por limpeza e verificação foram as mais observadas³⁷. Maia et al. (2005) também observaram uma maior frequência de SOC em pacientes com CS em comparação com pacientes diagnosticados com FR e controles saudáveis¹². Em um estudo mais recente, Moreira et al. (2014) relataram que entre 50 pacientes com CS consecutivamente avaliados, os transtornos psiquiátricos mais frequentes foram a depressão maior (14%), o transtorno de ansiedade generalizada (16%), a fobia social (24%) e o

transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) (24%)³⁸. Os autores também relataram uma maior prevalência de depressão maior no grupo de pacientes com CS persistente.

O comprometimento de algumas funções cognitivas também já foi descrito na CS, assim como ocorre em outros transtornos dos núcleos da base como a doença de Parkinson e a doença de Huntington¹¹. O TDAH, o comprometimento das funções executivas e da fluência verbal estão entre as limitações cognitivo-comportamentais já descritas na CS. Como exemplo, um estudo brasileiro demonstrou que o TDAH é mais prevalente em adolescentes com CS quando comparado a pacientes com FR e controles, podendo chegar a cerca de 30% dos pacientes¹². Outros estudos evidenciaram que os pacientes adultos com CS frequentemente apresentam comprometimento das funções executivas. Por exemplo, Cavalcanti et al. (2010) mostraram que pacientes que apresentaram CS na infância tiveram pior desempenho na atenção, na velocidade de processamento de informações, nas funções executivas e nos testes de memória de trabalho, em comparação com aqueles que tiveram FR sem coreia e naqueles pacientes do grupo controle³⁹. O estudo de Beato et al. (2010) confirmou os achados de disfunção executiva em pacientes adultos com CS e pontuou que tanto pacientes com CS persistente quanto aqueles com remissão da CS apresentavam comprometimento das funções executivas, sem uma diferença significativa entre os grupos¹¹. De modo interessante, os pacientes com CS também apresentaram redução da fluência verbal fonêmica e semântica e comprometimento da compreensão verbal^{13; 14}.

O comprometimento das funções executivas, atenção e linguagem associado à coreia, sugere que a atuação dos auto-anticorpos leva à disfunção dos núcleos da base e interfere na modulação do circuito fronto-estriatal. De acordo com Harsanyi et al. (2015), a gravidade dos sintomas motores correlacionaram-se inversamente com a fluência verbal fonêmica, o que sugere um possível efeito dose-dependente do insulto autoimune nos núcleos da base, onde o comprometimento do comportamento e disfunção cognitiva ocorreriam em processos leves, enquanto as características motoras se manifestariam em casos mais graves¹³.

O tique, assim como a coreia, é um transtorno do movimento hipercinético que se manifesta em decorrência de insulto aos núcleos da base e consequente disfunção dos circuitos fronto-estriatais⁴⁰. No caso da FR, os anticorpos produzidos contra o EBGA fazem reação cruzada com epítomos dos núcleos da base, levando tanto à manifestação de CS quanto dos tiques. De acordo com Mercadante et al. (2000) até 70% dos pacientes com CS podem apresentar também tiques. No entanto, cabe salientar que a prevalência de tiques na CS pode ser superestimada, dado que vocalizações presentes em pacientes com CS podem simular tiques vocais simples⁸.

Uma maior prevalência de migrânea foi relatada em escolares com CS¹⁰. A frequência de migrânea em pacientes com CS foi de 21,8%, bem superior à prevalência estimada de migrânea na faixa etária pediátrica (3,2 a 10,6%)¹⁰.

Há poucos relatos confiáveis da associação entre convulsões e CS. Ch'ien et al. (1978), por exemplo, relataram dois pacientes com CS que apresentaram crises epiléticas focais disceptivas com automatismos (anteriormente descritas como crises parciais complexas) entre 28 pacientes com CS pesquisados⁴¹. Os autores também relataram que 60% da amostra apresentava anormalidades eletroencefalográficas inespecíficas.

2.2.2 Manifestações psiquiátricas

Curiosamente, os pacientes com FR podem manifestar sintomas psiquiátricos mesmo quando a CS está ausente. Em um estudo transversal que investigou pacientes consecutivamente atendidos em um centro de referência, ambos os grupos de pacientes com FR sem coreia (n = 20) e CS (n = 22) apresentaram frequência semelhante de SOC¹⁹. Alvarenga et al. (2009) analisaram 678 pacientes ambulatoriais de uma clínica psiquiátrica em busca de transtornos do espectro obsessivo-compulsivo, incluindo o TOC, transtornos de tique, tricotilomania e transtorno dismórfico corporal. Entre os 13 pacientes com história prévia de FR, os distúrbios do espectro obsessivo-compulsivo foram mais prevalentes quando comparados aos pacientes sem FR⁴². Hounie et al. (2004) realizaram um estudo com 59 pacientes com FR e um grupo de controle com 39 pacientes ortopédicos. Os pacientes com FR, independentemente do histórico de CS, apresentaram um risco aumentado de manifestar transtornos do espectro obsessivo-compulsivo comparado ao grupo controle. Os autores propuseram que a presença desses sintomas em pacientes com FR inativa poderia representar dano persistente dos núcleos da base durante a fase aguda fase da doença¹⁷.

2.2.3 Manifestações neurológicas

Assim como ocorre em pacientes com CS, o comprometimento cognitivo e a manifestação de tiques também têm sido descritas em pacientes com FR sem CS. Dentre estas manifestações, a prevalência de tiques e a evidência de comprometimento da fluência verbal fonêmica são as manifestações melhor documentadas^{13; 19}.

Os tiques são caracterizados por vocalizações ou movimentos estereotipados repentinos, rápidos, recorrentes e não-rítmicos que podem mimetizar alguns aspectos do comportamento normal⁴³. Eles geralmente se iniciam na infância, entre 3 e 8 anos de idade e o pico dos sintomas ocorrem entre os 7 e 12 anos de idade. Há uma marcante predominância masculina, acometendo até quatro vezes mais meninos do que meninas. A partir da adolescência, os sintomas tendem a diminuir, porém podem persistir até a idade adulta⁴³. Segundo o DSM-5, os transtornos de tique são considerados crônicos quando os sintomas persistem por mais de 1 ano. Ambos os tiques motores e vocais podem ser subdivididos em simples e complexos. Os tiques motores simples mais frequentes são o piscar dos olhos, as contrações da face simulando caretas, o alongamento e contrações do pescoço, o encolhimento dos ombros, as contrações abdominais e os chutes. Os tiques vocais simples mais relatados são as vocalizações semelhantes a grunhidos e os hábitos de fungar, limpar a garganta, tossir, bufar e cantarolar. Os tiques motores complexos, por sua vez, são caracterizados pela ação de vários grupamentos musculares e assemelham-se a ações intencionais, como a produção involuntária de gestos obscenos (copropraxia), imitação dos movimentos de outras pessoas (ecopraxia) e repetição de movimentos próprios (palipraxia). Da mesma maneira, tiques vocais complexos podem conter palavras, algumas contendo sentido semântico conhecido, como palavrões involuntários (coprolalia), repetição das palavras dos outros (ecolalia) e repetição das próprias palavras (palilalia)⁴⁴. Os tiques podem ser totalmente involuntários, porém muitos pacientes referem experiências subjetivas premonitórias, tais como sensações somáticas gerais e urgência premonitória. Os tiques podem suprimidos por esforço voluntário, a supressão leva a um elevado e crescente desconforto emocional, que somente cessa quando os tiques são realizados⁴³. Quando o paciente apresenta pelo menos 2 tiques motores e um tique vocal crônicos, o paciente é diagnosticado com a Síndrome de Gilles de la Tourette (ST)⁴⁵.

Os tiques frequentemente se associam a outros sintomas psiquiátricos, como o TOC e o TDAH⁴⁴. Os tiques podem ocorrer tanto como manifestação integrante de outras doenças como a CS e a FR¹⁹, quanto como uma entidade nosológica primária, cujos critérios são discriminados no DSM-5 como transtornos de tique⁴⁵. De acordo com os dados epidemiológicos atuais, a prevalência de tiques é relatada em 14 a 20% dos pacientes com FR sem coreia^{17; 19}.

Dentre as manifestações cognitivas, Harsanyi et al. (2015) observaram que pacientes com FR tiveram um pior desempenho na fluência verbal fonêmica comparado ao grupo controle, evidenciando um possível comprometimento autoimune dos núcleos da base. Diferente de pacientes com CS, não há evidências sugerindo um significativo comprometimento da atenção e de funções executivas em pacientes com FR. No entanto, apesar

de não atingir nível de significância adequado, Cavalcanti et al. (2004) demonstraram uma tendência de maior gravidade de sintomas hiperatividade em pacientes com FR e CS quando comparados a grupo controle³⁹.

Até o presente momento somente um estudo demonstrou uma maior prevalência de migrânea em crianças escolares com FR sem coreia. Neste estudo, a prevalência de migrânea foi de 18,5%, uma taxa maior que a prevalência esperada para esta faixa etária, de 3,2 a 10,6%¹⁰.

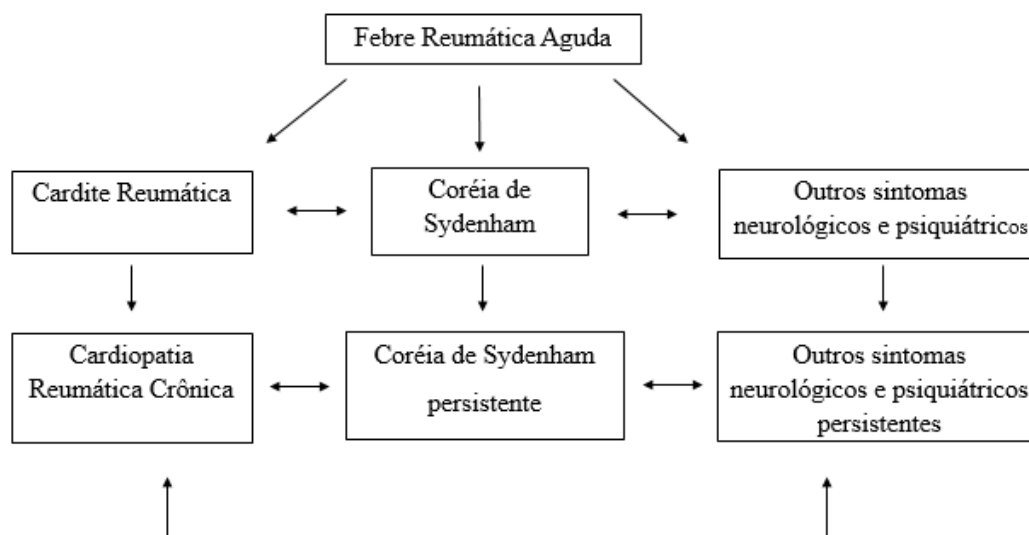
2.2.4 Manifestações neurológicas e psiquiátricas em pacientes adultos com febre reumática e cardiopatia reumática crônica

A maioria dos estudos disponíveis focaram na investigação de aspectos neurológicos e comportamentais da FR aguda ou se dedicaram a verificar a prevalência de sintomas persistentes em adolescentes e adultos jovens com CS ^{11; 15; 16; 39; 42}. Por exemplo, apesar de relatos de CS persistente mesmo após mais de 2 anos de acompanhamento²⁹, pouco se sabe da prevalência em adultos com FR.

Com relação aos sintomas psiquiátricos, Asbahr et al. (2004) não encontraram diferença na prevalência de SOC entre pacientes adultos com FR e pacientes do grupo controle com diabetes mellitus tipo I¹⁵, porém os SOC foram relatados como significativamente mais prevalentes nos pacientes adultos com FR e CRC (52,9%) do que nos pacientes do grupo controle com doenças cardíacas não reumáticas (28,3%)¹⁶. Nesta mesma linha, De Alvarenga et al. (2009) referiram uma maior prevalência de SOC em 13 pacientes adultos com FR quando comparados aos demais 665 pacientes sem FR atendidos em uma clínica privada de psiquiatria⁴².

Particularmente entre pacientes adultos com diagnóstico prévio de FR, Cavalcanti et al. (2010) mostraram que pacientes que apresentaram coreia na infância tiveram desempenho mais fraco nos testes de avaliação da atenção e de funções executivas em comparação com aqueles que tiveram FR sem coreia e pacientes com controle pareado³⁹. Confirmando estes achados, Beato et al. (2010) relataram que tanto o grupo de pacientes adultos com CS em remissão quanto o grupo de pacientes com CS persistente apresentaram disfunção executiva, sem diferença significativa entre esses dois grupos ¹¹. A **figura 1** resume a relação entre CR, CRC, CS e as demais manifestações neurológicas e psiquiátricas da FR.

Figura 1 - Relação entre Febre Reumática Aguda, Cardiopatia Reumática Crônica e manifestações neurológicas e psiquiátricas



2.3 Fisiopatologia

2.3.1 Fisiopatologia da disfunção dos núcleos da base

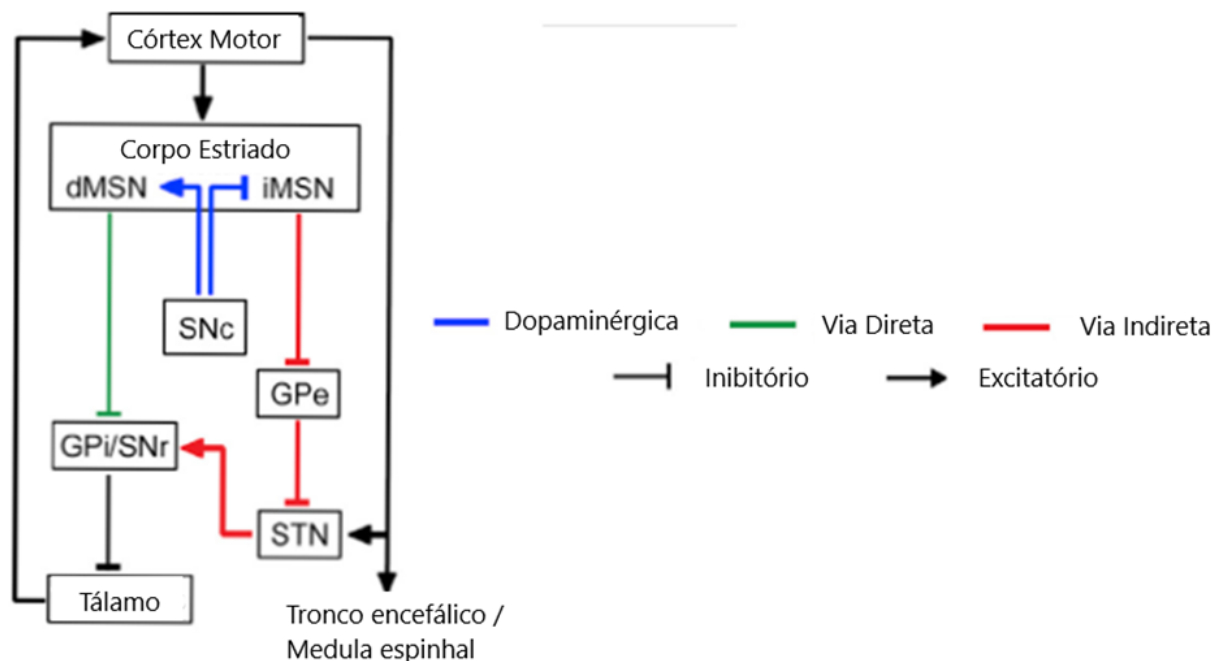
Os distúrbios do movimento são classicamente reconhecidos pelo prejuízo do controle motor, predominantemente resultantes da disfunção dos núcleos da base. No entanto este conceito tem tido ampliado, em grande parte, devido ao crescente reconhecimento de sintomas cognitivos, psiquiátricos, autonômicos e outros sintomas não motores associados ao distúrbio motor nos pacientes com lesão dos núcleos da base⁴⁶.

De fato, os núcleos da base têm um papel fundamental na integração tanto de vias sensorio-motoras quanto de vias córtico-basais-tálamo-corticais (CBTC) envolvidas em funções cognitivas, tais como linguagem, atenção, memória, funções executivas e outros domínios não-motores⁴⁷. Portanto, qualquer processo patológico que acometa os núcleos da base pode levar a uma combinação de distúrbios do movimento, alterações autonômicas e comprometimento de funções cognitivas e sintomas psiquiátricos. A CS e a ST são exemplos de disfunção dos núcleos da base, levando a distúrbios de movimento hiperkinético, sintomas psiquiátricos e comprometimento cognitivo^{1; 44}.

Os núcleos da base fazem parte de uma complexa rede de circuitos envolvendo diversas regiões corticais e núcleos subcorticais, além de manter conexões com outras estruturas encefálicas, como núcleos do tronco encefálico (**Figura 2**)⁴⁷. O corpo estriado é o núcleo de

entrada dos núcleos da base e recebe projeções excitatórias (glutamatérgicas) de praticamente todas as áreas corticais. O corpo estriado pode ser subdividido em uma parte ventral (núcleo accumbens), o estriado dorsomedial ou caudado e o estriado dorsolateral ou putâmen. O putâmen recebe projeções sensório-motoras e talâmicas, enquanto o núcleo accumbens e o caudado recebem informações de áreas cognitivas e límbicas, incluindo as do córtex frontal, córtex pré-frontal, ínsula e áreas temporais. O núcleo subtalâmico (STN) é uma segunda entrada para os núcleos da base e também recebe projeções topográficas da maioria das áreas corticais. Há uma organização topográfica das projeções das vias CBTC, com uma evidente segregação funcional, onde as vias sensório-motoras correm em paralelo com as vias límbicas e associativas (**Figura 3**). Apesar da segregação funcional, há evidências de uma sobreposição entre os circuitos paralelos durante processamento das informações⁴⁸. Por exemplo, o estudo de Hanakawa et al. (2017) demonstrou que pacientes com alteração na velocidade de processamento de cálculos (relacionado a funções executivas) ativaram tanto circuitos envolvendo áreas corticais de processamento da linguagem, quanto a área motora suplementar e área pré-motora, geralmente envolvidas na integração motora dos núcleos da base⁴⁹.

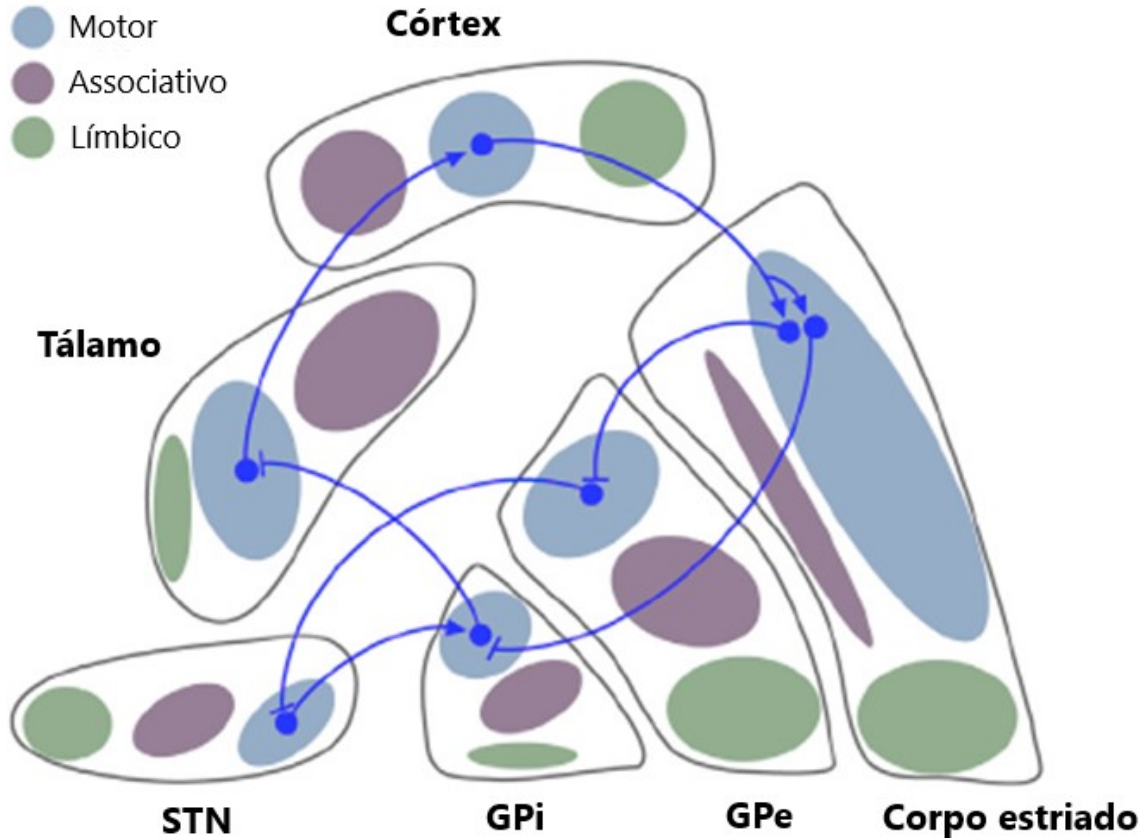
Figura 2 - Modelo clássico do circuito dos núcleos da base



Legenda: O modelo clássico simplifica as conexões dos núcleos da base, destacando o papel da dopamina na atividade da via direta e indireta e a saída motora. Na condição habitual a via dopaminérgica (azul) do SNc para o corpo estriado ativa a via direta (verde) e inibe a via indireta (vermelho). Esse efeito inibe a GPi, liberando inibição no tálamo, levando à maior excitabilidade do córtex e promovendo o movimento. **SNc**: substância negra pars compacta; **SNr**: substância negra pars reticulata; **dMSN**: neurônios espinhosos médios da via direta; **iMSN**: neurônios espinhosos médios da via indireta; **STN**: núcleo subtalâmico; **GPi**: globo pálido interno; **GPe**: globo pálido externo.

