



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Tratamento da Coreia de Sydenham: uma revisão
sistemática

Raíza Barros Couto

Salvador (Bahia)

Outubro, 2015



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Tratamento da Coreia de Sydenham: uma revisão sistemática

Raíza Barros Couto

Professor orientador: **Rita de Cássia Saldanha de Lucena**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2015.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)

Outubro, 2015

Monografia: *Tratamento da Coreia de Sydenham: Uma revisão sistemática, de Raíza Barros Couto.*

Professor orientador: **Rita de Cássia Saldanha de Lucena**

COMISSÃO REVISORA:

- **Rita de Cássia Saldanha de Lucena** (Presidente, Professor orientador), Professora do Departamento de Neurociências e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **André Cunha Gusmão**, Professor do Departamento de Anestesiologia e Cirurgia da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Selma Alves Valente do Amaral Lopes**, Professora do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Wânia Márcia Aguiar**, Professora do Departamento de Neurociências e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Membro suplente

Wânia Márcia Aguiar, Professora do Departamento de Neurociências e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:

Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no X Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2016.

Aos meus pais, **Rosemeyre e Fernando**, e ao meu irmão, **Pedro**.

EQUIPE

- Raíza Barros Couto. Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: raizabarrosouto@gmail.com;
- Professor orientador: Rita de Cássia Saldanha Lucena. Correio-e: rcslucena@yahoo.com.br. Professora adjunta do Departamento de Neurociências e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Bahia.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

➤ Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

- ◆ À minha professora orientadora, **Doutora Rita de Cássia Saldanha Lucena**, pela presença e contribuição.
- ◆ Ao meu colega **Renan Dourado Tínel** pela ajuda na seleção dos artigos.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE GRÁFICOS E QUADROS	8
I. RESUMO	9
II. OBJETIVOS	10
III. REVISÃO DE LITERATURA	11
III.1. A coreia de Sydenham	11
III.2. Epidemiologia	11
III.3. Fisiopatologia	11
III.4. Diagnóstico	13
III.5. Tratamento	15
IV. METODOLOGIA	16
IV.1. Desenho de estudo	16
IV.2. Critérios de seleção	16
IV.3. Fontes de informação	16
IV.4. Busca sistemática	16
IV.5. Seleção dos estudos	16
IV.6. Extração das medidas de desfecho	17
IV.7. Dados coletados	17
IV.8. Riscos de viés em cada estudo	17
IV.9. Análise qualitativa	18
V. RESULTADOS	19
V.1. Seleção de estudos	19
V.2. Características da amostra de estudo	20
V.3. Critérios de inclusão e exclusão	20
V.4. Ferramentas de medidas do desfecho clínico	20
V.5. Local, periódico das publicações e riscos individuais de viés	21
V.6. Resultados dos estudos	25
V.7. Efeitos adversos	26
VI. DISCUSSÃO	27
VII. CONCLUSÕES	30
VIII. SUMMARY	31
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32
X. ANEXOS	35
• ANEXO I: Detalhamento da estratégia de busca	36

ÍNDICE DE QUADROS E FLUXOGRAMAS

QUADROS

Quadro 1. Critérios de Jones modificados para o diagnóstico de febre reumática, pela American Heart Asssociation (1992)	13
Quadro 2. Critérios de Jones modificados para o diagnóstico de febre reumática, pela American Heart Asssociation (2015)	14
Quadro 3. Desenho do estudo, população de estudo e critérios de exclusão.	20
Quadro 4. Características da intervenção, medidas de desfecho, resultados significantes e efeitos adversos.	22
Quadro 5. Local do estudo e periódico das publicações.	24
Quadro 6. Resultados da análise metodológica através da escala PEDro.	24