Fonte: Adaptado de McGregor M.M. & Nelson A.B.⁴⁸

Figura 3 – Demonstração dos circuitos em paralelo nos núcleos da base



Legenda:

As informações límbicas (verdes), associativas (roxas) e sensório-motoras (azuis) provenientes das aferências corticais excitatórias (setas) são distribuídos paralelamente às regiões do corpo estriado. A separação anatômica desses canais é preservada em todas as conexões dos núcleos dos gânglios da base. **STN**: núcleo subtalâmico; **GPi**: globo pálido interno; **GPe**: globo pálido externo.

Fonte: McGregor M.M. & Nelson A.B.⁴⁸

Os circuitos sensório-motores são caracterizados por segmentos consecutivos com projeções inibitórias (gabaérgicas) ou excitatórias (glutamatérgicas) entre núcleos, modulando assim, em última instância, a atividade cortical. Resumidamente, o impulso glutamatérgico cortical exerce controle sobre neurônios eferentes do corpo estriado (neurônios espinhosos médios), que se projetam para os núcleos de saída dos gânglios da base através de duas vias (via direta ou indireta). A via direta é uma projeção gabaérgica monossináptica, enquanto a via indireta é uma projeção gabaérgica multissináptica. No corpo estriado, essas duas vias são divididas em duas populações de neurônios espinhosos médios, expressando tipos diferentes de receptores dopaminérgicos. Os neurônios espinhosos médios da via direta expressam receptores

dopaminérgicos D1, cuja ativação pela dopamina promove um efeito facilitador, levando à um aumento da ativação cortical. Por outro lado, os neurônios espinhosos da via indireta expressam receptores dopaminérgicos D2, cuja ativação pela dopamina promovem um efeito inibitório, diminuindo a excitabilidade cortical. Os núcleos de saída dos núcleos da base consistem no globo pálido interno (GPi) e na substância negra pars reticulata (SNr). O GPi recebe as principais aferências do estriado. Além disso, a via hiperdireta contorna o corpo estriado, transmitindo impulsos excitatórios diretamente do córtex para o GPi, através do STN⁴⁷. A **Figura 2** detalha a anatomia e o funcionamento dos núcleos da base.

Este modelo anatômico-funcional enfatiza a importância do equilíbrio de atividade entre as vias direta, indireta e hiperdireta no processamento dos núcleos da base⁴⁷. No parkinsonismo, por exemplo, a lesão da via nigroestriatal dopaminérgica gera um desequilíbrio em favor da via indireta, levando à diminuição da inibição e aumento da atividade de disparo neuronal nas vias de saída dos núcleos da base⁴⁸. Secundariamente, esse desequilíbrio leva a uma inibição do tálamo e do córtex. Por este modelo, a excitação ou inibição do tálamo são responsáveis pela ativação ou inibição do movimento, respectivamente. Portanto, a inibição talâmica produz sintomas acinéticos do parkinsonismo, enquanto sua ativação, levaria aos movimentos hiperkinéticos, como a coreia e tiques.

Mega e Cummings (2014) descreveram cinco circuitos anatômicos paralelos ligando regiões frontais aos núcleos da base, baseados neste modelo⁵⁰. Cada circuito foi nomeado de acordo com seu local de origem cortical e suas descrições incluíam detalhes anatômicos, sua modulação neuroquímica e sua função clínica. O **Quadro 2** resume as principais características destes circuitos CBTC.

Embora os modelos tradicionais dos núcleos da base tenham mostrado seu valor ao longo do tempo, os detalhes anatômicos ganharam uma complexidade nas últimas décadas. Na verdade, deve-se reconhecer que a estrutura e a modulação dos núcleos da base são mais complexas do que as descritas nos modelos mencionados⁴⁷. Do ponto de vista neurofisiológico, os modelos lineares que estudam os padrões de disparo neuronal e atividade oscilatória dos núcleos da base para entender a fisiopatologia das lesões destas vias não mostram consistência em todos os estudos e novos modelos não lineares têm sido propostos⁴⁷.

Quadro 2 – Circuitos córtico-basais-tálamo-corticais

Identificação do Circuito	Motor	Oculomotor	Pré-frontal Dorsolateral	Orbito-frontal Lateral	Cingular Anterior
<i>Área Cortical de Origem</i>	Área motora suplementar	Campos visuais frontais	Áreas de Brodmann 9,10	Áreas de Brodmann 10,11	Córtex Cingulado Anterior
<i>Funções Principais</i>	Controle motor, seleção dos planos motores	Controle oculomotor	Função executiva, linguagem, aprendizado, memória, modulação de dor	Personalidade, cognição social, empatia	Motivação, decisão, monitorização da atenção dividida
<i>Transtornos Associados</i>	Doença de Parkinson, Coreia de Huntington, distonia, Síndrome de Tourette, tremor essencial	Sacadas anormais, oftalmoparesia, nistagmo, anormalidade da mirada	Disfunção executiva, redução da fluência verbal, pobre organização de estratégia, dificuldades de aprendizado, depressão, ansiedade, psicose	Desinibição, irritabilidade, labilidade, euforia, indiferença, impulsividade, sintomas obsessivo-compulsivos	Apatia, mutismo acinético, embotamento, indiferença à dor, pobreza de fala espontânea, desatenção, instabilidade emocional, sintomas obsessivo-compulsivos, déficit de atenção e hiperatividade

Fonte: Adaptado de Andres D.S. & Darbin O.⁴⁷

2.3.2 Fisiopatologia das manifestações neurológicas e psiquiátricas na febre reumática e cardiopatia reumática crônica

Até o presente momento nenhum estudo foi conduzido especificamente para avaliar a fisiopatologia das manifestações neurológicas e psiquiátricas da FR e CRC. No entanto, os pacientes com FR provavelmente compartilham do mesmo mecanismo autoimune de acometimento dos núcleos da base já descrito para a CS¹². O achado de anticorpos anti-núcleos da base (ABGA) descrito por Church et al. (2003) em pacientes com FR, sustenta esta hipótese⁵¹. Neste estudo, o ABGA estava presente em 13% dos pacientes com FR sem coreia enquanto prevaleceu em 100% dos pacientes com CS aguda, 63% dos pacientes com CS persistente e em nenhum dos indivíduos do grupo controle.

Do ponto de vista neuro-imunológico, a CS é reconhecida como doença autoimune mediada por auto-anticorpos. Vários estudos mostraram que anticorpos produzidos contra antígenos da parede celular do EBGA têm reação cruzada com antígenos dos núcleos da base, levando à disfunção neuronal^{52; 53; 54; 55; 56; 57; 58; 59}. O estudo pioneiro de Kirvan et al. (2003) observou que anticorpos de pacientes com CS mostraram especificidade tanto para o lisogangliosídeo da membrana celular dos núcleos da base de mamíferos quanto para a N-acetil- β -D-glicosamina, o epítipo dominante do carboidrato encontrado na parede celular bacteriana do EBGA⁵⁴. Estudos subsequentes descreveram que anticorpos anti-EBGA também reagiram contra outros epítipos dos núcleos da base, como a β -tubulina, o receptor de dopamina D1 (D1R) e o receptor de dopamina D2 (D2R) levando à disfunção neuronal e, conseqüentemente, às manifestações da CS^{52; 53; 55; 57}. Brilot et al. (2011) relataram que anticorpos séricos de pacientes com CS foram capazes de se ligar a proteínas específicas da superfície neuronal em células de cultura exibindo fenótipo dopaminérgico⁵⁹. Ben-Pazi et al. (2013) observaram que auto-anticorpos anti-D1R e anti-D2R foram significativamente mais prevalentes em pacientes com CS em comparação aos pacientes controle, e que uma alta relação anti-D2R / anti-D1R foi associada a sintomas neurológicos e psiquiátricos⁵⁸. Logo, um desequilíbrio no sistema de sinalização dopaminérgica intracelular poderia estar envolvido no desenvolvimento dos sintomas de CS.

Em um modelo animal, Brimberg et al. (2012) detectaram ambos os anticorpos anti-D1R e anti-D2R e sua deposição no corpo estriado, tálamo e córtex frontal de ratos após exposição ao EBGA, consistente com a fisiopatologia proposta para a CS⁵⁵. Em concordância com o papel do anticorpo na patogênese da doença, Lotan et al. (2014) observaram que a infusão repetida de anticorpos purificados de ratos expostos ao EBGA no corpo estriado de ratos virgens da infecção, foi capaz de induzir sintomas comportamentais e motores que simulam aqueles observados nos ratos expostos ao EBGA⁵⁶. Este estudo também evidenciou reatividade de anticorpos contra D1R e D2R bem como contra receptores de serotonina 5HT-2A e 5HT-2C.

Ao realizar ensaios de citometria de fluxo baseado em células de rim embrionário humano 293 (HEK293) expressando antígenos dopaminérgicos extracelulares e NMDAR, Dale et al. (2012) mostraram que anticorpos anti-D2R, mas não outros anticorpos, foram associados a sintomas clínicos em pacientes com CS⁵². Cox et al. (2013) também demonstraram que os anticorpos anti-D2R foram capazes de modular as vias dopaminérgicas através da ativação dos núcleos da base^{57; 60}.

Conforme discriminado no **Quadro 2**, o circuito motor é responsável pelo controle motor e seleção de planos motores e sua disfunção pode levar a transtornos do movimento como, tremores, parkinsonismo, coreia e tiques. As outras vias CBTC, por sua vez, estão envolvidas nas funções cognitivas, comportamentais e modulação da dor. O circuito pré-frontal dorsolateral, por exemplo, modula as funções executivas, o planejamento de ações, o aprendizado, a memória de trabalho, as habilidades verbais e a dor^{47; 60}. O circuito cingular anterior parece ser importante na motivação, no processamento da atenção dividida e na tomada de decisões. Portanto, apesar de não haver evidência bem estabelecida, é possível postular que as manifestações motoras da CS (coreias e tiques) e as manifestações cognitivas/comportamentais da CS provavelmente são decorrentes da disfunção dos circuitos motor e dos demais circuitos CBTC, respectivamente. Como já relatado na literatura, os pacientes com FR sem coreia, podem manifestar dificuldades cognitivas e manifestações comportamentais semelhantes à CS¹⁹. Logo, estes pacientes poderiam, em teoria, apresentar disfunção prioritária dos circuitos pré-frontal dorsolateral e cingular anterior, poupando o circuito motor. Esta suposição reforça a hipótese de um possível efeito dose-dependente do insulto autoimune aos núcleos da base, onde o comprometimento do comportamento e disfunção cognitiva ocorreriam em processos leves, enquanto as características motoras se manifestariam em casos mais graves¹³.

2.4 Tratamento

Até o momento, não existem estudos disponíveis com o objetivo específico de analisar a eficácia do tratamento sintomático de distúrbios cognitivos e comportamentais na CS e na FR¹. Logo, uma abordagem clínica racional seria orientar o tratamento farmacológico e a implementação de intervenções cognitivo-comportamentais no TDAH, TOC e outras manifestações psiquiátricas baseadas em diretrizes específicas^{61; 62; 63}. Da mesma maneira o

tratamento da migrânea^{64; 65; 66; 67} e da epilepsia⁶⁸ deve ser guiado por diretrizes atuais bem estabelecidas.

Ainda que amplamente empírica¹, a base científica para o tratamento da CS é a única disponível dentre as manifestações neurológicas e psiquiátricas da FR.

2.4.1 Tratamento da Coreia de Sydenham

A base científica do tratamento da CS é constituída por relatos de casos, séries de casos, pequenos estudos comparativos e apenas um estudo randomizado controlado por placebo¹. A relativa baixa prevalência de CS, a heterogeneidade das manifestações clínicas e o conceito de que a CS geralmente é autolimitada, são fatores que limitaram o desenvolvimento de estudos randomizados bem desenhados⁶⁹. Apesar destas limitações, podemos reconhecer três estratégias para o tratamento da CS: a antibioticoterapia para tratamento da faringite aguda por EBGA e prevenção de reinfecção, o uso de drogas sintomáticas para controlar os sintomas motores e comportamentais da CS e a prescrição de terapias imunomodulatórias¹. Além das estratégias farmacológicas, os pacientes com CS podem se beneficiar de medidas de reabilitação, incluindo a terapia ocupacional e a terapia cognitivo-comportamental⁷⁰.

2.4.1.1 Antibioticoterapia para prevenção de Febre Reumática

Embora a CS represente uma manifestação tardia da faringite por EBGA, é necessária a prescrição de dose única de penicilina G benzatina 1,2 milhões de unidades via intramuscular (IM) ou de penicilina VK 500mg via oral (VO) duas vezes por dia, durante 10 dias para o tratamento inicial da doença^{69; 71; 72}. Como muitas faringites estreptocócicas são assintomáticas, não é possível excluir a infecção ativa, com resposta autoimune sustentada, levando à exacerbação de sintomas de CS e outras complicações de FR. Além disso, há uma evidência robusta que embasa a antibioticoterapia para prevenir a FR aguda⁷¹.

A principal preocupação a respeito da reinfecção pelo EBGA é o desenvolvimento de CR ou o agravamento dos danos às válvulas cardíacas nos pacientes com CRC. Logo, a prescrição de antibióticos para profilaxia secundária é recomendada, com dados mostrando um nítido declínio na recorrência de FR^{2; 4}. Em relação à CS, os episódios recorrentes de coreia podem ocorrer mesmo na ausência de infecção estreptocócica ou atividade de FR⁷³. Contudo, Gurkas et al. (2016) relataram que a baixa adesão à profilaxia com antibiótico está associada

com o aumento da recorrência de CS⁷⁴.

O regime antibiótico preferido para a prevenção de ataques recorrentes de FR é a penicilina G benzatina 1,2 milhões de unidades, aplicado IM, a cada 3 ou 4 semanas (**Quadro 3**). A duração apropriada da profilaxia com antibióticos ainda é motivo de debate e depende do tempo decorrido desde a último episódio de FR aguda, da idade do paciente, da presença de CR e da gravidade da CRC⁴. Por exemplo, os pacientes sem cardiopatia devem usar regime profilático por 5 anos ou até os 21 anos, o que durar mais. Para aqueles com CR, mas sem doença valvular, a profilaxia deve continuar por 10 anos ou até os 21 anos, o que durar mais. Pacientes com CR e doença cardíaca residual devem receber antibiótico profilático por 10 anos ou até os 40 anos, podendo ser indicado profilaxia por toda a vida^{23; 75}. Pacientes alérgicos à penicilina devem receber macrolídeos orais, como a eritromicina 250 mg duas vezes por dia. O **Quadro 3** detalha os antibióticos recomendados para a profilaxia secundária por FR. A profilaxia deve ser iniciada assim que for diagnosticada a FR ou a CR.

Quadro 3 - Opções de terapia antibiótica

	Antibiótico	Dosagem
Terapia antibiótica aguda	Penicilina G benzatina	1,2 milhões de unidades IM ^a
	Penicilina VK	500mg VO ^b 2 vezes ao dia por 10 dias
	Eritromicina*	500mg VO ^b 2 vezes ao dia por 10 dias
Terapia antibiótica profilática	Penicilina G benzatina	1,2 milhões de unidades IM ^a a cada 21 dias (alto risco) ou a cada 28 dias (baixo risco)
	Penicilina VK	250mg VO ^b 2 vezes ao dia
	Eritromicina*	250mg VO ^b 2 vezes ao dia

^a aplicação intramuscular, ^b administração via oral, * recomendado para pacientes alérgicos à penicilina

Fonte: Adaptado de Vasconcelos L.P.B.¹

2.4.1.2 Tratamento sintomático da Coreia de Sydenham

Alguns pacientes com CS podem apresentar sintomas motores graves o suficiente para causar impacto funcional, afetando fala, marcha, habilidades manuais e o autocuidado. Nesses casos, é razoável a prescrição de medicamentos anti-coreicos.

A coreia aguda parece emergir da hiperatividade dos núcleos da base⁷. A ativação dopaminérgica excessiva e/ou a reduzida ativação das vias inibitórias dos núcleos da base

podem explicar as manifestações clínicas e constituem a fundamentação para o uso de neurolépticos e drogas antiepiléticas (DAEs) para o controle de coreia⁶⁹. Os neurolépticos e os anticonvulsivantes são opções terapêuticas "offlabel" para a CS, sem eficácia estabelecida por estudos randomizados. Alguns estudos comparativos não controlados com DAEs e neurolépticos descreveram uma resolução relativamente rápida dos sintomas coreicos associado com a melhora da funcionalidade^{69; 72; 76}.

Os neurolépticos são antagonistas dopaminérgicos, geralmente indicados para o tratamento da esquizofrenia, do transtorno bipolar e de tiques na ST. Como essas drogas bloqueiam a atividade dopaminérgica nos núcleos da base, eles podem controlar a coreia. Uma revisão sistemática demonstrou que o haloperidol, a pimozida e a clorpromazina são eficazes no controle da coreia na CS⁶⁹. O haloperidol e a pimozida foram os neurolépticos de primeira geração mais comumente prescritos, segundo estudos para tratamento sintomático de CS. Em uma pequena coorte observacional com CS, aqueles que utilizaram haloperidol tiveram uma resolução mais rápida dos sintomas e menor taxa de refratariedade da coreia em comparação a pacientes que estavam sob a prescrição de pimozida, porém apresentaram maior frequência de efeitos colaterais⁷⁷.

Os efeitos colaterais mais frequentemente observados com o uso dos neurolépticos são o parkinsonismo, a distonia, a sedação e as queixas cognitivas⁶⁹. Como pacientes com CS apresentam alto risco de parkinsonismo, é necessário cautela ao prescrever neurolépticos⁷⁸. Os neurolépticos de segunda e terceira geração têm menor probabilidade de causar parkinsonismo e outros efeitos colaterais motores, porém há pouca informação sobre sua segurança no contexto da CS. A olanzapina, por exemplo já se mostrou eficaz em pacientes com CS aguda, sem relato de reações adversas significativas⁶⁹. Da mesma forma, já se observou bons resultados da risperidona no controle dos sintomas motores da CS aguda, sem evidência de eventos adversos¹. É importante ressaltar, no entanto, que o uso da risperidona também tem sido associado a um risco aumentado de parkinsonismo, especialmente em doses mais altas⁷⁹.

As DAEs podem controlar a coreia ao inibir a hiperfunção dos núcleos da base⁶⁹. Assim como os neurolépticos, apenas pequenos estudos descritivos estão disponíveis, mostrando eficácia semelhante comparável aos neurolépticos, porém com menos efeitos colaterais⁸⁰. O ácido valpróico e a carbamazepina são os DAEs mais comumente prescritos^{80; 81; 82; 83}. Ambas as drogas são eficazes, levando à melhora clínica, aumento da taxa de remissão e redução da taxa de recorrência dos sintomas motores. Em um pequeno estudo comparativo, estas drogas tiveram eficácia semelhante, sem efeitos colaterais significativos⁸¹. As reações adversas graves são raramente descritas com essas medicações, porém a carbamazepina pode se associar com

prurido e erupção cutânea⁸⁴. Dentre outros DAEs, há apenas um relato de caso mostrando boa resposta com levetiracetam⁸⁵.

A tetrabenazina e a deutetabenazina são medicações anti-coreicas potentes, atualmente reconhecidas como opções de primeira linha para o tratamento sintomático da doença de Huntington^{79; 86}. Elas promovem os efeitos antidopaminérgicos através da inibição da captação da dopamina pela ligação reversível ao transportador vesicular de monoamina tipo 2 (VMAT2), nos terminais nervosos pré-sinápticos. Há relatos na literatura sugerindo a eficácia dos inibidores da VMAT2 também na CS^{33; 69}. No entanto, não existem estudos controlados que corroborem sua prescrição como estratégia de primeira linha na CS. Uma vantagem notável desses medicamentos é que eles não causam discinesia tardia como pode ocorrer sob o uso de neurolépticos^{78; 79}. Por outro lado, estas medicações têm um alto custo e podem causar ou agravar sintomas depressivos e pensamentos suicidas. Portanto, os inibidores da VMAT2, quando forem prescritos, demandam uma atenta monitorização. A valbenazina é um potente inibidor seletivo da VMAT2 e representa uma nova opção para o tratamento de distúrbios de movimento hiperkinéticos⁷⁹. Embora haja um benefício potencial no controle da coreia, não existem estudos controlados nem relatos de caso que tenham descrito o perfil de eficácia e segurança da valbenazina na CS.

A amantadina e o riluzol são drogas anti-glutamatérgicas, menos frequentemente prescritas para coreias. Embora exista alguma evidência de sua eficácia sintomática na doença de Huntington, não há estudos nem experiência relatada com essas drogas na CS⁷⁹. Há relatos de uso de clonazepam na CS, com algum benefício no controle motor, especialmente quando a coreia é associada com ansiedade⁷⁹.

Dado que o risco de parkinsonismo, comprometimento cognitivo e sedação são preocupações frequentes no uso de neurolépticos, muitos autores sugerem as DAEs como primeira opção^{69; 80}. Apesar do relato de eficácia semelhante entre neurolépticos e DAEs, na prática clínica os neurolépticos parecem ser um tratamento sintomático mais efetivo¹. Portanto, deve-se prescrever os DAEs em casos mais leves enquanto os neurolépticos devem ser priorizados em casos de CS com grave sintomatologia motora.

O **Quadro 4** elenca as principais medicações sintomáticas indicadas para a CS.

Quadro 4 - Principais opções de tratamento sintomático

Drogas	Dosagens	Desfechos	Possíveis efeitos colaterais
Haloperidol	0,25-15 mg/dia	Tempo para resposta: 2-14 dias Tempo para remissão: 43 dias	Distonia, parkinsonismo, sonolência, prolongamento do intervalo QT e aumento do risco cardiovascular com o uso prolongado
Pimozida	2 mg, 2 vezes/dia	Tempo para resposta: 2-29 dias Tempo para remissão: 14 – 110 dias	Sintomas extrapiramidais, sonolência, dor de cabeça, boca seca, dormência
Risperidona	1-3 mg/dia	Tempo para resposta: 30 dias	Parkinsonismo, tremor, dor de cabeça, sonolência, aumento do apetite, incontinência urinária
Olanzapina	5-10 mg/dia	Tempo para remissão: 14-21 dias	Sintomas extrapiramidais, tonturas, boca seca, dislipidemia
Ácido Valpróico	15-40 mg/kg/dia	Tempo para resposta: 0,5 – 30 dias Tempo para remissão: 5-175 dias	Toxicidade hepática, problemas hematológicos, alopecia
Carbamazepina	4-20 mg/kg/dia	Tempo para resposta: 2-14 dias Tempo para remissão: 14-140 dias	Erupção pruriginosa, sonolência, desequilíbrio eletrolítico
Levetiracetam	20-60mg/Kg/dia*	Tempo para remissão: alguns dias (cerca 1 semana)	Risco de piora comportamental e agitação
Tetrabenazina	12.5–100 mg/dia	Tempo para resposta e tempo para remissão: não descritos	Depressão, parkinsonismo, acatisia, hipotensão ortostática, náusea, vômito e diarréia
Deutetrabenazina	6–48 mg/dia	Tempo para resposta e tempo para remissão: não descritos	Hipotensão ortostática, náusea, vômito e diarréia

*Relato de caso de prescrição de levetiracetam na CS evidenciando boa resposta com 25-30mg/kg/dia

Fonte: Adaptado de Vasconcelos L.P.B.¹

2.4.1.3 Tratamento imunomodulatório da Coreia de Sydenham

A imunomodulação representa uma opção racional para controlar os sintomas e promover a prevenção de recorrências e/ou persistência de sintomas neurológicos e psiquiátricos na CS.

Os corticosteroides são os medicamentos imunomoduladores mais estudados na CS⁶⁹. Além da prednisona oral, o deflazacorte oral, a metilprednisolona intravenosa (IV) e o ACTH IV já foram estudados na CS^{87; 88; 89; 90; 91; 92; 93}. Uma revisão sistemática da literatura relatou que a terapia com corticosteroides foi bem-sucedida em 76 dos 77 pacientes tratados⁶⁹. Os principais benefícios relatados com o tratamento com corticosteroides foram a redução do tempo necessário para a melhora clínica e uma resolução mais rápida dos sintomas⁷².

De acordo com as evidências disponíveis, os corticosteroides orais podem ser usados tanto como terapia isolada na CS moderada a grave quanto como terapia de manutenção após corticosteroides IV em casos mais graves^{87; 88; 89; 90; 91; 92; 93}. O ganho de peso e o "rosto em lua cheia" foram os efeitos colaterais mais comuns em pacientes em uso de prednisona oral^{88; 91; 93}. Há relatos de síndrome de Cushing durante o tratamento com metilprednisolona IV seguido de manutenção com prednisona oral⁸⁷.

A imunoglobulina humana intravenosa (IVIG) e a plasmaférese são as outras terapias imunomodulatórias já testadas em pacientes com CS. Como a fisiopatologia da CS envolve a ativação imune dos núcleos da base por auto-anticorpos, o uso racional da IVIG e da plasmaférese se relaciona à capacidade destas terapias de suprimir a ação destes anticorpos auto-reativos. A IVIG, por exemplo, é capaz de inativar estes anticorpos reativos por uma ação anti-anticorpo, enquanto a plasmaférese poderia limpar esses anticorpos da circulação sanguínea pela troca plasmática⁹⁴. Ambas as terapias são eficazes no controle dos sintomas, mas não há evidência suficiente quanto à capacidade de redução de recorrência de CS com estes tratamentos imunomodulatórios. No entanto, há alguma evidência quanto à maior capacidade de atenuação dos sintomas cognitivos e psiquiátricos da CS com o uso de IVIG, quando comparado ao tratamento sintomático convencional⁹⁵. A dose total de 2 mg / kg de IVIG pode ser aplicada em dose única ou ser dividida em dois ou cinco dias consecutivos^{93; 96; 97; 98; 99}. Somente um pequeno estudo não controlado comparou a eficácia da IVIG, plasmaférese e prednisona oral. Embora o grupo IVIG tenha mostrado uma tendência de melhora mais rápida da coreia, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos⁹³. Todos os pacientes que receberam IVIG ou plasmaférese apresentaram pelo menos uma melhora parcial dos sintomas^{69; 99}. O **Quadro 5** descreve as estratégias imunomodulatórias disponíveis para CS.

Quadro 5 - Opções de tratamento imunomodulatório

Drogas	Posologia Descrita	Efeitos Colaterais Relatados
Prednisona	1) 1-2mg/kg/dia via oral, com redução gradual da dose (terapia isolada) 2) 1mg/kg/dia via oral com redução gradual da dose (terapia de manutenção após pulsoterapia com metilprednisolona IV)	Ganho de peso, face em lua cheia
Deflazacorte	1) 0,9mg/kg/dia via oral com redução gradual da dose (terapia isolada) 2) 0,9mg/kg/dia via oral por 3 meses, com posterior redução gradual da dose (terapia de manutenção após pulsoterapia com metilprednisolona IV)	Nenhuma
Metilprednisolona	1) 25mg/Kg/dia por 5 dias em crianças 2) 1g/dia por 5 dias em adultos	Síndrome de Cushing*
Corticotrofina (ACTH)	1) 30-40 u/dia por 3-9 dias	Nenhuma
Imunoglobulina intravenosa (IVIG)	1) 2mg/Kg em dose única 2) 1mg/Kg/dia por 2 dias 3) 400mg/kg/dia por 5 dias	Nenhuma
Plasmaférese	1) troca plasmática por 5 dias	Nenhuma

*Ambos os casos com síndrome de Cushing descritos usaram a combinação de metilprednisolona IV e prednisona oral de manutenção

Fonte: Adaptado de Vasconcelos L.P.B.¹

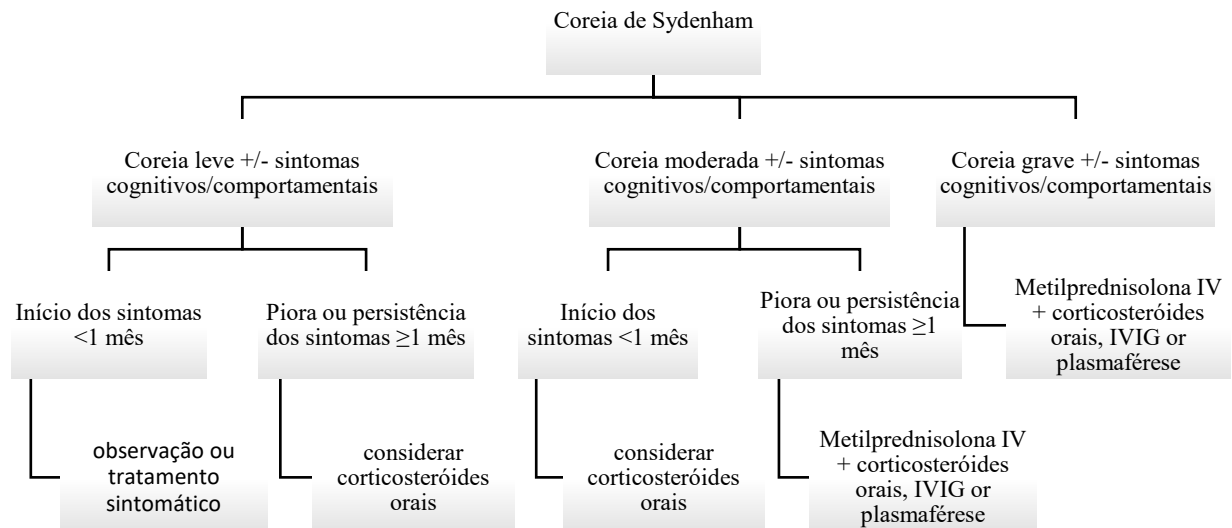
2.4.1.4 Estratégias de tratamento para Coreia de Sydenham

A CS é classicamente considerada uma condição benigna e autolimitada. Porém, a experiência clínica e a crescente evidência da literatura demonstraram que uma significativa parcela dos pacientes com CS pode manifestar coreia persistente e sintomas cognitivos e comportamentais crônicos, com potencial prejuízo funcional e da qualidade de vida desde a infância até a idade adulta^{11; 29; 39}. Aliado a este fato, com o melhor entendimento da fisiopatologia da CS, as indicações da terapia imunomodulatória na CS deveriam ser revistas, dado que uma intervenção imune precoce poderia prevenir sequelas futuras¹. No entanto, a falta de estudos randomizados bem desenhados para avaliar a eficácia e a análise dos desfechos do tratamento imunomodulatório (corticosteroides, IVIG e plasmaférese), não permite conclusões consistentes. Por outro lado, extrapolando os dados conhecidos de outros distúrbios de movimento imunomediados, como a encefalite anti-NMDAR e a encefalite dos núcleos da base, a ocorrência de episódios agudos graves, a persistência de doença ativa e o elevado número de recidivas, influencia a capacidade do encéfalo de "sobreviver" ao insulto inflamatório, levando a danos irreversíveis^{94; 98}. Como documentado para estas doenças, a intervenção precoce com terapia imunomodulatória poderia minimizar a duração da doença, impedir recidivas e promover a recuperação total em muitos casos de CS¹.

Baseado nestas constatações, recomenda-se a prescrição de tratamento sintomático para os pacientes com CS cujos sintomas motores e comportamentais estejam causando algum impacto na funcionalidade social ou ocupacional. Os DAEs são preferidos como primeira opção, mas os neurolépticos são indicados se os sintomas se tornarem persistentes ou se levarem a algum prejuízo funcional grave.

Os corticosteroides orais como a prednisona deveriam ser usados precocemente, principalmente quando os pacientes apresentarem sintomas motores significativos. Além da rápida melhora e resolução dos sintomas motores, os sintomas psiquiátricos e cognitivos também podem melhorar rapidamente nestes pacientes após a intervenção imunomodulatória oral. A metilprednisolona IV, a IVIG e a plasmaférese devem ser reservadas para pacientes com sintomas motores graves, como aqueles com coreia parálitica. Pacientes com grave sintomatologia comportamental e cognitiva também poderiam se beneficiar das terapias imunomodulatórias intravenosas. Em relação à intervenção imunomodulatória intravenosa, os custos da terapia pode ser um fator limitante, notadamente países de baixa renda. Entre as opções de tratamento IV, a metilprednisolona geralmente é a mais barata e acessível. Uma vez que a metilprednisolona IV seja o tratamento escolhido, os corticosteroides orais devem ser mantidos como terapia de manutenção posteriormente^{87; 88; 90; 92}. A **Figura 4** resume estas as recomendações de tratamento¹.

Figura 4 – Algoritmo de tratamento proposto para Coreia de Sydenham



Fonte: Vasconcelos L.P.B.¹

3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

A CRC continua sendo uma das principais causas de doença cardiovascular adquirida em crianças e adultos jovens de países de baixa renda, sendo uma importante causa de morte evitável e incapacidade funcional. Apesar do crescente interesse no estudo das complicações de longo prazo da CRC e da FR nos últimos anos, pouco tem sido descrito a respeito das manifestações neurológicas e psiquiátricas nestes pacientes. De fato, os estudos disponíveis focaram nos aspectos neurológicos e comportamentais relacionados ao episódio de FR aguda ou avaliaram sintomas persistentes de curto prazo, em adolescentes e adultos jovens com CS.

Verificar a prevalência e o impacto funcional a longo prazo das manifestações neurológicas e comportamentais em adultos com FR e CRC poderia otimizar o protocolo de tratamento e trazer benefícios à qualidade de vida destes pacientes. Os achados de estudos observacionais a respeito da persistência de manifestações neurológicas e psiquiátricas na CRC também poderá criar a perspectiva de novos estudos com o objetivo de verificar quais seriam os

mecanismos imunológicos e neurobiológicos envolvidos na persistência destas manifestações na CR.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Avaliar a prevalência de coreia, tiques e demais manifestações neurológicas e psiquiátricas em pacientes adultos com CRC.

4.2 Objetivos específicos

- a) Identificar variáveis clínicas, ecocardiográficas, neurológicas e psiquiátricas associadas com a disfunção motora dos núcleos da base, representada pela presença de coreia e/ou tiques.
- b) Verificar o impacto das manifestações neurológicas e psiquiátricas na qualidade de vida de pacientes adultos com CRC.

5 MÉTODOS

5.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo observacional transversal que incluiu pacientes aleatoriamente recrutados por pesquisador cego à clínica do paciente, dentre aqueles rotineiramente encaminhados para tratamento da CRC em centro de atendimento terciário do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). A avaliação clínica dos pacientes foi realizada no Ambulatório Bias Fortes (anexo do hospital) e os ecocardiogramas realizados no setor de ecocardiografia do hospital, no 5º andar. Os exames laboratoriais e de eletrocardiograma foram realizados na rede pública ou privada de acordo com a demanda clínica durante avaliação cardiológica. A avaliação neurológica foi realizada no Ambulatório Bias Fortes (anexo do hospital) entre julho de 2018 e maio de 2019.

5.2 Seleção da amostra

Os pacientes adultos com diagnóstico de CRC que estavam em acompanhamento no

ambulatório Bias Fortes do Hospital das Clínicas da UFMG, foram elegíveis para estudo, sem distinção de cor, classes ou grupos sociais. Os pacientes foram esclarecidos sobre o estudo e convidados a participar deste. Ao concordarem, os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (**Apêndice A**) em que autorizaram a utilização no estudo de seus dados clínicos, exames cardiológicos e neurológicos. Não houve qualquer tipo de alteração no tratamento em virtude do presente estudo. Pacientes diagnosticados com alguma doença neurológica ou psiquiátrica em virtude do estudo, foram prontamente orientados e encaminhados para assistência especializada no serviço público de referência.

5.2.1 Critérios de inclusão

- a) Pacientes adultos com CRC, com idade entre 18 e 65 anos.
- b) Concordância voluntária e por escrito de participação do estudo.

5.2.2 Critérios de exclusão

- a) Pacientes adultos com CRC com histórico prévio de acidente vascular encefálico (AVE) ou endocardite infecciosa devido à possível interferência no estado neurológico e comportamental.
- b) Pacientes com CRC que apresentem grave comprometimento cognitivo, dada a impossibilidade de se aplicar testes cognitivos e comportamentais.

5.3 Detalhamento do estudo

Os pacientes incluídos no estudo foram diagnosticados com CRC usando critérios clínicos e ecocardiográficos padrão^{24; 25}. A história médica constando avaliação da classe funcional (NYHA), exame físico e exames laboratoriais de rotina foram obtidos de todos os pacientes. Todos os pacientes incluídos neste estudo se submeteram à avaliação ecocardiográfica transtorácica padrão, realizada de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia para avaliar os aspectos morfológicos e funcionais das valvas e obter medidas e cálculos hemodinâmicos¹⁰⁰. A gravidade da disfunção valvar foi quantificada em leve, moderada ou grave¹⁰¹. A intervenção valvar prévia incluiu pacientes submetidos à comissurotomia mitral percutânea por balão, reparo cirúrgico da valva mitral ou substituição da valva mitral. O eletrocardiograma de 12 derivações também foi realizado para avaliar o ritmo

cardíaco e detectar fibrilação atrial permanente (FA).

As avaliações neurológica e comportamental foram baseadas na história médica e psiquiátrica, no exame neurológico e na aplicação de questionários validados para avaliação das funções cognitivas^{102; 103}, depressão¹⁰⁴, ansiedade¹⁰⁴ e SOC¹⁰⁵. A presença de coreia e tiques foi cuidadosamente investigada. Uma análise adequada do histórico médico passado de CS foi extensivamente realizada, incluindo documentação sobre a gravidade das manifestações motoras e comportamentais e detalhes do tratamento fornecido.

Os dados coletados foram inseridos em Protocolo de Pesquisa que se encontra no **Apêndice B**.

5.3.1 Definição dos parâmetros neurológicos e psiquiátricos

A coreia foi definida como a presença de movimentos involuntários hipercinéticos contínuos, aleatórios e oscilantes, afetando a face, o tronco e/ou membros no exame neurológico¹. O tique foi identificado quando movimentos ou vocalizações repentinas, rápidas, recorrentes, não-rítmicas e estereotipadas foram observadas no exame neurológico. Para este estudo, a presença de qualquer subtipo de transtorno de tique crônico listado nos critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quinta edição (DSM-5), foi considerada uma manifestação clinicamente evidente de disfunção motora dos núcleos da base⁴⁵.

A disfunção motora dos núcleos da base (DMNB) foi definida como a presença do comprometimento dos circuitos fronto-estriatais determinado clinicamente, com base na detecção dos distúrbios de movimento hipercinéticos associados à FR^{40; 57}. Para tanto, foram incluídos os pacientes com diagnóstico bem documentado de CS na infância e pacientes com coreia e/ou tiques observados no exame neurológico atual¹.

As crises epiléticas foram definidas como episódios únicos ou recorrentes de comprometimento da consciência, alterações comportamentais e/ou contrações motoras consistentes com os subtipos crises epiléticas descritas na classificação da Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE) 2017¹⁰⁶. O diagnóstico de migrânea foi realizado de acordo com os critérios de migrânea sem aura e migrânea com aura da Classificação Internacional das Cefaleias, 3ª edição (ICHD-3)¹⁰⁷. As queixas cognitivas consistiram do registro de queixas subjetivas sobre dificuldades de atenção, memória e execução / planejamento de tarefas diárias referidas pelos pacientes¹⁰⁸.

Os SOC foram atribuídos aos pacientes que apresentaram obsessões caracterizadas por

pensamentos recorrentes ou persistentes experimentados como intrusivos, e compulsões referidas como comportamentos ou atos mentais repetitivos realizados em resposta às obsessões. O diagnóstico atual de transtorno depressivo maior e de transtorno de ansiedade generalizada foi determinado à avaliação dos pacientes, de acordo com os critérios do DSM-5⁴⁵.

5.3.2 Escalas de avaliação utilizadas

Alguns questionários estruturados e validados na literatura para avaliação cognitiva e comportamental foram aplicados em todos os pacientes com CRC. A avaliação das funções cognitivas baseou-se na aplicação das seguintes escalas:

- Versão brasileira do Mini Exame do Estado Mental (MMSE)¹⁰²: utilizada para avaliação cognitiva global. O MMSE é um instrumento de rastreio de limitações das funções cognitivas, de fácil aplicação e contém subitens que visam testar várias funções cognitivas, incluindo orientação temporal e espacial, memória imediata, memória evocada de curto prazo, cálculo e atenção, linguagem e funções visuo-espaciais. No Brasil foi validado, levando-se em conta as características da escolaridade da população¹⁰² (**Anexo A**). A pontuação varia de 0 a 30, sendo que o valor máximo representa a melhor função cognitiva global detectada pelo teste. Nós definimos como pacientes de baixo escore aqueles com desempenho inferior às pontuações de corte propostas no MMSE, ajustadas por anos de estudo. Pacientes analfabetos com pontuação no MMSE abaixo de 20 e pacientes com 1 a 4, 5 a 8, 9 a 11 e acima de 11 anos de escolaridade que executaram pontuações no MMSE abaixo de 25, 26, 28 e 29, respectivamente, foram categorizados como “baixo escore”.
- Bateria de Avaliação Frontal (FAB) validada para pacientes brasileiros¹⁰³: utilizada para avaliação de funções executivas. A FAB é um instrumento compacto composto de 6 testes designados à avaliação de síndromes de disfunção executiva, facilmente aplicável à beira do leito¹⁰⁹ (**Anexo B**). Já foi evidenciado que os escores da FAB se correlacionam com outras medidas das funções executivas, como fluência verbal fonêmica e semântica, número de erros perseverantes no Teste Wisconsin de Classificação de Cartas e tempo para concluir as partes A e B do Teste de Trilhas¹⁰³. A pontuação varia de 0 a 18,

sendo que o valor máximo representa a melhor função executiva detectada pelo teste.

A avaliação comportamental baseou-se na aplicação das seguintes escalas:

- Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS)¹⁰⁵: utilizada para quantificar a gravidade do SOC. O Y-BOCS foi desenhado para detectar a gravidade dos SOC em pacientes com TOC. Ela é composta por 10 itens e quantifica tanto obsessões quanto compulsões, sem ser influenciada pelos tipos de obsessões e compulsões. A pontuação varia de 0 a 40, sendo que os valores elevados indicam maior gravidade dos sintomas¹¹⁰ (**Anexo C**).
- Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS)¹⁰⁴: foi usada para quantificar os sintomas de ansiedade ou depressão. Trata-se de questionário autoaplicável, de fácil entendimento. É um instrumento confiável para a triagem de ansiedade e depressão em pacientes atendidos em regime ambulatorial. O resultado obtido indica a probabilidade do diagnóstico de ansiedade e depressão. Também foi demonstrado que essa escala fornece uma medida válida da gravidade desses transtornos de humor. Existem 7 itens para avaliação de ansiedade e 7 itens para a avaliação de depressão. Para cada doença, a pontuação varia de 0 a 21 pontos, onde maior pontuação indica maior probabilidade do diagnóstico (**Anexo D**).