FLUXOGRAMAS

Fluxograma 1. Etapas de seleção dos artigos	19
--	-----------

I. RESUMO

Tratamento da Coreia de Sydenham: uma revisão sistemática. Fundamentação teórica: A coreia de Sydenham é caracterizada por movimentos involuntários e incessantes. Sua patogênese envolve reação cruzada de anticorpos contra o *Streptococcus pyogenes*, com proteínas de superfície de neurônios dos núcleos da base. A prevalência de febre reumática no Brasil é de aproximadamente 3% entre crianças e adolescentes, dos quais 5% a 36% desenvolvem coreia. O diagnóstico é clínico e o tratamento é baseado em anticonvulsivantes, neurolépticos e terapias imunomoduladores. **Justificativa:** No Brasil, a febre reumática continua sendo prevalente e negligenciada. O tratamento reduz a intensidade dos sintomas e possibilita uma reintegração precoce às atividades cotidianas, entretanto, não há consenso quanto a melhor terapia. **Objetivos:** Revisar as evidências da literatura acerca dos diferentes tipos de tratamento sobre o curso clínico de pacientes com coreia de Sydenham e seus efeitos adversos. **Métodos:** Revisão sistemática da literatura até julho de 2015, com base nos critérios PRISMA. Os descritores empregados foram “Sydenham’s chorea”, “Rheumatic chorea” e “Treatment”. A busca foi realizada na Biblioteca Cochrane, PubMed e SciELO, e selecionados artigos publicados em inglês, português e espanhol que analisaram modalidades terapêuticas aplicadas em pacientes com coreia de Sydenham. **Resultados:** Foram identificadas 55 publicações, dentre as quais foram selecionados 10 estudos para leitura completa por dois revisores e 6 artigos foram incluídos para análise final. **Discussão:** O valproato e a carbamazepina se mostraram mais eficazes em comparação ao haloperidol. Embora tenha-se demonstrado superioridade do ácido valpróico em relação à carbamazepina em um dos estudos, em outro não houve diferença e ambas foram consideradas eficazes e seguras. Diferentes terapias imunomoduladoras foram empregadas com sucesso em quatro dos estudos analisados. **Conclusões:** Estudos maiores são necessários para estabelecer qual a melhor abordagem terapêutica para a coreia de Sydenham.

Palavras-chave: 1. Coreia de Sydenham, 2. Febre reumática, 3. Drogas anticoreicas, 4. Tratamentos imunomoduladores.

II. OBJETIVOS

PRINCIPAL

Revisar as evidências na literatura a cerca dos diferentes tipos de tratamento sobre o curso clínico de pacientes com coreia de Sydenham.

SECUNDÁRIO

Determinar os principais efeitos adversos do tratamento da coreia de Sydenham.

III. REVISÃO DE LITERATURA

III.1. A coreia de Sydenham

A coreia de Sydenham (CS) representa um dos principais critérios diagnósticos de febre reumática (FR) (1), trata-se de uma desordem neurológica caracterizada por movimentos involuntários e incessantes que afeta membros, face e tronco e costumam piorar em situações de estresse e melhorar durante o sono. O quadro tem início insidioso, caracterizado, geralmente, por labilidade emocional e fraqueza muscular. Os sintomas pioram progressivamente, e são frequentemente acompanhadas de ataxia, disartria, hipotonia e dificuldade na escrita (2). Manifestações neuropsiquiátricas, como tiques e transtorno obsessivo compulsivo, também foram descritas (3,4).

Em contraste com as outras principais manifestações de febre reumática aguda, como as manifestações articulares e cardíacas, que ocorrem de uma a três semanas após a faringite causada pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A, a coreia de Sydenham é frequentemente uma manifestação tardia, ocorrendo de 1 a 6 meses após a infecção (5). A coreia costuma ser auto-limitada, com duração média de dois a três meses, mas pode prolongar-se por mais de dois anos (6).

Alguns estudos sugerem que a ocorrência de CS na infância ou adolescência podem predispor indivíduos afetados a distúrbios psiquiátricos na vida adulta, como distúrbios obsessivo-compulsivos, depressão, tiques e dificuldade de concentração, entretanto, o prognóstico psiquiátrico a longo prazo na coreia de Sydenham ainda é controverso (7,8).

III.2. Epidemiologia

No mundo, estima-se que ocorram em torno de 500.000 novos casos de FR por ano e apesar da reconhecida redução da incidência da FR nas últimas décadas nos países desenvolvidos, a FR permanece como um importante problema de saúde pública nos países em desenvolvimento (9). Seguindo a projeção do modelo epidemiológico da Organização Mundial de Saúde (OMS) e de acordo com o último censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), estima-se que anualmente no Brasil ocorram cerca de 10 milhões de faringoamigdalites estreptocócicas, responsáveis pelo total de 30.000 novos casos de FR (3). De acordo com o Ministério da Saúde, a estimativa de prevalência da FR é de aproximadamente de 3% entre as crianças e os adolescentes (10).