A mensuração da qualidade de vida relacionada à saúde foi realizada por meio do instrumento 12-Item Short-Form Health Survey, Versão 2 (SF-12v2), validada para pacientes brasileiros¹¹¹. O SF-12v2 abrange oito escalas nas quais são condensadas em duas dimensões maiores, o resumo dos componentes físicos (PCS) e o resumo dos componentes mentais (MCS). Para o PCS e o MCS, o escore varia de zero a cem pontos, onde os escores mais altos estão relacionados à melhor qualidade de vida relacionada à saúde.

5.3.3 Pesquisa e normatização bibliográfica

A pesquisa bibliográfica foi realizada por meio de ferramentas de busca utilizando-se as seguintes palavras-chaves: “Rheumatic heart disease”, “Rheumatic fever”, “Sydenham’s Chorea”, “Tic disorders”, “Mental disorders”, “Cognitive disorders”, “Migraine”, “Seizures”, “Epilepsy”, “Obsessive-compulsive disorder”, “Obsessive-compulsive symptoms”, “Anxiety”, “Depression”. A base de dados consultada foi o portal de literatura biomédica Publicações

médicas (PUBMED), disponível na internet. Os artigos incluídos como referências bibliográficas foram escolhidos após pesquisa de publicações indexadas nas áreas de interesse.

5.3.4 Aspectos éticos

O presente estudo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG, projeto: 3.586.751 (Apêndice C).

5.3.5 Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas como média \pm desvio padrão ou como mediana e intervalo interquartil, dependendo da distribuição de normalidade. As variáveis categóricas foram descritas em números e porcentagens. As variáveis dos pacientes com CRC com ou sem DMNB foram comparadas pelo teste exato de Fisher, teste t Student não pareado ou teste U de Mann-Whitney, conforme apropriado. A análise de regressão logística foi realizada para determinar quais variáveis foram independentemente associadas à DMNB. Variáveis demográficas, neurológicas e psiquiátricas que se mostraram significativamente associadas à DMNB na análise univariada foram incluídas na análise de regressão logística multivariada. O valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo. O SPSS (versão 19, SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) foi utilizado para todas as análises.

6 RESULTADOS (ARTIGO)

Neurological and psychiatric disorders in adult patients with rheumatic heart disease: unveiling what is beyond cardiac manifestations

Luiz Paulo Bastos Vasconcelos¹; Marcelle Cristina da Silva Bastos Vasconcelos¹; Francisco Biagio Murta e Di Flora¹; Flávio Augusto Paes de Oliveira¹; Pedro Drummond Lima¹; Lucas Campos Barbosa e Silva¹; Breno Camargos Mucelli Spolaor¹; José Luiz Padilha da Silva³; William Antônio de Magalhães Esteves¹; Maria do Carmo P. Nunes¹; Antônio Lúcio Teixeira²

¹ Post Graduate Program in Infectious Diseases and Tropical Medicine, School of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil.

² Santa Casa BH Research and Education Institute, Belo Horizonte, MG, Brazil; and the Neuropsychiatry Program, UT Health Science Center, Houston, Texas.

³ Department of Statistics, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brazil.

Corresponding author: Prof Maria do Carmo Pereira Nunes.

School of Medicine, Federal University of Minas Gerais, Av. Professor Alfredo Balena, 190, Santa Efigênia, 30130100, Belo Horizonte, MG, Brazil.

Tel: +55 31 34099746; fax: + 55 31 34099746.

Email: mcarmo@waymail.com.br

The authors declared that no conflict of interest exists.

The authors take responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation

ABSTRACT

Background: Rheumatic heart disease (RHD) is most serious manifestation of rheumatic fever resulting from an abnormal immune response to a streptococcal pharyngitis, which may also affect the brain. The present study assessed the prevalence of neurological and psychiatric disorders in RHD patients and clinical features associated with basal ganglia motor dysfunction.

Methods: We conducted structured neurologic and psychiatric assessment in randomly selected patients with RHD among those routinely referred to a tertiary center for heart valve diseases. Validated questionnaires for the evaluation of cognition, depression, anxiety, and obsessive-compulsive symptoms were applied. Basal ganglia motor dysfunction (BGMD) was defined as the presence of clinically-determined involvement of motor frontostriatal circuits based on the detection of hyperkinetic movement disorders. Echocardiography was performed to assess the pattern of valvular involvement and RHD severity.

Results: Fifty patients with age of 43.2 ± 10.8 years, 84% female, were included. The mitral valve was affected in 47 patients (94%), and 21 of them (42%) had also aortic valve involvement. Neurological and psychiatric disorders were frequent, including chorea (22%), chronic tics (18%), obsessive-compulsive symptoms (48%), major depression (34%) and generalized anxiety disorder (54%), cognitive complaints (66%), migraine (52%) and seizures (18%). The factors associated with clinical signs of BGMD were age (adjusted odds ratio [OR]: 0.916, 95% confidence interval [CI]: 0.853 - 0.985; $p = 0.018$), major depression (adjusted OR: 7.534, 95% CI: 1.528 - 37.148; $p = 0.013$), and Yale-Brown Obsessive Compulsive (Y-BOCS) score (adjusted OR: 1.101, 95% CI: 1.022 - 1.187; $p = 0.011$). The severity of heart disease was not associated with clinically-defined BGMD.

Conclusions: Neurological and behavioral manifestations are frequent in RHD patients, which may persist up to 3 decades after acute rheumatic fever. Age, major depression and Y-BOCS score were independently associated with BGMD. These manifestations deserve a close attention of clinicians and researchers dealing with adults patients with RHD.

Key-words: Rheumatic heart disease, basal ganglia motor dysfunction, obsessive-compulsive symptoms, mood disorders, migraine

INTRODUCTION

Rheumatic heart disease (RHD) is an inflammatory disease characterized by autoimmune reaction to the heart valves associated with single or recurrent episodes of rheumatic fever (RF) [1]. RHD is the most serious clinical manifestation of RF, accounting for heart failure, atrial fibrillation and stroke [2]. Although there is a global decline in RHD-related mortality, RHD remains a major cause of acquired cardiovascular diseases among children and young adults in low-income countries, being a cause of preventable death and functional disability [3-5].

Sydenham's chorea (SC) is the main neurological manifestation of acute RF and usually occurs in association with cardiac and articular symptoms. Up to 70% of patients with SC may present carditis concomitantly. SC is an autoimmune condition supposedly resulting from basal ganglia dysfunction triggered by cross-reactive antibodies produced during group A beta-hemolytic streptococcus (GABHS) pharyngitis [6]. The clinical manifestations of SC usually begins four to eight weeks after GABHS infection, and includes chorea and other motor and behavioral symptoms [7]. Obsessive-compulsive symptoms (OCS), anxiety and depressive disorders are among the most common psychiatric manifestations [8]. Migraine, attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD), and cognitive impairment have also been reported in SC, notably in children and young adults [8-14].

Although RHD involves mainly the heart valves, exacerbated immune responses may affect other organs, including the central nervous system. Indeed, there is some evidence that patients with history of acute RF and RHD might present persistent neurological and behavioral symptoms [15-18]. Patients with chronic RHD may manifest neurological and behavioral symptoms even without chorea, i.e. without a definitive diagnosis of SC [15-20]. However, robust data regarding the prevalence and the impact of neurological and psychiatric disorders on social functioning and quality of life in adults with RHD are lacking [17].

In this study, we aimed to investigate the prevalence of chorea and other neurological and psychiatric disorders in patients with RHD. We also aimed to evaluate which features are associated with clinical signs of basal ganglia motor dysfunction (BGMD) in patients with RHD.

METHODS

Study population

Adult patients between 18 and 65 years-old with RHD regularly followed at a tertiary center for heart valve diseases were randomly invited to participate in this study by researchers (FBMDF and PDL) blinded to their clinical status. The assessments were carried-out between July 2018 and May 2019. The only exclusion criteria were patients who had stroke or infective endocarditis that could independently affect neurological status and those with severe cognitive impairment.

Patients enrolled in the study were diagnosed with RHD using standard clinical and echocardiographic criteria [21, 22]. Medical history with assessment of NYHA functional class, physical examination and routine laboratory tests were obtained from all patients. All patients had a standard transthoracic echocardiogram performed according to American Society of Echocardiography recommendations to assess morphological and functional aspects of the valves and to obtain measurements and hemodynamic calculations [23]. The severity of valvular dysfunction was categorized into mild, moderate and severe [24]. Prior valve interventions included percutaneous mitral balloon commissurotomy, surgical mitral valve repair or mitral valve replacement. Twelve-lead electrocardiogram was also performed to assess cardiac rhythm and detect chronic atrial fibrillation (AF).

Neurological and behavioral assessment consisted in systematic obtention of current and past medical and psychiatric history alongside neurologic exam and application of validated questionnaires for the evaluation of cognition [25, 26], depression and anxiety [27] and OCS [28, 29]. The presence of chorea and tics was carefully investigated on exam. The search for past history of SC was also undertaken in medical charts.

The measurement of health-related quality of life was done using the Brazilian version of 12-Item Short-Form Health Survey Version 2 (SF-12v2) [30]. The SF-12v2 encompasses eight subscales in which are condensed into two larger dimensions, the Physical Component Summary (PCS) and Mental Component Summary (MCS). For both PCS and MCS, the score ranges from zero to 100 points, whereas higher scores mean better quality of life.

The study protocol was approved by the institutional ethics committee, and all enrolled patients gave written informed consent.

Definitions of neurological and psychiatric parameters

Chorea was defined as the presence of hyperkinetic, random and continuous flow-like involuntary movements, affecting face, trunk and/or limbs [9]. Tic was identified when sudden, rapid, recurrent, nonrhythmic and stereotyped motor movements or vocalizations were observed on neurological examination [31]. The presence of any chronic tic disorder subtype listed on

the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition (DSM-5) was documented [32].

Basal ganglia motor dysfunction (BGMD) was defined as the presence of clinically-determined involvement of motor frontostriatal circuits based on the detection of hyperkinetic movement disorders associated with RF [33, 34], i.e. patients with well-documented history of SC during childhood or adolescence, and patients with current chorea and/or tics on examination [9].

Seizures was defined as single or recurrent episodes of impairment of consciousness, behavioral changes and/or motor contractions consistent with the International League Against Epilepsy (ILAE) 2017 seizure classification subtypes [35]. The diagnosis of migraine was done according to the criteria of the International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3) [36]. Cognitive complaints consisted of subjective complaints about difficulties in attention, memory and execution/planning of daily tasks reported by the patients [37].

The diagnosis of major depressive disorder and generalized anxiety disorder was assigned for patients currently meeting the DSM-5 criteria for these conditions [32]. Obsessive-compulsive symptoms (OCS) referred to recurrent or persistent thoughts experienced as intrusive and/or repetitive behaviors or mental acts done in response to obsessions. The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) was used to quantify anxiety and depressive symptoms, and the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) was applied to measure the severity of OCS [27, 28].

The overall cognitive function was assessed using the Brazilian version of the Mini-Mental State Examination (MMSE), while frontal-executive functions were assessed using the Brazilian version of the Frontal Assessment Battery (FAB) [25, 26]. We defined patients with low MMSE score as those performing lower than the proposed MMSE cutting-off scores adjusted for years of schooling [25]. Illiterate patients with MMSE scores below 20 and patients with 1 to 4, 5 to 8, 9 to 11 and above 11 years of schooling who performed MMSE scores below 25, 26, 28 and 29, respectively, were categorized as 'low'.

Statistical analysis

Continuous data were expressed as mean \pm s.d. or as median and interquartile range, depending on normality distribution. Categorical data were summarized as numbers and percentages. The variables of RHD patients with or without BGMD were compared using Fisher exact test, unpaired Student's t test or Mann-Whitney U test, as appropriate. Logistic regression analysis was performed to determine which variables were independently associated

with BGMD. Demographical, neurological and psychiatric variables that were found to be significantly associated with BGMD in univariate analysis were included in the multivariable logistic regression analysis. The potential predictive variables of BGMD included in multivariate analysis were age, migraine, generalized anxiety disorder, major depressive disorder and Y-BOCS. A value of $p < 0.05$ was considered significant. SPSS (version 19, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for all analyses.

RESULTS

Clinical features

Among 55 patients with RHD initially contacted, 50 patients enrolled in the study. Two patients were not included due to advanced age (over 65 years-old). Two patients met exclusion criteria, including 1 RHD patient with epileptic encephalopathy and severe cognitive impairment and 1 RHD patient with suspected stroke. One patient dropped out of study before completing whole assessment and could not be enrolled. Forty-two subjects (84%) were female, and the mean age of the sample was 43.2 ± 10.8 years. The majority of patients was diagnosed with chronic RHD approximately 9 years before the current assessment. Demographic and clinical characteristics are summarized in **Table 1**.

A quarter of the RHD patients had severe cardiac symptoms (NYHA functional class III-IV) at the time of assessment (24%) (**Table 1**). Mitral valve was affected in 47 patients (94%), with 46 patients (92%) previously been submitted to mitral valve intervention, mainly percutaneous mitral balloon commissurotomy (84%). Twenty five patients (50%) presented with isolated mitral valve lesion, 21 (42%) had both mitral and aortic valves involved, and 1 (2%) had involvement of the 3 valves, including tricuspid valve. When analyzing the pattern of valve involvement, 37 patients (74%) had mixed mitral valve disease with predominance of mitral stenosis. Isolated aortic valve involvement by the RF was not frequent in this population, with only 3 patients with aortic valve disease, predominantly aortic insufficiency.

Despite both physical component (45.5 ± 9.9) and mental component (44.4 ± 13.1) of SF-12v2 resulted low-grade scores suggesting impairment of health-related quality of life, neither physical nor mental components of SF-12v2 were associated with severe cardiac symptoms (NYHA III-IV).

Neurological and psychiatric manifestations

Neurological and psychiatric disorders are shown in **Table 1**. Chorea was observed in 11 (22%) patients at examination and other two patients had a well-established prior diagnosis

of SC. Chronic tic disorders were present in 9 (18%) patients, and 4 (8%) of these patients also exhibited chorea. Therefore, clinically-determined BGMD was detected in 18 patients (36%). Seizures and subjective cognitive complaints were evident in 9 (18%) and 33 (66%) patients, respectively. Migraine was also highly frequent, affecting 26 (52%) patients.

OCS were observed in 24 (48%) patients, while major depressive disorder and generalized anxiety disorder were respectively observed in 17 (34%) and 27 (54%) patients. The main OCS were symmetry obsessions and ordering compulsions (22%), and contamination obsessions leading to cleaning compulsions (10%). Other OCS as damage or harmful thoughts (4%) and hoarding (2%) were less frequent in RHD patients. Five (10%) patients had two or more different OCS concomitantly. Psychosis was not found in the study population.

Variables associated with basal ganglia motor dysfunction

Demographic and clinical features according to BGMD are summarized in **Table 2**. Patients with BGMD were younger than patients without BGMD ($p = 0.032$), without differences regarding sex and years of schooling.

None of cardiological or echocardiographic parameters was associated with BGMD (**Table 2**). The frequency of patients with severe cardiac symptoms (NYHA functional class III-IV), patients who required prior valve interventions, and heart failure was similar in the groups with and without BGMD. Additionally, there were no differences in the prevalence of AF and echocardiographic features.

The neurological and psychiatric manifestations according to BGMD are shown in **Table 3**. The prevalence of OCS was much higher in patients with BGMD than those without (72% and 34%, respectively). Accordingly, higher scores on the Y-BOCS were associated with BGMD ($p = 0.004$). Major depressive disorder occurred in 56% of patients with BGMD whereas in only 22% of those without BGMD. Generalized anxiety disorder was also associated with BGMD ($p = 0.018$). There were no differences on the prevalence of prescribed antidepressants, anticonvulsants and benzodiazepines among patients with or without BGMD. None of the patients were using neuroleptics.

Migraine, cognitive complaints and seizures were frequent in the whole sample, not differing between groups with and without BGMD. The score of the MCS of the SF-12v2 was significantly lower in patients with BGMD ($p = 0.043$), suggesting that neurological and behavioral symptoms may influence the quality of life of patients with BGMD.

Factors associated with basal ganglia motor dysfunction in multivariate logistic regression analysis

Age, migraine, major depressive disorder, generalized anxiety disorder and Y-BOCS score were tested for a possible association with BGMD (**Table 4**). In the multivariate logistic regression analysis, age (adjusted odds ratio [OR]: 0.916, 95% confidence interval [CI]: 0.853 to 0.985; $p = 0.018$), major depressive disorder (adjusted OR: 7.534, 95% CI: 1.528 to 37.148; $p = 0.013$) and Y-BOCS (adjusted OR: 1.101, 95% CI: 1.022 to 1.187; $p = 0.011$) emerged as variables independently associated with BGMD. Generalized anxiety disorder and migraine did not remain in the final multivariate model.

DISCUSSION

The current study determined the prevalence of neurological and psychiatric disorders in patients with RHD, evidencing a high prevalence of persistent chorea and chronic tics. While the severity of heart disease was not associated with clinically-defined BGMD, this was associated with younger age, major depressive disorder, and higher Y-BOCS scores.

There is a significant concern on the long-term complications of RHD, since it represents an important cause of cardiovascular morbidity and mortality in young patients, especially in low-income countries [4, 38]. Conversely, there is limited information on persistent chorea and other neurological and behavioral manifestations in adult patients with RHD. The available studies have focused on neurological and psychiatric disorders in acute RF or persistent symptoms in adolescents and young adults with SC [11, 15, 17, 39, 40]. To the best of our knowledge, this is the first study to investigate the prevalence of chorea and other neurological and behavioral disorders in middle-aged adults with RHD.

SC is present in 20 to 30% of patients with acute RF and is frequently reported as a benign and self-limited condition. However, a study reported that around 50% of SC patients had chorea lasting more than 2 years [41]. In the current study, all patients with RHD and chorea ($n=11$, 22%) are presumably persistent SC, since alternative causes of chorea were ruled out. We could not determine the age at chorea onset in many cases due to a missed diagnosis in childhood and/or patients recall bias. Anyway, the frequency of chorea of 22% in RHD is unexpectedly high since acute RF may have occurred as far as 20 to 30 years ago.

In acute RF, carditis may be present in up to 70% of patients with SC [9]. Although a well-recognized comorbidity, there are conflicting data on the potential association between SC and the severity of carditis and development of RHD. While carditis was a marker of persistent chorea in a Brazilian study [41], Walker et al. (2007) reported that patients with carditis were less likely to display chorea, with a negative association between its severity and chorea [42]. A Turkish study could not establish any association between CS and RHD after following 12 SC patients with pure chorea for more than five years and not observing the development of any case of RHD [43]. Our results did not show association between clinical and/or echocardiographic severity markers RHD and BGMD, suggesting that motor signs, i.e. chorea and tics, are not related to cardiac involvement. Since the severity of cardiac involvement is not necessarily associated with the neurological signs indicating frontostriatal motor circuit impairment, the underlying pathophysiological processes of heart and brain impairment might be independent.

Behavioral disorders have been consistently associated with SC, notably ADHD, OCS, depression, anxiety disorders and less frequently, psychosis [8]. Although less robust, there is also evidence that RF is associated with these disorders [9]. The landmark study of Swedo et al. (1989) described higher prevalence of OCS, anxiety and depressive symptoms among 23 SC patients compared to 14 RF patients without chorea [44]. Maia et al. (2005) confirmed a higher frequency of OCS in SC patients compared to those with RF and healthy controls [12]. In a more recent study, Moreira et al. (2014) reported that among 50 patients with SC consecutively evaluated, the most frequent psychiatric disorders were major depression (14%), generalized anxiety disorder (16%), social phobia (24%) and obsessive-compulsive disorder (OCD) (24%) [45]. They also reported a high prevalence of major depression in patients with persistent SC. Asbahr et al. (2004) found no difference in OCS prevalence between adult patients with RF and control patients with diabetes mellitus type 1 [15]. Conversely, Mercadante et al. (2000) reported that OCS were frequent in both RF patients with (22 patients) and without (20 patients) chorea [20]. In line with these findings, OCS have been reported to be more prevalent in 51 adult patients with RF and RHD (52.9%) compared to 46 control patients with non-rheumatic heart diseases (28.3%) [17]. We confirmed the high frequency of behavioral disorders in patients with RHD. The prevalence of OCS and major depressive disorder in our study were comparable to those reported in the literature for SC and RHD [12, 17, 45]. Generalized anxiety disorder was also very prevalent, corroborating previous reports [20, 45].

Cognitive functions may be impaired in SC patients, as observed in other primary basal ganglia disorders such as Huntington's disease [11]. Individuals with SC may have difficulties in executive functioning tasks and present low performance in verbal fluency tests [8]. Cavalcanti et al. (2010) showed that adult patients who had chorea in childhood had worse performance in attention, speed information processing, executive functions and working memory tests compared to those who had RF without chorea and matched control patients [40]. Beato et al. (2010) reported that adult patients with both remitted and persistent SC had executive dysfunction, with no significant difference between these two groups [11]. Decreased phonemic and semantic verbal fluency and impairment of verbal comprehension also occur in SC patients [13, 14]. Our study is the first to show a high frequency of subjective cognitive complaints in middle-aged patients with RHD/RF. We also performed brief cognitive assessment with MMSE and FAB to investigate whether global cognition and executive function impairment were associated with BGMD. Patients with BGMD and those without BGMD had similar performance in FAB and MMSE. A similar performance in these instruments was also noticed in patients with and without subjective cognitive complaints.

Increased prevalence of migraine in school children with SC and RF has been reported [10]. The frequency of migraine in children and adolescents with SC (21.8%) and RF (18.2%) was higher than the estimated prevalence of migraine in this age group (3.2 to 10.6%) [10]. Our study is the first to describe the prevalence of migraine in middle-aged adults with RHD/RF. The prevalence of migraine in our sample (52%) is much higher than the estimated prevalence of migraine in the general Brazilian population (around 15%) [46].

There are anecdotal reports of the association of seizures with SC. Ch'ien et al. (1978) described two patients with SC who presented focal impaired awareness seizures among 28 SC patients [47]. Moreover, 60% of the sample had unspecific electroencephalographic abnormalities. As another original contribution, we found a high prevalence of seizure history in RHD (18%). Since we excluded RHD patients with stroke, seizures cannot be seen as a complication of cerebral ischemia. As a word of caution, it is not possible to rule out that, in some patients, seizures could be triggered by unknown causes other than SC.

It is worth highlighting that low scores in MCS of the SF-12v2 were associated with BGMD, which suggests a potential negative impact of mental health on social and occupational functioning of patients with clinical signs of impairment of fronto-striatal motor circuit.

Study limitations

The present study has several limitations. First, this study has a relatively small sample size, which might have underestimated the association of some variables, such as migraine, with BGMD. Conversely, we performed a comprehensive assessment of the patients, ruling out stroke and other conditions that might have inflated the results. Second, patients with RHD might represent a group of more severe RF, overestimating the prevalence of behavioral and neurological disorders. Nevertheless, RHD markers of severity did not associate with BGMD. Third, the high prevalence of female patients might have overestimated the prevalence of behavioral symptoms, but RHD is far more prevalent in women [1]. Fourth, seizures were very frequent in our population and we could not exclude other potential causes for epilepsy in all patients with seizures. Lastly, since this is a cross-sectional study, no cause-and-effect relationship can be inferred and a follow-up study must be carried out to elucidate whether neurological and behavioral disorders decrease or increase over time and which factors are associated with persistence of symptoms.

CONCLUSION

In summary, our study confirmed that neurological and behavioral disorders are remarkably frequent in middle-aged patients with RHD and may persist up to 20 to 30 years after the onset of RF symptoms, suggesting a persistent damage on frontostriatal circuits. These disorders can also lead to lower health-related quality of life and functional impairment. The severity of heart disease was not related to the presence of clinical signs of BGMD, while younger age, major depressive disorder and OCS were.

Similar to the cardiologic symptoms of RHD, such manifestations deserve a close attention from clinicians and researchers dealing with RF. Future studies are necessary for a better understanding of the factors and mechanisms underlying long-term behavioral and neurological symptoms persistence.

FUNDING SOURCES

This study was partly funded by grants from CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, Brasília, Brazil), FAPEMIG (Foundation for Research Support of the State of Minas Gerais) and CNPq (National Council for Scientific and Technological Development). MCPN and ALT are CNPq scholarship recipients. ALT is funded by the UTHealth Houston Department of Psychiatry.

DISCLOSURES

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

- [1] Carapetis JR, Beaton A, Cunningham MW, Guilherme L, Karthikeyan G, Mayosi BM, et al. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:15084.
- [2] Zuhlke L, Engel ME, Karthikeyan G, Rangarajan S, Mackie P, Cupido B, et al. Characteristics, complications, and gaps in evidence-based interventions in rheumatic heart disease: the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY study). *European heart journal*. 2015;36:1115-22a.
- [3] Leal M, Passos LSA, Guarconi FV, Aguiar JMS, Silva R, Paula TMN, et al. Rheumatic heart disease in the modern era: recent developments and current challenges. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019;52:e20180041.
- [4] Watkins DA, Johnson CO, Colquhoun SM, Karthikeyan G, Beaton A, Bukhman G, et al. Global, Regional, and National Burden of Rheumatic Heart Disease, 1990-2015. *N Engl J Med*. 2017;377:713-22.
- [5] Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet (London, England)*. 2018;392:1736-88.
- [6] Cunningham MW. Rheumatic fever, autoimmunity, and molecular mimicry: the streptococcal connection. *Int Rev Immunol*. 2014;33:314-29.
- [7] Cardoso F. Sydenham's chorea. *Handb Clin Neurol*. 2011;100:221-9.
- [8] Pudukollu M, Mushet N, Linney M, Hennessy C, Morton M. Neuropsychiatric manifestations of Sydenham's chorea: a systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2016;58:16-28.
- [9] Vasconcelos LPB, Vasconcelos MC, Nunes MDCP, Teixeira AL. Sydenham's chorea: an update on pathophysiology, clinical features and management. *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 2019:1-11.
- [10] Teixeira AL, Jr., Meira FC, Maia DP, Cunningham MC, Cardoso F. Migraine headache in patients with Sydenham's chorea. *Cephalalgia*. 2005;25:542-4.
- [11] Beato R, Maia DP, Teixeira AL, Jr., Cardoso F. Executive functioning in adult patients with Sydenham's chorea. *Mov Disord*. 2010;25:853-7.
- [12] Maia DP, Teixeira AL, Jr., Quintao Cunningham MC, Cardoso F. Obsessive compulsive behavior, hyperactivity, and attention deficit disorder in Sydenham chorea. *Neurology*. 2005;64:1799-801.
- [13] Harsanyi E, Moreira J, Kummer A, Meira ZM, Cardoso F, Teixeira AL. Language Impairment in Adolescents With Sydenham Chorea. *Pediatr Neurol*. 2015;53:412-6.

- [14] Cunningham MC, Maia DP, Teixeira AL, Jr., Cardoso F. Sydenham's chorea is associated with decreased verbal fluency. *Parkinsonism Relat Disord*. 2006;12:165-7.
- [15] Asbahr FR, Ramos RT, Costa AN, Sassi RB. Obsessive-compulsive symptoms in adults with history of rheumatic fever, Sydenham's chorea and type I diabetes mellitus: preliminary results. *Acta Psychiatr Scand*. 2005;111:159-61.
- [16] Alvarenga PG, Flores AC, Hounie AG, Petribu K, Franca MF. Obsessive-compulsive symptoms in non-active rheumatic fever. *Braz J Psychiatry*. 2006;28:161.
- [17] Alvarenga PG, Hounie AG, Mercadante MT, Diniz JB, Salem M, Spina G, et al. Obsessive-compulsive symptoms in heart disease patients with and without history of rheumatic fever. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2006;18:405-8.
- [18] Hounie AG, Pauls DL, Mercadante MT, Rosario-Campos MC, Shavitt RG, de Mathis MA, et al. Obsessive-compulsive spectrum disorders in rheumatic fever with and without Sydenham's chorea. *The Journal of clinical psychiatry*. 2004;65:994-9.
- [19] Asbahr FR, Negrao AB, Gentil V, Zanetta DM, da Paz JA, Marques-Dias MJ, et al. Obsessive-compulsive and related symptoms in children and adolescents with rheumatic fever with and without chorea: a prospective 6-month study. *The American journal of psychiatry*. 1998;155:1122-4.
- [20] Mercadante MT, Busatto GF, Lombroso PJ, Prado L, Rosario-Campos MC, do Valle R, et al. The psychiatric symptoms of rheumatic fever. *The American journal of psychiatry*. 2000;157:2036-8.
- [21] Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, Sable CA, Shulman ST, Carapetis J, et al. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131:1806-18.
- [22] Remenyi B, Wilson N, Steer A, Ferreira B, Kado J, Kumar K, et al. World Heart Federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease--an evidence-based guideline. *Nature reviews Cardiology*. 2012;9:297-309.
- [23] Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2015;28:1-39.e14.
- [24] Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148:e1-e132.
- [25] Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH. [Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61:777-81.
- [26] Beato R, Amaral-Carvalho V, Guimaraes HC, Tumas V, Souza CP, Oliveira GN, et al. Frontal assessment battery in a Brazilian sample of healthy controls: normative data. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012;70:278-80.
- [27] Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67:361-70.
- [28] Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Delgado P, Heninger GR, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity. *Archives of general psychiatry*. 1989;46:1012-6.
- [29] Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Archives of general psychiatry*. 1989;46:1006-11.

- [30] Damásio BF, Andrade TF, Koller SH. Psychometric Properties of the Brazilian 12-Item Short-Form Health Survey Version 2 (SF-12v2). *Paidéia (Ribeirão Preto)*. 2015;25:29-37.
- [31] Cavanna AE. The neuropsychiatry of Gilles de la Tourette syndrome: The etat de l'art. *Rev Neurol (Paris)*. 2018;174:621-7.
- [32] Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition. 5th Ed ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association, Ed.; 2013.
- [33] Augustine F, Singer HS. Merging the Pathophysiology and Pharmacotherapy of Tics. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2018;8:595.
- [34] Cox CJ, Sharma M, Leckman JF, Zuccolo J, Zuccolo A, Kovoov A, et al. Brain human monoclonal autoantibody from sydenham chorea targets dopaminergic neurons in transgenic mice and signals dopamine D2 receptor: implications in human disease. *J Immunol*. 2013;191:5524-41.
- [35] Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017;58:531-42.
- [36] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38:1-211.
- [37] Jessen F, Amariglio RE, Buckley RF, van der Flier WM, Han Y, Molinuevo JL, et al. The characterisation of subjective cognitive decline. *The Lancet Neurology*. 2020;19:271-8.
- [38] Zuhlke L, Karthikeyan G, Engel ME, Rangarajan S, Mackie P, Cupido-Katya Mauff B, et al. Clinical Outcomes in 3343 Children and Adults With Rheumatic Heart Disease From 14 Low- and Middle-Income Countries: Two-Year Follow-Up of the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY Study). *Circulation*. 2016;134:1456-66.
- [39] de Alvarenga PG, Flores AC, Torres AR, Hounie AG, Fossaluzza V, Gentil AF, et al. Higher prevalence of obsessive-compulsive spectrum disorders in rheumatic fever. *Gen Hosp Psychiatry*. 2009;31:178-80.
- [40] Cavalcanti A, Hilario MO, dos Santos FH, Bolognani SA, Bueno OF, Len CA. Subtle cognitive deficits in adults with a previous history of Sydenham's chorea during childhood. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:1065-71.
- [41] Cardoso F, Vargas AP, Oliveira LD, Guerra AA, Amaral SV. Persistent Sydenham's chorea. *Mov Disord*. 1999;14:805-7.
- [42] Walker AR, Tani LY, Thompson JA, Firth SD, Veasy LG, Bale JF, Jr. Rheumatic chorea: relationship to systemic manifestations and response to corticosteroids. *J Pediatr*. 2007;151:679-83.
- [43] Kilic A, Unuvar E, Tatli B, Gokce M, Omeroglu RE, Oguz F, et al. Neurologic and cardiac findings in children with Sydenham chorea. *Pediatr Neurol*. 2007;36:159-64.
- [44] Swedo SE, Rapoport JL, Cheslow DL, Leonard HL, Ayoub EM, Hosier DM, et al. High prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with Sydenham's chorea. *The American journal of psychiatry*. 1989;146:246-9.
- [45] Moreira J, Kummer A, Harsanyi E, Cardoso F, Teixeira AL. Psychiatric disorders in persistent and remitted Sydenham's chorea. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20:233-6.
- [46] Peres MFP, Queiroz LP, Rocha-Filho PS, Sarmiento EM, Katsarava Z, Steiner TJ. Migraine: a major debilitating chronic non-communicable disease in Brazil, evidence from two national surveys. *The journal of headache and pain*. 2019;20:85.
- [47] Ch'ien LT, Economides AN, Lemmi H. Sydenham's chorea and seizures. Clinical and electroencephalographic studies. *Archives of neurology*. 1978;35:382-5.

Table 1. Clinical, neurological and psychiatric features of the study population

Variables*	Value
Age (years)	43.2 ± 10.8
Female gender	42 (84)
Schooling (years)	8.5 ± 4.3
Time since diagnosis of rheumatic fever (years)	9.0 [5/22]
NYHA functional class	I/II 38 (76)
	III/IV 12 (24)
Systolic blood pressure (mmHg)	111 ± 14
Diastolic blood pressure (mmHg)	73 ± 10
12-Item Short-Form Health Survey †	
Physical Component Summary	45.5 ± 9.9
Mental Component Summary	44.4 ± 13.1
Neurological and psychiatric characteristics	
Current or history of chorea ‡	24 (48)
Tics	9 (18)
Basal ganglia motor dysfunction §	18 (36)
Obsessive-compulsive symptoms	24 (48)
Major depressive disorder	17 (34)
Generalized anxiety disorder	27 (54)
Seizures	9 (18)
Migraine	26 (52)
Cognitive complaints ¶	33 (66)

*Data are expressed as the mean value ± SD, median (interquartile range), or absolute numbers (percentage)

†Revised form of the 12-Item Short-Form Health Survey

‡Patients with chorea observed in current neurological examination plus patients with well-documented diagnosis of Sydenham chorea in the past.

§ Basal ganglia motor dysfunction clinically determined: Includes patients with well-documented diagnosis of Sydenham chorea in the past and patients with chorea and/or tics observed in current neurological examination.

¶Patients with subjective complaints about difficulties in attention, memory and execution/planning of daily tasks

Table 2. Demographic and clinical features according to basal ganglia motor dysfunction

Clinical Parameters*	Patients Without Basal Ganglia Motor Dysfunction (n= 32)	Patients With Basal Ganglia Motor Dysfunction (n=18)	p Value
Age (years)	45.7 ± 10.9	38.9 ± 9.4	0.032
Female gender (n/%)	26 (81)	16 (89)	0.694
Schooling (years)	8.5 ± 4.8	8.2 ± 3.5	0.685
NYHA class III-IV (n/%)	9 (28)	3 (17)	0.497
Valvar intervention (n/%)	30 (94)	16 (89)	0.612
Mitral valve area (cm ²) †	1.00 [0.83/1,40]	0.90 [0.77/1.14]	0.280
Left ventricular ejection fraction (%)	65 [57/69]	66 [62/69]	0.424
Left atrial volume (mL/m ²) ‡	55.5 [45/66]	51.3 [47.6/59.2]	0.534
Atrial fibrillation (n/%) ¶	8 (25)	2 (11)	0.452
Mitral mean gradient (mmHg) £	8.5 [6.5/14]	9.5 [8/13.7]	0.301
Moderate/severe mitral regurgitation (n/%)	2 (6)	1 (6)	1.000
Systolic pulmonary artery pressure (mmHg) ^β	37 [33/49]	44 [33/68]	0.275
12-Item Short-Form Health Survey §			
Physical Component Summary	44.3 ± 10.6	47.5 ± 8.5	0.275
Mental Component Summary	47.2 ± 13.5	39.5 ± 11.3	0.043

* Data are expressed as the mean value ± SD, median (interquartile range), or absolute numbers (percentage)

† Analysis included 45 of the 50 patients with rheumatic heart disease (29 without basal ganglia motor dysfunction and 16 with basal ganglia motor dysfunction).

‡ Analysis included 44 of the 50 patients with rheumatic heart disease (28 without basal ganglia motor dysfunction and 16 with basal ganglia motor dysfunction).

¶ Analysis included 44 of the 50 patients with rheumatic heart disease (29 without basal ganglia motor dysfunction and 15 with basal ganglia motor dysfunction).

£ Analysis included 47 of the 50 patients with rheumatic heart disease (31 without basal ganglia motor dysfunction and 16 with basal ganglia motor dysfunction).

β Analysis included 38 of the 50 patients with rheumatic heart disease (24 without basal ganglia motor dysfunction and 14 with basal ganglia motor dysfunction).

§ Revised form of the 12-Item Short-Form Health Survey

Table 3. Neurological and psychiatric characteristics according to basal ganglia motor dysfunction

Neurological and psychiatric characteristics*	Patients Without Basal Ganglia Motor Dysfunction (n= 32)	Patients With Basal Ganglia Motor Dysfunction (n=18)	p Value
Obsessive-compulsive symptoms (n/%)	11 (34)	13 (72)	0.018
Major depressive disorder (n/%)	7 (22)	10 (56)	0.028
Generalized anxiety disorder (n/%)	13 (41)	14 (78)	0.018
Seizures (n/%)	4 (13)	5 (28)	0.253
Migraine (n/%)	14 (44)	12 (67)	0.149
Cognitive complaints (n/%)	22 (69)	11 (61)	0.757
Prescribed Drugs			
Antidepressants	3 (9)	2 (11)	1.000
Anticonvulsants	2 (6)	3 (19)	0.336
Benzodiazepines	0 (0)	2 (11)	0.125
Validated Questionnaires			
YBOCS score †	0 [0/10.8]	13 [0/24]	0.004
HADS ‡ Depression	6.4 ± 4.8	8.7 ± 5.1	0.115
Anxiety	7.6 ± 5.0	9.9 ± 4.6	0.102
MMSE Score ¶	28 [25.5/30]	26 [24.8/29]	0.216
Low MMSE Score £	8 (25)	8 (44)	0.211
FAB score §	14.5 [12/16.8]	14 [13/15.3]	0.895

* Data are expressed as the mean value ± SD, median (interquartile range), or absolute numbers (percentage)

† Yale-Brown obsessive-compulsive scale

‡ Hospital Anxiety and Depression Scale

¶ Mini-mental state examination

£ MMSE scores below the cut-off proposed for Brazilian subjects, adjusted for schooling years.

§ Frontal assessment battery

Table 4. Factors independently associated with basal ganglia motor dysfunction

Variables	Basal Ganglia Motor Dysfunction	
	OR (95% CI)	p Value
Age	0.916 (0.853 - 0.985)	0.018
Major depressive disorder	7.534 (1.528 – 37.148)	0.013
Y-BOCS †	1.101 (1.022 – 1.187)	0.011

† Yale-Brown obsessive-compulsive scale

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo mostrou que as manifestações neurológicas e comportamentais podem persistir por um longo tempo após os sintomas iniciais de FR em pacientes CRC e causar significativo comprometimento funcional. Adicionalmente, a história de depressão maior e a presença de SOC mais graves se associam com a presença de coreia e tiques nos pacientes com CRC, indicando que pacientes com sintomas motores também apresentam maior prevalência de sintomas comportamentais.

Semelhante aos aspectos cardiológicos da CRC, as manifestações neurológicas e psiquiátricas merecem uma atenção especial de clínicos e pesquisadores que lidam com a FR e CRC. Estudos futuros são necessários para uma melhor compreensão dos fatores e mecanismos subjacentes à persistência dos sintomas comportamentais e neurológicos a longo prazo.

REFERÊNCIAS

- 1 VASCONCELOS, L. P. B. et al. Sydenham's chorea: an update on pathophysiology, clinical features and management. **Expert Opinion on Orphan Drugs**, v. 7, p. 501-11, Nov 2 2019.
- 2 CARAPETIS, J. R. et al. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. **Nat Rev Dis Primers**, v. 2, p. 15084, Jan 14 2016.

- 3 ZUHLKE, L. et al. Characteristics, complications, and gaps in evidence-based interventions in rheumatic heart disease: the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY study). **Eur Heart J**, v. 36, n. 18, p. 1115-22a, May 7 2015.
- 4 LEAL, M. et al. Rheumatic heart disease in the modern era: recent developments and current challenges. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 52, p. e20180041, Mar 14 2019.
- 5 WATKINS, D. A. et al. Global, Regional, and National Burden of Rheumatic Heart Disease, 1990-2015. **N Engl J Med**, v. 377, n. 8, p. 713-722, Aug 24 2017.
- 6 Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **Lancet**, v. 392, n. 10159, p. 1736-1788, Nov 10 2018.
- 7 CUNNINGHAM, M. W. Rheumatic fever, autoimmunity, and molecular mimicry: the streptococcal connection. **Int Rev Immunol**, v. 33, n. 4, p. 314-29, Jul-Aug 2014.
- 8 CARDOSO, F. Sydenham's chorea. **Handb Clin Neurol**, v. 100, p. 221-9, 2011.
- 9 PUNUKOLLU, M. et al. Neuropsychiatric manifestations of Sydenham's chorea: a systematic review. **Dev Med Child Neurol**, v. 58, n. 1, p. 16-28, Jan 2016.
- 10 TEIXEIRA, A. L., JR. et al. Migraine headache in patients with Sydenham's chorea. **Cephalalgia**, v. 25, n. 7, p. 542-4, Jul 2005.
- 11 BEATO, R. et al. Executive functioning in adult patients with Sydenham's chorea. **Mov Disord**, v. 25, n. 7, p. 853-7, May 15 2010.
- 12 MAIA, D. P. et al. Obsessive compulsive behavior, hyperactivity, and attention deficit disorder in Sydenham chorea. **Neurology**, v. 64, n. 10, p. 1799-801, May 24 2005.
- 13 HARSANYI, E. et al. Language Impairment in Adolescents With Sydenham Chorea. **Pediatr Neurol**, v. 53, n. 5, p. 412-6, Nov 2015.
- 14 CUNNINGHAM, M. C. et al. Sydenham's chorea is associated with decreased verbal fluency. **Parkinsonism Relat Disord**, v. 12, n. 3, p. 165-7, Apr 2006.
- 15 ASBAHR, F. R. et al. Obsessive-compulsive symptoms in adults with history of rheumatic fever, Sydenham's chorea and type I diabetes mellitus: preliminary results. **Acta Psychiatr Scand**, v. 111, n. 2, p. 159-61, Feb 2005.