A FR acomete principalmente crianças de 5 a 15 anos, de baixo nível sócio-econômico, que vivem em aglomerações urbanas (11). Sua manifestação mais comum é a artrite, presente em 75% dos casos. A cardite, que ocorre entre 40%-70% dos primeiros surtos (12), é a manifestação mais grave da FR, pois pode deixar sequelas e acarretar óbito, sendo responsável por cerca de 40% das cirurgias cardíacas realizadas no país (10). A coreia de Sydenham, por sua vez, apresenta prevalência que varia de 5%-36% em diferentes relatos (13). A incidência da CS é de somente 0,2 a 0,8 por 100.000 habitantes por ano nos Estados Unidos (14). Contudo, no Brasil a CS ainda representa a principal causa de coreia adquirida na infância (9).

III.3. Fisiopatologia

A FR é uma complicação inflamatória da infecção de orofaringe causada pelo estreptococo β hemolítico do grupo A (EBGA), o *Streptococcus pyogenes*. O mecanismo proposto para o desenvolvimento da FR envolve o mimetismo molecular entre proteínas do hospedeiro e do patógeno, dessa forma, anticorpos do hospedeiro dirigidos contra antígenos estreptocócicos também reconhecem estruturas do hospedeiro, iniciando o processo de autoimunidade (15).

A hipótese mais amplamente aceita para a patogênese da CS é que esses anticorpos produzidos contra o EBGA fazem reação cruzada com proteínas de superfície de neurônios dos núcleos da base levando à disfunção destes (16). Há bastante evidência que sugere a participação de mecanismos auto-ímmunes na patogênese da CS. Na década de 1970, Husby *et al.* identificaram dois anticorpos reativos contra neurônios dos núcleos da base no soro de pacientes com SC (17). Mais recentemente, essas descobertas não só foram confirmadas, mas também demonstrou-se que a detecção destes anticorpos anti-gânglios basais (AAGB) no soro de pacientes com SC tem elevada especificidade e sensibilidade (18). Além disso, há evidências recentes do comprometimento dos núcleos da base na CS em exames de neuroimagem (19).

Ademais, alterações psiquiátricas são frequentemente relatadas precedendo, sucedendo ou acompanhando o quadro coréico. Labilidade emocional e ansiedade são muito comuns nos pacientes com CS, além de alterações de comportamento, tais como o transtorno obsessivo-compulsivo, distúrbio de hiperatividade de déficit de atenção, e distúrbios do sono. Estas observações sugerem que a lesão causada pela resposta ao estreptococo seja não apenas direcionada aos núcleos da base, mas provavelmente

acometa o cérebro de forma mais ampla (4). Ainda há muito o que esclarecer sobre os mecanismos de patogênese da CS, visto que estes ainda não são completamente entendidos.

III.4. Diagnóstico

O diagnóstico é clínico, de acordo com uma modificação publicada dos critérios de Jones: coreia de início agudo, com causas alternativas descartadas. Como a CS é frequentemente uma manifestação tardia, ocorrendo vários meses após a infecção, evidências sorológicas de uma infecção estreptocócica recente é muitas vezes ausente (1). Não há testes capazes de confirmar o diagnóstico de CS, no entanto, diante da suspeita clínica, exames laboratoriais e de imagem (dosagem da glicose sérica, anticorpos antinucleares, anticorpos antifosfolípides, testes de função da tireóide, sorologia para sífilis, tomografia computadorizada ou ressonância magnética de crânio) são úteis para excluir possíveis diagnósticos diferenciais (6).

Embora possa ocorrer como manifestação isolada da FR, a CS se apresenta, com frequência, associada à cardite clínica ou subclínica e, mais raramente, à artrite (3). Os critérios diagnósticos para febre reumática aguda (FRA) foram propostos em 1944 por Jones, que dividiu as manifestações da FRA em critérios maiores e menores, sendo que a presença de dois critérios maiores, ou de um maior e dois menores, fornecem alta probabilidade de FRA (20). Para melhorar a especificidade, estas orientações têm sido periodicamente modificadas. Em 1992, os critérios foram modificados pela American Heart Association (AHA) (Quadro I) e mais recentemente, no início de 2015, foram novamente revisados pela AHA (Quadro II) (21).

QUADRO 1 - Critérios de Jones modificados para o diagnóstico de febre reumática, pela American Heart Association (1992)

A. Critérios maiores	B. Critérios menores
Cardite	Febre
Artrite	Artralgia
Coreia de Sydenham	Elevação dos reagentes de fase aguda (VHS, PCR)
Eritema marginado	Intervalo PR prolongado no ECG
Nódulos subcutâneos	

Evidência de infecção pelo estreptococo do grupo A por cultura de orofaringe, teste rápido para EBGA e elevação dos títulos de anticorpos (ASLO); Adaptado de Djani *et al.*, Jones criteria 1992 Update – AHA.

QUADRO 2 - Critérios de Jones modificados para o diagnóstico de febre reumática, pela American Heart Association (2015)

A. Para todas as populações de pacientes com evidência de infecção prévia por EBGA

Diagnóstico: FRA inicial

2 Critérios maiores ou 1 critério maior e 2 critérios menores

Diagnóstico: FRA recorrente

2 Critérios maiores ou 1 critério maior e 2 critérios menores ou 3 critérios menores

B. Critérios maiores

Populações de baixo risco

Cardite

- Clínica ou subclínica

Artrite

- Apenas poliartrite

Coreia

Eritema marginado

Nódulos subcutâneos

Populações de risco moderado a alto

Cardite

- Clínica ou subclínica

Artrite

- Monoartrite ou poliartrite
- Poliartralgia

Coreia

Eritema marginado

Nódulos subcutâneos

C. Critérios menores

Populações de baixo risco

Poliartalgia

Febre ($\geq 38.5^{\circ}\text{C}$)

VHS ≥ 60 mm na 1^a hora e/ou PCR ≥ 3.0 mg/dL

Intervalo PR prolongado, considerando variação por idade (ao menos que cardite seja um dos critérios maiores)

Populações de risco moderado a alto

Monoartalgia

Febre ($\geq 38.5^{\circ}\text{C}$)

VHS ≥ 30 mm/h e/ou PCR ≥ 3.0 mg/dL

Intervalo PR prolongado, considerando variação por idade (ao menos que cardite seja um dos critérios maiores)

FRA: febre reumática aguda; PCR: proteína C-reativa; VHS: velocidade de hemossedimentação; EBGA: estreptococo beta-hemolítico do grupo A.

*Populações de baixo risco são aquelas com incidência de FRA ≤ 2 por 100 000 crianças em idade escolar ou com prevalência de cardiopatia reumática ≤ 1 por 1000 indivíduos por ano.

Adaptado de Gewitz *et al.* Jones criteria 2015 Update – AHA.

III.4. Tratamento

O tratamento da CS pode ser dividido em três categorias: drogas que depletam ou antagonizam a dopamina nos núcleos da base (haloperidol, pimozida, clorpromazina e carbamazepina); drogas que aumentam os níveis de GABA nos núcleos da base (ácido valpróico); ou drogas que reduzem o processo inflamatório cerebral (imunoglobulina, plasmaférese e prednisona). As principais desvantagens destes medicamentos são seus efeitos colaterais significativos (22).

O haloperidol é um neuroléptico que bloqueia os receptores dopaminérgicos. Tem sido utilizado para o tratamento da coreia de Sydenham há muitos anos e foi considerado eficaz para este fim em diversos estudos de casos (23–25). Por ser um antipsicótico, sugeriu-se que o haloperidol, além de reduzir a intensidade dos movimentos coreicos, também produziria melhora dos sintomas psiquiátricos associados ao quadro. No entanto, vários estudos reiteraram seus inúmeros efeitos colaterais, tais como: alteração de comportamento, vômitos e hipertonia, distonias, tremores, hipersonia e discinesias (26). A pimozida, outro neuroléptico, tem sido recomendada em detrimento do haloperidol, por ter demonstrado efeitos significativos na redução da intensidade da coreia, porém com menos efeitos colaterais e menor risco de discinesia tardia (14).