- ¹⁶ ALVARENGA, P. G. et al. Obsessive-compulsive symptoms in heart disease patients with and without history of rheumatic fever. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci**, v. 18, n. 3, p. 405-8, Summer 2006.
- ¹⁷ HOUNIE, A. G. et al. Obsessive-compulsive spectrum disorders in rheumatic fever with and without Sydenham's chorea. **J Clin Psychiatry**, v. 65, n. 7, p. 994-9, Jul 2004.
- ¹⁸ ASBAHR, F. R. et al. Obsessive-compulsive and related symptoms in children and adolescents with rheumatic fever with and without chorea: a prospective 6-month study. **Am J Psychiatry**, v. 155, n. 8, p. 1122-4, Aug 1998.
- ¹⁹ MERCADANTE, M. T. et al. The psychiatric symptoms of rheumatic fever. **Am J Psychiatry**, v. 157, n. 12, p. 2036-8, Dec 2000.
- ²⁰ SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Brazilian guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of rheumatic fever. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, Brazil, v. 93, n. 3 Suppl 4, p. 3-18, 2009.
- ²¹ REMENYI, B. et al. Valvular aspects of rheumatic heart disease. **Lancet (London, England)**, England, v. 387, n. 10025, p. 1335-1346, 2016.
- ²² SLIWA, K. et al. Incidence and characteristics of newly diagnosed rheumatic heart disease in urban African adults: insights from the heart of Soweto study. **Eur Heart J**, v. 31, n. 6, p. 719-27, Mar 2010.
- ²³ MARIJON, E. et al. Rheumatic heart disease. **The Lancet**, v. 379, n. 9819, p. 953-964, 2012.
- ²⁴ GEWITZ, M. H. et al. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, v. 131, n. 20, p. 1806-18, May 19 2015.
- ²⁵ REMENYI, B. et al. World Heart Federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease--an evidence-based guideline. **Nat Rev Cardiol**, v. 9, n. 5, p. 297-309, Feb 28 2012.
- ²⁶ RIBEIRO, A. L. P. et al. Cardiovascular Health in Brazil: Trends and Perspectives. **Circulation**, United States, v. 133, n. 4, p. 422-433, 2016.

- 27 BEATON, A. et al. Latent Rheumatic Heart Disease: Identifying the Children at Highest Risk of Unfavorable Outcome. **Circulation**, v. 136, n. 23, p. 2233-2244, 2017.
- 28 WATKINS, D. A. et al. Rheumatic Heart Disease Worldwide: JACC Scientific Expert Panel. **Journal of the American College of Cardiology**, United States, v. 72, n. 12, p. 1397-1416, 2018.
- 29 CARDOSO, F. et al. Persistent Sydenham's chorea. **Mov Disord**, v. 14, n. 5, p. 805-7, Sep 1999.
- 30 CARDOSO, F. et al. Chorea in fifty consecutive patients with rheumatic fever. **Mov Disord**, v. 12, n. 5, p. 701-3, Sep 1997.
- 31 WALKER, A. R. et al. Rheumatic chorea: relationship to systemic manifestations and response to corticosteroids. **J Pediatr**, v. 151, n. 6, p. 679-83, Dec 2007.
- 32 KILIC, A. et al. Neurologic and cardiac findings in children with Sydenham chorea. **Pediatr Neurol**, v. 36, n. 3, p. 159-64, Mar 2007.
- 33 CARDOSO, F. Autoimmune choreas. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 88, n. 5, p. 412-417, May 2017.
- 34 DE TEIXEIRA, A. L. et al. Frequency and significance of vocalizations in Sydenham's chorea. **Parkinsonism Relat Disord**, v. 15, n. 1, p. 62-3, Jan 2009.
- 35 TEIXEIRA, A. L. et al. Searching for the immune basis of obsessive-compulsive disorder. **Neuroimmunomodulation**, Switzerland, v. 21, n. 2-3, p. 152-158, 2014.
- 36 SWEDO, S. E. et al. High prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with Sydenham's chorea. **Am J Psychiatry**, v. 146, n. 2, p. 246-9, Feb 1989.
- 37 ASBAHR, F. R. et al. Obsessive-compulsive symptoms among patients with Sydenham chorea. **Biol Psychiatry**, v. 57, n. 9, p. 1073-6, May 1 2005.
- 38 MOREIRA, J. et al. Psychiatric disorders in persistent and remitted Sydenham's chorea. **Parkinsonism Relat Disord**, v. 20, n. 2, p. 233-6, Feb 2014.
- 39 CAVALCANTI, A. et al. Subtle cognitive deficits in adults with a previous history of Sydenham's chorea during childhood. **Arthritis Care Res (Hoboken)**, v. 62, n. 8, p. 1065-71, Aug 2010.

- 40 AUGUSTINE, F.; SINGER, H. S. Merging the Pathophysiology and Pharmacotherapy of Tics. **Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)**, v. 8, p. 595, 2018.
- 41 CH'EN, L. T.; ECONOMIDES, A. N.; LEMMI, H. Sydenham's chorea and seizures. Clinical and electroencephalographic studies. **Arch Neurol**, v. 35, n. 6, p. 382-5, Jun 1978.
- 42 DE ALVARENGA, P. G. et al. Higher prevalence of obsessive-compulsive spectrum disorders in rheumatic fever. **Gen Hosp Psychiatry**, v. 31, n. 2, p. 178-80, Mar-Apr 2009.
- 43 SHAVITT, R. G. et al. Tourette's Syndrome. **Psychiatr Clin North Am**, v. 29, n. 2, p. 471-86, Jun 2006.
- 44 CAVANNA, A. E. The neuropsychiatry of Gilles de la Tourette syndrome: The etat de l'art. **Rev Neurol (Paris)**, v. 174, n. 9, p. 621-627, Nov 2018.
- 45 AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition**. 5th Ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association, Ed., 2013.
- 46 PATEL, N.; JANKOVIC, J.; HALLETT, M. Sensory aspects of movement disorders. **The Lancet. Neurology**, v. 13, n. 1, p. 100-112, 2014.
- 47 ANDRES, D. S.; DARBIN, O. Complex Dynamics in the Basal Ganglia: Health and Disease Beyond the Motor System. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci**, v. 30, n. 2, p. 101-114, Spring 2018.
- 48 MCGREGOR, M. M.; NELSON, A. B. Circuit Mechanisms of Parkinson's Disease. **Neuron**, v. 101, n. 6, p. 1042-1056, Mar 20 2019.
- 49 HANAKAWA, T.; GOLDFINE, A. M.; HALLETT, M. A Common Function of Basal Ganglia-Cortical Circuits Subserving Speed in Both Motor and Cognitive Domains. **eNeuro**, v. 4, n. 6, p. ENEURO.0200-17.2017, 2017.
- 50 MEGA, M. S.; CUMMINGS, J. L. Frontal-subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. **The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences**, United States, v. 6, n. 4, p. 358-370, Fall 1994.

- 51 CHURCH, A. J. et al. CSF and serum immune parameters in Sydenham's chorea: evidence of an autoimmune syndrome? **Journal of Neuroimmunology**, v. 136, n. 1-2, p. 149-153, 2003.
- 52 DALE, R. C. et al. Antibodies to surface dopamine-2 receptor in autoimmune movement and psychiatric disorders. **Brain**, v. 135, n. Pt 11, p. 3453-68, Nov 2012.
- 53 KIRVAN, C. A. et al. Tubulin is a neuronal target of autoantibodies in Sydenham's chorea. **J Immunol**, v. 178, n. 11, p. 7412-21, Jun 1 2007.
- 54 KIRVAN, C. A. et al. Mimicry and autoantibody-mediated neuronal cell signaling in Sydenham chorea. **Nature medicine**, United States, v. 9, n. 7, p. 914-920, 2003.
- 55 BRIMBERG, L. et al. Behavioral, pharmacological, and immunological abnormalities after streptococcal exposure: a novel rat model of Sydenham chorea and related neuropsychiatric disorders. **Neuropsychopharmacology**, v. 37, n. 9, p. 2076-87, Aug 2012.
- 56 LOTAN, D. et al. Behavioral and neural effects of intra-striatal infusion of anti-streptococcal antibodies in rats. **Brain Behav Immun**, v. 38, p. 249-62, May 2014.
- 57 COX, C. J. et al. Brain human monoclonal autoantibody from sydenham chorea targets dopaminergic neurons in transgenic mice and signals dopamine D2 receptor: implications in human disease. **J Immunol**, v. 191, n. 11, p. 5524-41, Dec 1 2013.
- 58 BEN-PAZI, H.; STONER, J. A.; CUNNINGHAM, M. W. Dopamine receptor autoantibodies correlate with symptoms in Sydenham's chorea. **PLoS One**, v. 8, n. 9, p. e73516, 2013.
- 59 BRILOT, F. et al. Antibody binding to neuronal surface in Sydenham chorea, but not in PANDAS or Tourette syndrome. **Neurology**, v. 76, n. 17, p. 1508-1513, 2011.
- 60 BONELLI, R. M.; CUMMINGS, J. L. Frontal-subcortical circuitry and behavior. **Dialogues in clinical neuroscience**, v. 9, n. 2, p. 141-151, 2007.
- 61 PADILHA, S. et al. Efficacy and safety of drugs for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. **Eur Child Adolesc Psychiatry**, v. 27, n. 10, p. 1335-1345, Oct 2018.
- 62 VARIGONDA, A. L.; JAKUBOVSKI, E.; BLOCH, M. H. Systematic Review and Meta-Analysis: Early Treatment Responses of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and

- Clomipramine in Pediatric Obsessive-Compulsive Disorder. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v. 55, n. 10, p. 851-859 e2, Oct 2016.
- ⁶³ ABRAMOWITZ, J. S. et al. New Directions in the Cognitive-Behavioral Treatment of OCD: Theory, Research, and Practice. **Behavior therapy**, England, v. 49, n. 3, p. 311-322, 2018.
- ⁶⁴ BENDTSEN, L. et al. Guideline on the use of onabotulinumtoxinA in chronic migraine: a consensus statement from the European Headache Federation. **The journal of headache and pain**, v. 19, n. 1, p. 91-91, 2018.
- ⁶⁵ MARINO, C. Acute migraine treatment guideline. **Annals of internal medicine**, United States, v. 139, n. 7, p. 603-604, 2003.
- ⁶⁶ SACCO, S. et al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. **The journal of headache and pain**, v. 20, n. 1, p. 6-6, 2019.
- ⁶⁷ SILBERSTEIN, S. D. et al. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. **Neurology**, v. 78, n. 17, p. 1337-1345, 2012.
- ⁶⁸ KANNER, A. M. et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new-onset epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. **Neurology**, United States, v. 91, n. 2, p. 74-81, 2018.
- ⁶⁹ DEAN, S. L.; SINGER, H. S. Treatment of Sydenham's Chorea: A Review of the Current Evidence. **Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)**, v. 7, p. 456, 2017.
- ⁷⁰ GIMENO, H. et al. Functional Impact of Sydenham's Chorea: A Case Report. **Tremor and other hyperkinetic movements (New York, N.Y.)**, v. 3, p. tre-03-128-3381-1, 2013.
- ⁷¹ KARTHIKEYAN, G.; GUILHERME, L. Acute rheumatic fever. **The Lancet**, v. 392, n. 10142, p. 161-174, 2018.
- ⁷² WALKER, K. G.; WILMSHURST, J. M. An update on the treatment of Sydenham's chorea: the evidence for established and evolving interventions. **Ther Adv Neurol Disord**, v. 3, n. 5, p. 301-9, Sep 2010.

- 73 KORN-LUBETZKI, I.; BRAND, A.; STEINER, I. Recurrence of Sydenham chorea: implications for pathogenesis. **Arch Neurol**, v. 61, n. 8, p. 1261-4, Aug 2004.
- 74 GURKAS, E. et al. Predictors of recurrence in Sydenham's chorea: Clinical observation from a single center. **Brain Dev**, v. 38, n. 9, p. 827-34, Oct 2016.
- 75 GERBER, M. A. et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. **Circulation**, United States, v. 119, n. 11, p. 1541-1551, 2009.
- 76 CARDOSO, F. Sydenham's Chorea. **Curr Treat Options Neurol**, v. 10, n. 3, p. 230-5, May 2008.
- 77 DEMIROREN, K. et al. Sydenham's chorea: a clinical follow-up of 65 patients. **Journal of child neurology**, United States, v. 22, n. 5, p. 550-554, 2007.
- 78 TEIXEIRA, A. L. et al. Sydenham's chorea may be a risk factor for drug induced parkinsonism. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 74, n. 9, p. 1350-1351, 2003.
- 79 BASHIR, H.; JANKOVIC, J. Treatment options for chorea. **Expert Rev Neurother**, v. 18, n. 1, p. 51-63, Jan 2018.
- 80 PEÑA, J. et al. Comparison of the efficacy of carbamazepine, haloperidol and valproic acid in the treatment of children with Sydenham's chorea: clinical follow-up of 18 patients. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, Brazil, v. 60, n. 2-B, p. 374-377, 2002.
- 81 GENEL, F. et al. Sydenham's chorea: clinical findings and comparison of the efficacies of sodium valproate and carbamazepine regimens. **Brain & development**, Netherlands, v. 24, n. 2, p. 73-76, 2002.
- 82 STEINBERG, A.; REIFEN, R. M.; LEIFER, M. Efficacy of valproic acid in the treatment of Sydenham's chorea. **Journal of child neurology**, United States, v. 2, n. 3, p. 233-234, 1987.
- 83 DAOUD, A. S. et al. Effectiveness of sodium valproate in the treatment of Sydenham's chorea. **Neurology**, United States, v. 40, n. 7, p. 1140-1141, 1990.

- 84 HAREL, L. et al. Successful treatment of rheumatic chorea with carbamazepine. **Pediatric neurology**, United States, v. 23, n. 2, p. 147-151, 2000.
- 85 SAHIN, S.; CANSU, A. A New Alternative Drug With Fewer Adverse Effects in the Treatment of Sydenham Chorea: Levetiracetam Efficacy in a Child. **Clin Neuropharmacol**, v. 38, n. 4, p. 144-6, Jul-Aug 2015.
- 86 SINGER, C. Comprehensive treatment of Huntington disease and other choreic disorders. **Cleve Clin J Med**, v. 79 Suppl 2, p. S30-4, Jul 2012.
- 87 CARDOSO, F. et al. Treatment of Sydenham chorea with corticosteroids. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, United States, v. 18, n. 11, p. 1374-1377, 2003.
- 88 TEIXEIRA, A. L., JR.; MAIA, D. P.; CARDOSO, F. Treatment of acute Sydenham's chorea with methyl-prednisolone pulse-therapy. **Parkinsonism Relat Disord**, v. 11, n. 5, p. 327-30, Aug 2005.
- 89 FUSCO, C.; SPAGNOLI, C. Corticosteroid treatment in Sydenham's chorea. **Eur J Paediatr Neurol**, v. 22, n. 2, p. 327-331, Mar 2018.
- 90 FUSCO, C. et al. Acute and chronic corticosteroid treatment of ten patients with paralytic form of Sydenham's chorea. **Eur J Paediatr Neurol**, v. 16, n. 4, p. 373-8, Jul 2012.
- 91 PAZ, J. A.; SILVA, C. A.; MARQUES-DIAS, M. J. Randomized double-blind study with prednisone in Sydenham's chorea. **Pediatr Neurol**, v. 34, n. 4, p. 264-9, Apr 2006.
- 92 GREEN, L. N. Corticosteroids in the treatment of Sydenham's chorea. **Archives of neurology**, United States, v. 35, n. 1, p. 53-54, 1978.
- 93 GARVEY, M. A. et al. Treatment of Sydenham's chorea with intravenous immunoglobulin, plasma exchange, or prednisone. **Journal of child neurology**, United States, v. 20, n. 5, p. 424-429, 2005.
- 94 MOHAMMAD, S. S.; DALE, R. C. Principles and approaches to the treatment of immune-mediated movement disorders. **Eur J Paediatr Neurol**, v. 22, n. 2, p. 292-300, Mar 2018.

- 95 GREGOROWSKI, C. et al. Neuropsychological manifestations in children with Sydenham's chorea after adjunct intravenous immunoglobulin and standard treatment. **Metab Brain Dis**, v. 31, n. 1, p. 205-12, Feb 2016.
- 96 WALKER, K. et al. Treatment of sydenham chorea with intravenous immunoglobulin. **J Child Neurol**, v. 27, n. 2, p. 147-55, Feb 2012.
- 97 BOERSMA, N. A. et al. Successful treatment of Sydenham's chorea with intravenous immunoglobulin. **BMJ case reports**, v. 2016, p. bcr2015211673, 2016.
- 98 MOHAMMAD, S. S. et al. Intravenous immunoglobulin in acute Sydenham's chorea: A systematic review. **J Paediatr Child Health**, v. 51, n. 12, p. 1235-8, Dec 2015.
- 99 VAN IMMERZEEL, T. D.; VAN GILST, R. M.; HARTWIG, N. G. Beneficial use of immunoglobulins in the treatment of Sydenham chorea. **European journal of pediatrics**, v. 169, n. 9, p. 1151-1154, 2010.
- 100 LANG, R. M. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 28, n. 1, p. 1-39.e14, Jan 2015.
- 101 NISHIMURA, R. A. et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **J Thorac Cardiovasc Surg**, v. 148, n. 1, p. e1-e132, Jul 2014.
- 102 BRUCKI, S. M. et al. [Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil]. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 61, n. 3b, p. 777-81, Sep 2003.
- 103 BEATO, R. et al. Frontal assessment battery in a Brazilian sample of healthy controls: normative data. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 70, n. 4, p. 278-80, Apr 2012.
- 104 ZIGMOND, A. S.; SNAITH, R. P. The hospital anxiety and depression scale. **Acta Psychiatr Scand**, v. 67, n. 6, p. 361-70, Jun 1983.
- 105 GOODMAN, W. K. et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity. **Arch Gen Psychiatry**, v. 46, n. 11, p. 1012-6, Nov 1989.
- 106 FISHER, R. S. et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. **Epilepsia**, v. 58, n. 4, p. 531-542, Apr 2017.

- 107 Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. **Cephalalgia**, v. 38, n. 1, p. 1-211, Jan 2018.
- 108 JESSEN, F. et al. The characterisation of subjective cognitive decline. **Lancet Neurol**, v. 19, n. 3, p. 271-278, Mar 2020.
- 109 PAULA, J. J. D. et al. Screening for Executive Dysfunction with the Frontal Assessment Battery: Psychometric Properties Analysis and Representative Normative Data for Brazilian Older Adults. **Psicologia em Pesquisa**, v. 7, n. 1, p. 89-98, 2013.
- 110 GOODMAN, W. K. et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. **Archives of general psychiatry**, United States, v. 46, n. 11, p. 1006-1011, 1989.
- 111 DAMÁSIO, B. F.; ANDRADE, T. F.; KOLLER, S. H. Psychometric Properties of the Brazilian 12-Item Short-Form Health Survey Version 2 (SF-12v2). **Paidéia (Ribeirão Preto)**, v. 25, n. 60, p. 29-37, 2015.

APÊNDICES

Apêndice A – Termo de consentimento livre e esclarecido

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Introdução

Seu médico já lhe informou sobre a pesquisa que estamos realizando para avaliar a presença de acidente vascular cerebral (AVC) e/ou outras doenças neurológicas e psiquiátricas e seus determinantes em pacientes que têm cardiopatia reumática.

Você tem a condição conhecida como cardiopatia reumática e está sendo convidado a participar do estudo que visa identificar a presença de doenças neurológicas (incluindo o AVC) e doenças psiquiátricas, além de investigar suas causas. Nós convidaremos todos os pacientes acompanhados no ambulatório de cardiologia que sabidamente têm cardiopatia reumática e possam ter estas outras condições de saúde. Se concordar em participar, você será convidado a ser avaliado por neurologista que fará uma série de testes para verificar se você tem algumas destas doenças.

Titulo do Projeto de Pesquisa:

“CARDIOPATIA REUMÁTICA CRÔNICA: MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, COMORBIDADES E SEUS DETERMINANTES”

Descrição do Projeto de Pesquisa

A cardiopatia reumática crônica é uma doença cardíaca que ocorre em pacientes com febre reumática. A febre reumática ocorre devido complicações de infecções de garganta causadas por uma bactéria conhecida como estreptococos. Além da cardiopatia reumática, a febre reumática pode causar inflamação nas articulações (joelhos, por exemplo), lesões de pele e problemas neurológicos.

A cardiopatia reumática é caracterizada principalmente pelo acometimento inflamatório das valvas cardíacas. Esta inflamação das valvas cardíacas pode mudar a sua estrutura e funcionamento, levando a uma série de complicações de saúde, incluindo o AVC. A doença valvar pode predispor a formação de trombos dentro do coração, que pode se desprender e se ser levado junto com a circulação do sangue para alguma pequena artéria que irriga o cérebro e obstruí-la. A falha na circulação cerebral, leva a uma isquemia e morte de neurônios, o que caracteriza o AVC (“derrame”).

Apesar de sabermos da relação do AVC com a cardiopatia reumática, ainda não sabemos com certeza quais são os fatores presentes no coração que levam a formar os trombos e

causar o AVC. Neste estudo, pretendemos verificar quais alterações presentes no coração que podem causar o AVC.

Além do AVC, outras doenças neurológicas podem ocorrer na cardiopatia reumática. Assim como a febre reumática pode levar a inflamação no coração, ela também pode levar a inflamação de algumas estruturas do cérebro.

Em crianças e adolescentes sabemos que a febre reumática pode levar a uma doença chamada coreia de Sydenham (caracterizadas por movimentos contínuos e involuntários), tiques (“manias” de fazer movimentos repetitivos), sintomas de dificuldades de atenção e raciocínio, além de sintomas de ansiedade, depressão e transtorno obsessivo-compulsivo (a pessoa tem ideias repetidas de limpar, organizar, conferir, dentre outros e necessidade de fazê-los para não ficar ansioso).

Na cardiopatia reumática crônica percebemos a presença destes problemas neurológicos em alguns adultos, assim como nas crianças e adolescentes, porém mais discretos. Por isso, podem não ser valorizados no dia-a-dia pelos médicos. Além disso, também não sabemos quais são os motivos que fazem com que essas doenças e sintomas neurológicos e psiquiátricos fiquem persistentes até os pacientes atingirem a idade adulta.

Objetivo

Nossa intenção com esse estudo é:

- 1) estudar presença do AVC e as causas que podem levar ao aumento do número de casos de AVC na cardiopatia reumática e
- 2) verificar a presença das demais doenças neurológicas e psiquiátricas nos pacientes com cardiopatia reumática e tentar entender quais são os motivos de persistirem mesmo após atingirem a idade adulta.

Procedimentos

Para a execução desta pesquisa você será avaliado por neurologista treinado para detectar o AVC e os demais problemas neurológicos e psiquiátricos. Ele fará perguntas sobre sua saúde, fará alguns testes de memória e fará exame físico. Adicionalmente avaliaremos exames complementares, tais como tomografia ou ressonância de crânio. Todos os dados serão registrados em formulário próprio.

Riscos e desconfortos

Nós avaliaremos somente os exames que rotineiramente são realizados no AVC e para as demais doenças neurológicas e psiquiátricas. Provavelmente vocês já os possui quando passou pela consulta no ambulatório de cardiopatia reumática ou por algum neurologista. Deveremos apenas analisa-los. Portanto, a pesquisa não trará nenhum risco ou desconforto para você.

Benefícios

No caso de diagnosticarmos AVC e definir suas causas, verificaremos a necessidade de ajuste nas medicações em que você faz uso para melhorar a prevenção de novos eventos. Poderemos encaminhar você para acompanhamento contínuo com neurologista, fisioterapeuta, fonoaudiólogo e demais profissionais para reabilitação.

No caso de diagnóstico de demais doenças neurológicas e psiquiátricas, você será encaminhado para acompanhamento especializado.

Além disso, com este estudo você estará ajudando a descoberta de novos conhecimentos médicos, que poderão no futuro resultar na prevenção de um número grande de AVCs (derrames) no Brasil (e em todas as regiões onde a cardiopatia reumática é comum).

Participação voluntária

Sua participação neste estudo é totalmente voluntária. Você pode desistir de participar a qualquer momento. Como estamos fazendo apenas um convite, caso você não queira participar ou resolva retirar-se do estudo, isto não trará prejuízo à continuação de seu cuidado e tratamento.

Você pode perguntar aos investigadores qualquer questão relacionada ao estudo. Os pesquisadores se comprometem a proporcionar-lhe informações quando necessário.

Confidencialidade

Toda informação obtida sobre você será mantida em poder do pesquisador principal. Apenas pessoas envolvidas neste estudo terão acesso a estas informações. Dados de identificação pessoal serão removidos das fichas, relativas ao estudo, e guardadas em arquivo separado. Todo o esforço será feito no sentido de manter a confidencialidade das informações.

Este termo de consentimento será obtido pelo pesquisador, Dr. Luiz Paulo Bastos Vasconcelos e permanecerá em seu poder até o final da pesquisa.

Contato com o pesquisador

Pode ser feito pelo telefone 34099438 (Setor de cardiologia Hospital das Clínicas da UFMG) com o pesquisador principal (Dra. Maria do Carmo Pereira Nunes). Também poderá ser feito o contato com o Comitê de Ética e Pesquisa Humana, Av. Pres. Antônio Carlos, 6627- Unidade Administrativa II – 2º andar – Sala 2005, CEP: 31.270-901 – BH-MG, Telefax (31) 34094592-email: coep@prpq.ufmg.br

Consentimento

Li e entendi as informações precedentes. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, indicando o meu consentimento para que eu próprio participe do estudo, até que eu decida o contrário. Confirmando que recebi uma segunda via desse documento.

Belo Horizonte, _____ de _____ de ____ - ____

Ass. do paciente ou responsável: _____

Ass. do pesquisador: _____

Ass. Da testemunha: _____

Apêndice B – Protocolos de avaliação

Protocolo 1: Avaliação cardiológica dos pacientes com cardiopatia reumática crônica:

Nome:				
Data de inclusão no estudo:		Número no estudo:		
Endereço:				
Cidade:		Outros telefones:		
Telefone fixo:		Telefone cel:		
Nascimento:		Idade:	1- Feminino () 2- Masculino ()	
Raça:	1- Branco ()	2- Negro ()	3- Pardo () 3- Asiático () 4- Outras ()	
Escolaridade (em anos completos):	Ocupação:		Fonte de renda:	
			Situação Previdenciária:	
Peso (Kg):	Altura (cm):		Superfície corporal (m ²):	

HISTÓRIA CLÍNICA:

CF NYHA:	1- Classe I ()	2- Classe II ()	3- Classe III ()	4- Classe IV ()			
Hemoptise:	1- Sim ()			0- Não ()			
Precordialgia:	1- Sim ()			0- Não ()			
Disfunção VD:	1- Sim ()			0- Não ()			
Eventos embólicos:	0- Não ()	1- Pulmon. ()	2- AIT ()	3- AVC ()	4- Sistêmica ()	5- Outros ()	
Data do evento:	Recorrência:		0- Sim ()	1- Não ()			
Plastia percutânea prévia:	0- Não ()	1- Uma ()	2- Duas ou mais ()		Data último procedimento:		
Plastia aberta prévia:	0- Não ()	1- Uma ()	2- Duas ou mais ()		Data último procedimento:		
Co-morbidades:	0- Não ()	1- HAS ()	2- DM ()	3- DCC ()	4- Outras () Quais:		
Episódios prévios de FA paroxística:	1- Sim ()			0- Não ()			
Medicações atuais:	IECA:	1- Sim ()		0- Não ()			
	Diuréticos:	1- Sim ()		0- Não ()			
	Beta-bloqueadores:	1- Sim ()		0- Não ()			
	Digitálicos:	1- Sim ()		0- Não ()			
	BRA:	1- Sim ()		0- Não ()			
	Espironolactona:	1- Sim ()		0- Não ()			
	Anticoagulantes	0- Não ()	1- varfarina ()	2- dabigatran ()	3- rivaroxaban ()	4- apixaban ()	5 – outros ()
	Bloqueador canal de Ca:	1- Sim ()			0- Não ()		
	Inibidor plaquetário:	0- Não ()	1- AAS ()	2- clopidogrel ()	3- outros ()		
	Penicilina benzatina:	1- Sim ()			0- Não ()		

Corticóides:	1- Sim ()			0- Não ()			
Anti-inflamatórios:	1- Sim ()			0- Não ()			
Triptanos:	1- Sim ()			0- Não ()			
Analgésicos Simples:	1- Sim ()			0- Não ()			
Estatinas:	0- Não ()	1- sinvastatina ()	2- atorvastatina ()	3- rosuvastatina ()	4- outras ()		
Anticonvulsivantes:	0- Não ()	1- carbamazepina ()	2- fenobarbital ()	3- fenitoína ()	4- valproato ()	5- outros ()	
Antidepressivos:	0- Não ()	1- fluoxetina ()	2- amitriptilina ()	3- citalopram ()	4- sertralina ()	5- outros ()	
Neurolépticos:	0- Não ()	1- haloperidol ()	2- clorpromazina ()	3- risperidona ()	4- quetiapina ()	5- outros ()	
Outros:	1- Sim ()			0- Não ()			
Profilaxia secundária (penicilina benzatina):	1- Sim ()		0- Não ()		Data início:		
					Por quanto tempo:		
					Qual intervalo:		
Amigdalites de repetição:	1- Sim ()		0- Não ()				
F. reumática em irmãos:	1- Sim ()		0- Não ()				
Data do diagnóstico da doença reumática:	Idade:			Data:			
Data do diagnóstico do acometimento cardíaco:	Idade:			Data:			
Manifestações da febre reumática:	0- Não ()	1- Cardite ()	2- Artrite ()	3- Coreia ()	4- Eritema marginatum ()	5- Nódulos subcutâneos ()	6- Duas ou mais () Quais:
Comentários:							

EXAME FÍSICO CARDIOVASCULAR:

FC (bpm):	Pulso arterial regular: 1- Sim () 0- Não ()
PAS (mmHg):	PAD (mmHg):

ELETROCARDIOGRAMA:

Data:	
Ritmo:	1- Sinusal () 2- Fibrilação atrial () 3- Outros ()

HOLTER DE 24H:

Realizado: 1- Sim () 0- Não ()	
Data:	
Ritmo:	1- Sinusal () 2- Fibrilação atrial () 3- FA paroxística ()

DADOS ECOCARDIOGRÁFICOS:

Diâmetro VD (mm)	AVM planimetria (cm ²)
AO (mm)	AVM PHT (cm ²)
AE Antero-Posterior Eixo longo (mm):	Mobilidade folhetos (1-4)
AE latero-lateral 4 câmaras (mm):	Espessamento folhetos (1-4)
AE latero-lateral 2 câmaras (mm):	Aparato subvalvar (1-4)

AAE V1:		Calcificação (1-4)	
AAE V2:		Gradiente máx. mitral (mmHg)	
Contraste atrial espontâneo:		Gradiente méd. mitral (mmHg)	
Rampa de inclinação da onda E(cm/s ²)		TVI VM (cm)	
Volume AE (ml)		AVA Bernoulli (cm ²)	
Volume AE ind. (ml/m ²)		Gradiente máx. aórtico (mmHg)	
dVSVE (mm)		Gradiente méd. aórtico (mmHg)	
DdVE (mm)		TVI VAo (cm)	
DsVE (mm)		TVI VSVE (cm)	
SIV (mm)		Reg. aórtica PHT (ms)	
PP (mm)		Reg. tricúspide (m/s)	
FEVE (%)		VCI repouso (mm)	
FEVE Simpson (%)		VCI inspiração (mm)	
AD área (cm ²)		Varição: 1- < 50% () 2- > 50% ()	
AD volume ind. (ml/m ²)		PAD estimada (mmHg)	
VD área frac. diást. (cm ²)		Gradiente máx. tricúspide (mmHg)	
VD área frac. sist. (cm ²)		Gradiente méd. tricúspide (mmHg)	
VD Doppler Tec. e' (cm/s)			
VD Doppler Tec. a' (cm/s)			
VD Doppler Tec. S (cm/s)			
TAPSE (mm)			
Índice Tei: A: B:			
Função VD:	1- Normal ()	2- Leve ()	3- Moderada () 4- Grave ()
Acometimento reumático:	1- VM ()	2- VM e VAo ()	3- VM, VAo, VT () 4- VM e VT ()
Regurgitação mitral:	0- Não ()	1- Leve ()	2- Moderada () 3- Grave ()
Regurgitação tricúspide:	0- Não ()	1- Leve ()	2- Moderada () 3- Grave ()
Regurgitação tricúspide:	1- Reumática ()	2- Funcional ()	
Regurgitação aórtica:	0- Não ()	1- Leve ()	2- Moderada () 3- Grave ()
Lesão predominante:	1- EM ()	2- IM ()	3- DLM bal. () 4- EAo () 5- IAo () 6- DLAo bal. ()

Protocolo 2: Manifestações neurológicas e psiquiátricas na cardiopatia reumática crônica:

HISTÓRICO DE MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS

Eventos embólicos no SNC:	1- AIT ()	2- AVC ()
Data do evento:	Recorrência:	1- Sim () 0- Não ()
Déficits Neurológicos relacionados ao AVE ou AIT:	1- Manifestações cognitivas:	
	a) Sonolência ou estupor	1- Sim () 0- Não ()
	b) Desorientação tempo/espaço ()	1- Sim () 0- Não ()
	c) Afasia de expressão ()	1- Sim () 0- Não ()
	d) Afasia receptiva ()	1- Sim () 0- Não ()
	e) Dificuldades de memória ()	1- Sim () 0- Não ()
	f) Dificuldades de executar tarefas ()	1- Sim () 0- Não ()
	g) Outras ()	1- Sim () 0- Não ()
	Qual:	

	2- Acometimento de nervos cranianos	1- Sim () Qual:	0- Não ()
	3- Hemiparesia/hemiplegia	1- Sim () Qual lado:	0- Não ()
	4- Percepção de desequilíbrio e/ou instabilidade postural	1- Sim () Quais:	0- Não ()
	5- Percepção de dificuldades na coordenação dos movimentos	1- Sim () Comentário:	0- Não ()
	6- Percepção de movimentos involuntários	1- Sim () Comentário:	0- Não ()
	7- Percepção de alentecimento dos movimentos	1- Sim () Comentário:	0- Não ()
	10- Alterações da marcha	1- Sim () Comentário:	0- Não ()
	11- Alterações Sensitivas	1- Sim () Comentário:	0- Não ()

Manifestações neurológicas nos pacientes SEM AVE ou AIT	1- Coreia Você já observou movimentos involuntários em membros, tronco, pescoço ou na face?	1- Sim () Comentário:	0- Não ()
	2- Tiques a) Você já observou movimentos repetitivos característicos, impossíveis de serem inibidos por sua vontade, em alguma parte do corpo? b) Além dos movimentos característicos, você tem dificuldades de inibir o desejo de fazer sons repetitivos com a voz ou falar palavras, por exemplo?	1- Sim () Comentário:	0- Não ()
	3- Sintomas Obsessivos Compulsivos a) Você apresenta idéias recorrentes a respeito de limpeza, assepsia, conferência ou	1- Sim () Comentário:	0- Não ()

	<p>preocupações com algo específico no qual vc mesmo acha exagerado mas não consegue inibir?</p> <p>b) Você geralmente você pratica algumas ações repetitivas para aliviar a tensão destas idéias, tais como: lavar as mãos ou confeir as portas?</p>		
<p>4- Sintomas Depressivos</p> <p>a) No último mês, você sentiu-se muitas vezes triste, deprimido ou sem esperança?</p> <p>b) No último mês você sentiu pouco interesse ou prazer na realização de atividades que normalmente gostava de fazer?</p>	<p>1- Sim ()</p> <p>Comentário:</p>		<p>0- Não ()</p>
<p>5- Sintomas de Ansiedade</p> <p>a) Você tem preocupações excessivas e pensamentos intrusivos?</p> <p>b) Você tem sofrido ou tendo dificuldades no dia a dia devido suas preocupações?</p>	<p>1- Sim ()</p> <p>Comentário:</p>		<p>0- Não ()</p>
<p>4 – Crises epilepticas</p> <p>Você já apresentou perda da consciência ou crises de convulsão?</p>	<p>1- Sim ()</p> <p>Comentário:</p>		<p>0- Não ()</p>
<p>5- Cefaleia</p> <p>Você apresenta crises de dor de cabeça limitantes e de forte intensidade?</p>	<p>1- Sim ()</p> <p>Comentário:</p>		<p>0- Não ()</p>
<p>6- Migrânea</p> <p>Observar critérios de Migrânea segundo ICHD – 3 beta</p>	<p>1- Sim ()</p> <p>Comentário:</p>		<p>0- Não ()</p>
<p>7- Queixas cognitivas</p> <p>Você apresenta dificuldades de se concentrar, dificuldades de memória, alguma dificuldade de raciocinar ou realizar suas atividades cotidianas?</p>	<p>1- Sim ()</p> <p>Comentário:</p>		<p>0- Não ()</p>

PRESENÇA DE ALGUM CRITÉRIO DE EXCLUSÃO:

CRITÉRIO	1- SIM	0- NÃO	
História de AVE	()	()	
Endocardite infecciosa	()	()	
História de demência, encefalite ou encefalopatia	()	()	

EXAME NEUROLÓGICO

Função Avaliada			Observações:
Mini-Mental	___ / 30		
Nervos Cranianos	1- Oftálmico	D() E()	
	2- Ótico	D() E()	
	3- Oculomotor	D() E()	
	4- Troclear	D() E()	
	5- Trigêmio	D() E()	
	6- Abducente	D() E()	
	7- Facial	D() E()	
	8- Vestibulo-coclear	D() E()	
	9- Glossofaríngeo	D() E()	
	10- Vago	D() E()	
	11- Acessório	D() E()	
	12- Hipoglosso	D() E()	
Aspectos Cognitivos	1- Afasia de expressão	1- Sim() 0- Não()	
	2- Afasia receptiva	1- Sim() 0- Não()	
	3- Apraxia ideomotora	1- Sim() 0- Não()	
	4- Agnosia	1- Sim() 0- Não()	
	5- Negligência motora	D() E()	
	6- Negligência sensitiva (heminégligência)	D() E()	
Motricidade	1- Hemiparesia proporcionada	D() E()	
	2- Hemiparesia predomínio crural	D() E()	
	3- Hemiparesia predomínio braquial	D() E()	
	4- Hemiplegia	D() E()	
	5- Monoplegia MMSS	D() E()	
	6- Monoplegia MMSS	D() E()	
Sensibilidade	1- Hipoestesia tátil, térmica ou dolorosa	D() E()	
	2- Hiperestesia tátil, térmica ou dolorosa	D() E()	

	3- Alteração de sensibilidade profunda (tato epicrítico, vibração e propriocepção)	D() E ()	
--	--	------------	--

Manifestações de núcleos da base	1- Coréia	D() E () Segmentar () Generalizada ()	
	2- Parkinsonismo	D() E () Segmentar () Generalizada ()	
	3- Distonia	D() E () Segmentar () Generalizada ()	
	4- Mioclonia	D() E () Segmentar () Generalizada ()	
	5 - Tremor	D() E () Segmentar () Generalizada ()	
Sinais cerebelares	1- Ataxia axial	1- Sim() 0- Não()	
	2- Ataxia apendicular	1- Sim() 0- Não()	
Marcha	1- Marcha hemiparética	D() E ()	
	2- Marcha atáxica espinhal (sensitiva)	1- Sim() 0- Não()	
	3- Marcha atáxica cerebelar	1- Sim() 0- Não()	
	4- Marcha parkinsoniana	1- Sim() 0- Não()	
	5 – Marcha de pequenos passos	1- Sim() 0- Não()	

DADOS DOPPLER DE CARÓTIDAS E VERTEBRAIS:

Data:		
Artéria	Grau de Obstrução do fluxo	Sinais de Placa Complicada
A. carótida comum D		1- Sim() 0- Não()
A. carótida interna D		1- Sim() 0- Não()
Bulbo carotídeo D		1- Sim() 0- Não()
A. carótida comum E		1- Sim() 0- Não()
A. carótida interna E		1- Sim() 0- Não()
Bulbo carotídeo E		1- Sim() 0- Não()
A. vertebral D		1- Sim() 0- Não()
A. Vertebral E		1- Sim() 0- Não()

DADOS RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE CRÂNIO:

Data:		
Local anatômico da Lesão		Comentários

Totalidade de Circulação Anterior D	1- Sim() 0- Não()	
Território de ACA D	1- Sim() 0- Não()	
Território total de ACM D	1- Sim() 0- Não()	
Capsula interna D	1- Sim() 0- Não()	
Corora radiada D	1- Sim() 0- Não()	
Núcleos da base D	1- Sim() 0- Não()	
Território de ACP D	1- Sim() 0- Não()	
Totalidade de Circulação Anterior E	1- Sim() 0- Não()	
Território de ACA E	1- Sim() 0- Não()	
Território total de ACM E	1- Sim() 0- Não()	
Capsula interna E	1- Sim() 0- Não()	
Corora radiada E	1- Sim() 0- Não()	
Núcleos da base E	1- Sim() 0- Não()	
Território de ACP E	1- Sim() 0- Não()	
Vermis Cerebelar	1- Sim() 0- Não()	
Hemisferio cerebelar D	1- Sim() 0- Não()	
Hemisfério cerebelar E	1- Sim() 0- Não()	
Mesencéfalo	1- Sim() 0- Não()	
Ponte	1- Sim() 0- Não()	
Bulbo	1- Sim() 0- Não()	

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE CRÂNIO:

Data:		
Local anatômico da Lesão		Comentários
Totalidade de Circulação Anterior D	1- Sim() 0- Não()	
Território de ACA D	1- Sim() 0- Não()	
Território total de ACM D	1- Sim() 0- Não()	
Capsula interna D	1- Sim() 0- Não()	
Corora radiada D	1- Sim() 0- Não()	
Núcleos da base D	1- Sim() 0- Não()	
Território de ACP D	1- Sim() 0- Não()	
Totalidade de Circulação Anterior E	1- Sim() 0- Não()	
Território de ACA E	1- Sim() 0- Não()	
Território total de ACM E	1- Sim() 0- Não()	
Capsula interna E	1- Sim() 0- Não()	
Corora radiada E	1- Sim() 0- Não()	
Núcleos da base E	1- Sim() 0- Não()	
Território de ACP E	1- Sim() 0- Não()	
Vermis Cerebelar	1- Sim() 0- Não()	
Hemisferio cerebelar D	1- Sim() 0- Não()	
Hemisfério cerebelar E	1- Sim() 0- Não()	
Mesencéfalo	1- Sim() 0- Não()	
Ponte	1- Sim() 0- Não()	
Bulbo	1- Sim() 0- Não()	

DIAGNÓSTICO:

Cardiólogo:
Neurológico: - Topográfico: - Síndromico: - Etiológico:
Diagnóstico Psiquiátrico:

Apêndice C – Parecer ético

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: CARDIOPATIA REUMÁTICA CRÔNICA: MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, COMORBIDADES E SEUS DETERMINANTES

Pesquisador: Maria do Carmo Pereira Nunes

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 19822819.2.0000.5149

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.586.751

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo de coorte contemporâneo que visa avaliar a prevalência e incidência de complicações neurológicas e psiquiátricas em sujeitos com diagnóstico de cardiopatia reumática crônica. Os autores relatam que transtornos neuropsiquiátricos vem sendo descritos nessa população, todavia ainda não se conhece a real incidência desses transtornos e seus fatores determinantes. O estudo será realizado no ambulatório de Cardiopatia Reumática do Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas da UFMG. Serão incluídos sujeitos maiores de 18 anos e com diagnóstico confirmado de cardiopatia reumática e que apresentem acometimento da valva mitral isolada ou associada a outras lesões valvares. Os sujeitos que apresentarem cardiopatia de etiologia reumática não comprovada, acidente vascular cerebral prévio de origem cardioembólica não reumática, hemorragia subaracnóideia com comprometimento de sistema nervoso central prévio, diagnóstico de coreia de outra etiologia que não reumática. Serão incluídos 257 sujeitos (não ha calculo de amostra descrito). O estudo será um estudo observacional com avaliação basal realizada através de entrevista estruturada realizada por neurologista. O acompanhamento dos pacientes será feito através do acompanhamento do prontuário com preenchimento de um instrumento padronizado e validado de acompanhamento. Serão anotados exames e diagnósticos dos pacientes. Não há descrição de quanto tempo durará o seguimento dos participantes.

Continuação do Parecer: 3.586.751

Objetivo da Pesquisa:

Os objetivos do estudo são estudar presença do AVC e as causas que podem levar ao aumento do número de casos de AVC na cardiopatia reumática e verificar a presença das demais doenças neurológicas e psiquiátricas nos pacientes com cardiopatia reumática e tentar entender quais são os motivos de persistirem mesmo após atingirem a idade adulta.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e benefícios do projeto estão bem descritos no TCLE. Por trata-se de um estudo observacional os riscos são reduzidos. A avaliação neurológica costuma ser longa e pode gerar cansaço nos participantes. Esta situação está explicada no TCLE.

A avaliação neurológica dos participantes possibilitará o diagnóstico de situações clínicas previamente não identificadas ou a elucidação de situações clínicas de diagnóstico duvidoso. Nestes casos, será realizado o encaminhamento do participante do estudo para o adequado manejo clínico e elaboração de melhor estratégia preventiva.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de uma pesquisa relevante que tem o potencial de acrescentar informações novas e relevantes ao conhecimento atual sobre a febre reumática. Ademais, o estudo tem um benefício direto e relevante aos seus participantes. Os pesquisadores ofereceram manejo e encaminhamento das patologias encontradas na avaliação dos participantes.

O projeto será realizado apenas na UFMG seu mérito foi avaliado pela câmara departamental tendo o estudo sido aprovado pelo parecer CLM-036-19.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O estudo apresenta os seguintes termos:

Mencionar se os termos estão adequados.

- 1) Folha de rosto preenchida e assinada.
- 2) Aprovação da Câmara Departamental (parecer CLM-036-19)
- 4) Declaração da Gerência de Ensino e Pesquisa com aprovação do projeto.
- 5) Instrumentos de coleta de dados descritos no projeto completo
- 6) Projeto completo
- 7) TCLE – o TCLE deve deixar claro o tempo de duração do estudo para o participante; entretanto na área contato com o pesquisador deve ficar claro que o contato sobre as dúvidas referentes ao

Continuação do Parecer: 3.586.751

projeto devem ser esclarecidas com o pesquisador e as dúvidas éticas devem ser esclarecidas com o COEP

Recomendações:

Ajustar o TCLE:

- 1) deixar claro o tempo de duração do estudo para o participante
- 2) na área contato com o pesquisador deve ficar claro que o contato sobre as dúvidas referentes ao projeto devem ser esclarecidas com o pesquisador e as dúvidas éticas devem ser esclarecidas com o COEP

Este Comitê confia que as mudanças indicadas nas recomendações serão realizadas pelos pesquisadores.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Na condição de se atender as recomendações solicitadas, sou favorável à aprovação do projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1309345.pdf	27/08/2019 11:37:25		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_consetimento_atualizado.pdf	27/08/2019 11:34:38	Maria do Carmo Pereira Nunes	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	COEP.pdf	13/08/2019 15:22:51	Maria do Carmo Pereira Nunes	Aceito

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.586.751

Declaração de Instituição e Infraestrutura	Parecer_Departamento.pdf	13/08/2019 15:22:08	Maria do Carmo Pereira Nunes	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Parecer_GEP.pdf	13/08/2019 15:16:49	Maria do Carmo Pereira Nunes	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Parecer_da_Unidade_Funcional.pdf	13/08/2019 15:15:35	Maria do Carmo Pereira Nunes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.pdf	13/08/2019 15:14:27	Maria do Carmo Pereira Nunes	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.PDF	13/08/2019 15:11:55	Maria do Carmo Pereira Nunes	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 19 de Setembro de 2019

Assinado por:

Eliane Cristina de Freitas Rocha
(Coordenador(a))

ANEXOS

Anexo A – Mini Exame do Estado Mental (MMSE)

Orientação temporal - pergunte ao indivíduo: **(dê um ponto para cada resposta correta)**

- . *Que dia é hoje?*
- . *Em que mês estamos?*
- . *Em que ano estamos?*
- . *Em que dia da semana estamos?*
- . *Qual a hora aproximada? (considere a variação de mais ou menos uma hora)*

Orientação espacial - pergunte ao indivíduo: **(dê um ponto para cada resposta correta)**

- . *Em que local nós estamos? (consultório, dormitório, sala . apontando para o chão)*
- . *Que local é este aqui? (apontando ao redor num sentido mais amplo: hospital, casa de repouso, própria casa).*
- . *Em que bairro nós estamos ou qual o nome de uma rua próxima.*
- . *Em que cidade nós estamos?*
- . *Em que Estado nós estamos?*

Memória imediata: *Eu vou dizer três palavras e você irá repeti-las a seguir: carro, vaso, tijolo* **(dê 1 ponto para cada palavra repetida acertadamente na 1ª vez, embora possa repeti-las até três**

vezes para o aprendizado, se houver erros). Use palavras não relacionadas.

Cálculo: subtração de setes seriadamente (100-7, 93-7, 86-7, 79-7, 72-7, 65). Considere **1 ponto para cada resultado correto.**

Se houver erro, corrija-o e prossiga. Considere correto se o examinado espontaneamente se autocorrigir.

Evocação das palavras: pergunte quais as palavras que o sujeito acabara de repetir . **1 ponto para cada.**

Nomeação: peça para o sujeito nomear os objetos mostrados (relógio, caneta) . **1 ponto para cada.**

Repetição: *Preste atenção: vou lhe dizer uma frase e quero que você repita depois de mim: .Nem aqui, nem ali, nem lá.* Considere somente se a repetição for perfeita **(1 ponto)**

Comando: Pegue este papel com a mão direita **(1 ponto)**, dobre-o ao meio **(1 ponto)** e coloque-o no chão **(1 ponto)**. Total de **3 pontos**. Se o sujeito pedir ajuda no meio da tarefa não dê dicas.

Leitura: mostre a frase escrita. **FECHE OS OLHOS.** e peça para o indivíduo fazer o que está sendo mandado. Não auxilie se pedir ajuda ou se só ler a frase sem realizar o comando. **1 ponto.**

Frase: Peça ao indivíduo para escrever uma frase. Se não compreender o significado, ajude com: alguma frase que tenha começo, meio e fim; alguma coisa que aconteceu hoje; alguma coisa que queira dizer. Para a correção não são considerados erros gramaticais ou ortográficos **(1 ponto).**

Cópia do desenho: mostre o modelo e peça para fazer o melhor possível. Considere apenas se houver 2 pentágonos interseccionados (10 ângulos) formando uma figura de quatro lados ou com dois ângulos **(1 ponto)**

Anexo B – Bateria de Avaliação Frontal (FAB)

1. Similaridades (conceituação)

“De que maneira eles são parecidos?”

“Uma banana e uma laranja”.

(Caso ocorra falha total: “eles não são parecidos” ou falha parcial: “ambas têm casca”, ajude o paciente dizendo: “tanto a banana quanto a laranja são...”; mas credite 0 para o item; não ajude o paciente nos dois itens seguintes).

“Uma mesa e uma cadeira”.

“Uma tulipa, uma rosa e uma margarida”.

Escore (apenas respostas de categorias [frutas, móveis, flores] são consideradas corretas).

- Três corretas: 3
- Duas corretas: 2
- Uma correta: 1
- Nenhuma correta: 0

2. Fluência lexical (flexibilidade mental)

“Diga quantas palavras você puder começando com a letra ‘S’, qualquer palavra exceto sobrenomes ou nomes próprios”. Se o paciente não responder durante os primeiros 5 segundos, diga: “por exemplo, sapo”. Se o paciente fizer uma pausa de 10 segundos, estimule-o dizendo: “qualquer palavra começando com a letra ‘S’”. O tempo permitido é de 60 segundos. Escore (repetições ou variações de palavras [sapato, sapateiro], sobrenomes ou nomes próprios não são contados como respostas corretas).

- Mais do que nove palavras: 3
- Seis a nove palavras: 2
- Três a cinco palavras: 1
- Menos de três palavras: 0

3. Série motora (programação)

“Olhe cuidadosamente para o que eu estou fazendo”.

O examinador, sentado em frente ao paciente, realiza sozinho, três vezes, com sua mão esquerda a série de Luria “punho-bordapalma”.

“Agora, com sua mão direita faça a mesma série, primeiro comigo, depois sozinho”. O examinador realiza a série três vezes com o paciente, então diz a ele/ela: ***“Agora, faça sozinho”.***

Escore

- Paciente realiza seis séries consecutivas corretas sozinho: 3
- Paciente realiza pelo menos três séries consecutivas corretas sozinho: 2
- Paciente fracassa sozinho, mas realiza três séries consecutivas corretas com o examinador: 1
- Paciente não consegue realizar três séries consecutivas corretas mesmo com o examinador: 0

4. Instruções conflitantes (sensibilidade a interferência)

“Bata duas vezes quando eu bater uma vez”.

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 1-1-1.

“Bata uma vez quando eu bater duas vezes”.

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 2-2-2.

O examinador executa a seguinte série: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Escore

- Nenhum erro: 3
- Um ou dois erros: 2
- Mais de dois erros: 1
- Paciente bate como o examinador pelo menos quatro vezes consecutivas: 0

5. Vai-não vai (controle inibitório)

“Bata uma vez quando eu bater uma vez”

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 1-1-1.

“Não bata quando eu bater duas vezes”.

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 2-2-2.

O examinador executa a seguinte série: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Escore

- Nenhum erro: 3
- Um ou dois erros: 2
- Mais de dois erros: 1
- Paciente bate como o examinador pelo menos quatro vezes consecutivas: 0

6. Comportamento de apreensão (autonomia ambiental)

“Não pegue minhas mãos”

O examinador está sentado em frente ao paciente. Coloca as mãos do paciente, com as palmas para cima, sobre os joelhos dele/dela. Sem dizer nada ou olhar para o paciente, o examinador coloca suas mãos perto das mãos do paciente e toca as palmas de ambas as mãos do paciente, para ver se ele/ela as pega espontaneamente. Se o paciente pegar as mãos, o examinador tentará novamente após pedir a ele/ela: “Agora, não pegue minhas mãos”.

Escore

- Paciente não pega as mãos do examinador: 3
- Paciente hesita e pergunta o que ele/ela deve fazer: 2
- Paciente pega as mãos sem hesitação: 1
- Paciente pega as mãos do examinador mesmo depois de ter sido avisado para não fazer isso: 0

Anexo C – Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS)

Assinale com “X” a alternativa que melhor descreve sua resposta a cada questão.

1. Eu me sinto tensa (o) ou contraída (o):

- a maior parte do tempo[3]
- boa parte do tempo[2]
- de vez em quando[1]
- nunca [0]

2. Eu ainda sinto que gosto das mesmas coisas de antes:

- sim, do mesmo jeito que antes [0]
- não tanto quanto antes [1]
- só um pouco [2]
- já não consigo ter prazer em nada [3]

3. Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer

- sim, de jeito muito forte [3]
- sim, mas não tão forte [2]
- um pouco, mas isso não me preocupa [1]
- não sinto nada disso[1]

4. Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas

- do mesmo jeito que antes[0]
- atualmente um pouco menos[1]
- atualmente bem menos[2]
- não consigo mais[3]

5. Estou com a cabeça cheia de preocupações

- a maior parte do tempo[3]
- boa parte do tempo[2]
- de vez em quando[1]
- raramente[0]

6. Eu me sinto alegre

- nunca[3]
- poucas vezes[2]
- muitas vezes[1]
- a maior parte do tempo[0]

7. Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado:

- sim, quase sempre[0]
- muitas vezes[1]
- poucas vezes[2]
- nunca[3]

8. Eu estou lenta (o) para pensar e fazer coisas:

- quase sempre[3]
- muitas vezes[2]

- poucas vezes[1]
- nunca[0]

9. Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago:

- nunca[0]
- de vez em quando[1]
- muitas vezes[2]
- quase sempre[3]

10. Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência:

- completamente[3]
- não estou mais me cuidando como eu deveria[2]
- talvez não tanto quanto antes[1]
- me cuido do mesmo jeito que antes[0]

11. Eu me sinto inquieta (o), como se eu não pudesse ficar parada (o) em lugar nenhum:

- sim, demais[3]
- bastante[2]
- um pouco[1]
- não me sinto assim[0]

12. Fico animada (o) esperando animado as coisas boas que estão por vir

- do mesmo jeito que antes[0]
- um pouco menos que antes[1]
- bem menos do que antes[2]
- quase nunca[3]

13. De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:

- a quase todo momento[3]
- várias vezes[2]
- de vez em quando[1]
- não senti isso[0]

14. Consigo sentir prazer quando assisto a um bom programa de televisão, de rádio ou quando leio alguma coisa:

- quase sempre[0]
- várias vezes[1]
- poucas vezes[2]
- quase nunca[3]

RESULTADO DO TESTE

OBSERVAÇÕES:

Ansiedade: [] questões (1,3,5,7,9,11,13)

Depressão: [] questões (2,4,6,8,10,12 e 14)

Score: 0 – 7 pontos: improvável

8 – 11 pontos: possível – (questionável ou duvidosa)

12 – 21 pontos: provável

Anexo D – Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS)

Obsessões

1. Tempo ocupado pelos pensamentos obsessivos (ou obsessões)

Quanto de seu tempo é ocupado por pensamentos obsessivos?

0. Nenhum

1. **Leve:** menos de uma hora por dia ou intrusões (invasões de sua mente) ocasionais
2. **Moderado:** uma a três horas por dia ou intrusões frequentes
3. **Grave:** mais de três horas até oito horas por dia ou intrusões muito frequentes
4. **Muito grave:** mais de oito horas por dia ou intrusões quase constantes

2. Interferência gerada pelos pensamentos obsessivos

Até que ponto seus pensamentos obsessivos interferem em sua vida social ou profissional?

0. Nenhuma interferência

1. **Leve:** leve interferência nas atividades sociais ou ocupacionais, mas o desempenho global não está comprometido
2. **Moderada:** clara interferência no desempenho social ou ocupacional, mas conseguindo ainda desempenhar
3. **Grave:** provoca comprometimento considerável no desempenho social ou ocupacional
4. **Muito grave:** incapacitante

3. Sofrimento relacionado aos pensamentos obsessivos

Até que ponto os seus pensamentos obsessivos o perturbam ou provocam mal-estar?

0. Nenhuma perturbação

1. **Leve:** pouca perturbação
2. **Moderada:** perturbador, mas ainda controlável
3. **Grave:** muito perturbador
4. **Muito grave:** mal-estar quase constante e incapacitante

4. Resistência às obsessões

Até que ponto você se esforça para resistir aos pensamentos obsessivos? Com que frequência tenta não ligar ou distrair a atenção desses pensamentos quando invadem sua mente?

0. Sempre faz esforço para resistir, ou tem sintomas mínimos que não necessitam de resistência ativa
1. Tenta resistir na maior parte das vezes
2. Faz algum esforço para resistir
3. Cede a todas as obsessões sem tentar controlá-las, ainda que faça algum esforço para afastá-las
4. Cede completamente a todas as obsessões de modo voluntário

5. Grau de controle sobre os pensamentos obsessivos

Até que ponto você consegue controlar seus pensamentos obsessivos? É habitualmente bem-sucedido quando tenta afastar a atenção dos pensamentos obsessivos ou interrompê-los? Consegue afastá-los?

0. Controle total

1. **Bom controle:** habitualmente capaz de interromper ou afastar as obsessões com algum esforço e concentração
2. **Controle moderado:** algumas vezes é capaz de interromper ou afastar as obsessões

3. **Controle leve:** raramente bem-sucedido; quando tenta interromper ou afastar as obsessões, consegue somente desviar a atenção com dificuldade
4. **Nenhum controle:** as obsessões são experimentadas como completamente involuntárias; raras vezes capaz, mesmo que de forma momentânea, de modificar seus pensamentos obsessivos

Compulsões (Ritual)

6. Tempo gasto com comportamentos compulsivos (compulsões ou rituais)

Quanto tempo você gasta executando rituais? Se compararmos com o tempo habitual que a maioria das pessoas necessita, quanto tempo a mais você usa para executar suas atividades rotineiras devido aos seus rituais?

0. Nenhum

1. **Leve:** passa menos de uma hora por dia realizando compulsões, ou ocorrência ocasional de comportamentos compulsivos
2. **Moderado:** passa uma a três horas por dia realizando compulsões, ou execução frequente de comportamentos compulsivos
3. **Grave:** passa de três a oito horas por dia realizando compulsões, ou execução muito frequente de comportamentos compulsivos
4. **Muito grave:** passa mais de oito horas por dia realizando compulsões, ou execução quase constante de comportamentos compulsivos muito numerosos para contar

7. Interferência provocada pelos comportamentos compulsivos

Até que ponto suas compulsões interferem em sua vida social ou em suas atividades profissionais? Existe alguma atividade que você deixa de fazer em razão das compulsões?

0. Nenhuma interferência

1. **Leve:** leve interferência nas atividades sociais ou ocupacionais, mas o desempenho global não está comprometido
2. **Moderada:** clara interferência no desempenho social ou ocupacional, mas conseguindo ainda desempenhar
3. **Grave:** comprometimento considerável do desempenho social ou ocupacional
4. **Muito grave:** incapacitante

8. Desconforto relacionado ao comportamento compulsivo

Pergunta: Como você se sentiria se fosse impedido de realizar suas compulsões? Até que ponto ficaria ansioso?

0. Nenhum desconforto

1. **Leve:** ligeiramente ansioso se as compulsões fossem interrompidas ou ligeiramente ansioso durante a sua execução
2. **Moderado:** a ansiedade subiria para um nível controlável se as compulsões fossem interrompidas, ou ligeiramente ansioso durante a sua execução
3. **Grave:** aumento acentuado e muito perturbador da ansiedade se as compulsões fossem interrompidas ou aumento acentuado e muito perturbador durante a sua execução
4. **Muito grave:** ansiedade incapacitante com qualquer intervenção que possa modificar as compulsões ou ansiedade incapacitante durante a execução das compulsões

9. Resistência às compulsões

Até que ponto você se esforça para resistir às compulsões?

0. Sempre faz esforço para resistir, ou tem sintomas mínimos que não necessitam de resistência ativa

1. Tenta resistir na maioria das vezes
2. Faz algum esforço para resistir
3. Cede a quase todas as compulsões sem tentar controlá-las, ainda que as faça com alguma relutância
4. Cede completamente a todas as compulsões de modo voluntário

10. Grau de controle sobre as compulsões

Pergunta: Com que pressão você se sente obrigado a executar as compulsões? Até que ponto consegue controlá-las?

0. Controle total

1. **Bom controle:** sente-se pressionado a executar as compulsões, mas tem algum controle voluntário
2. **Controle moderado:** sente-se fortemente pressionado a executar as compulsões e somente consegue controlá-las com dificuldade
3. **Controle leve:** pressão forte para executar as compulsões; o comportamento compulsivo tem de ser executado até o fim, e somente com dificuldade consegue retardar a realização das compulsões
4. **Nenhum controle:** sente-se completamente dominado pela pressão para executar as compulsões; tal pressão é sentida como fora do controle voluntário. Raramente se sente capaz de retardar a execução de compulsões

Escores: Obsessões: _____ Compulsões: _____ Escore total: _____