A carbamazepina também é usada para tratamento de vários tipos de coreia pois também age bloqueando os receptores pós-sinápticos para dopamina. O ácido valpróico, por sua vez, suprime os movimentos coreicos por aumentar a atividade GABA. Os resultados de ambas as drogas assemelham-se em alguns estudos por compartilharem a vantagem de provocar poucos efeitos colaterais (27). Há ainda, as terapias imunomoduladoras, representadas pelos corticosteroides, imunoglobulinas e plasmaférese, que se utilizam da patogênese autoimune da CS.

IV. METODOLOGIA

IV.1. Desenho de estudo

Revisão sistemática da literatura até julho de 2015, com base nos critérios *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).

IV.2. Critérios de seleção

Os seguintes critérios de inclusão para análise foram utilizados: (1) estudos publicados em inglês, português e espanhol, (2) envolvimento apenas de seres humanos, (3) apenas ensaios clínicos, randomizados ou não, (4) aplicação apenas em pacientes com coreia de Sydenham, (6) possui medidas de desfecho para mudanças no quadro clínico da coreia de Sydenham.

IV.3. Fontes de informação

Foi realizada uma busca eletrônica nas bases de dados Biblioteca Cochrane via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed e SciELO.

IV.4. Busca sistemática

Nas bases de dados Biblioteca Cochrane e SciELO, foram utilizados os termos "Sydenham" ou "Rheumatic" e "Chorea" e "Treatment". Na base de dados PubMed a busca foi realizada através da combinação dos termos: "Sydenham Coreia", "Sydenham's Coreia", "Rheumatic Coreia", "Treatment", "Carbamazepine", "Haloperidol", "Valproic acid", "Valproate", "Corticosteroids", "Prednisone", "Metilprednisolone", "Pulse Therapy", "Intravenous immunoglobulin", "IVIG", "Plasma Exchange", "Remission", "Relapse", "Control", "Improvement". A estratégia de busca no PubMed foi detalhada no Anexo 1.

IV.5. Seleção dos estudos

A partir dos títulos dos artigos encontrados, excluímos aqueles que claramente não estavam relacionados ao assunto, e os resumos dos estudos restantes foram lidos de forma

independente por dois revisores. Após esta etapa, foram selecionados para leitura na íntegra os artigos que obedeceram aos critérios de inclusão. Publicações relevantes também foram procuradas manualmente nas sessões de referência dos artigos que completaram os critérios de inclusão.

IV.6. Extração das medidas de desfecho

Dois investigadores efetivaram a extração dos dados manualmente de forma independente. Em caso de dúvidas, a solução foi realizada por consenso entre os autores.

IV.7. Dados coletados

Os dados extraídos foram: país de origem, delineamento do estudo, características da população de estudo, critérios de exclusão, características da intervenção (tipo de droga/procedimento, dose utilizada, duração do tratamento), medidas de desfecho, resultados significantes e efeitos adversos.

IV.8. Riscos de viés em cada estudo

A análise de risco de viés nos estudos incluídos foi realizada através da escala PEDro (da base de dados Physiotherapy Evidence Database), que objetiva avaliar a qualidade metodológica de ensaios clínicos e consiste em 11 itens com resposta sim ou não. Os itens são: i) se critérios de elegibilidade foram especificados, ii) se houve randomização entre grupos, iii) se a alocação entre grupos foi oculta, iv) se havia similaridade entre grupos em estudo, v) se houve cegamento dos participantes do estudo, vi) se houve cegamento de todos que administram a intervenção, vii) se houve cegamento de todos os assessores que medem pelo menos um desfecho chave, viii) se medidas de pelo menos um desfecho-chave foram extraídas de 85% dos pacientes alocados inicialmente para os grupos, ix) se os sujeitos receberam a intervenção para que foram alocados e análise foi por intenção para tratar, x) se o resultado de comparações estatísticas de pelo menos um desfecho-chave foram apresentadas e xi) se o estudo provê medidas centrais e medidas de variabilidade de pelo menos um desfecho chave. O primeiro item faz referência à validade externa do ensaio clínico, e as dez restantes fazem referência à validade interna, sendo pontuadas de zero a dez.

IV.9. Análise qualitativa

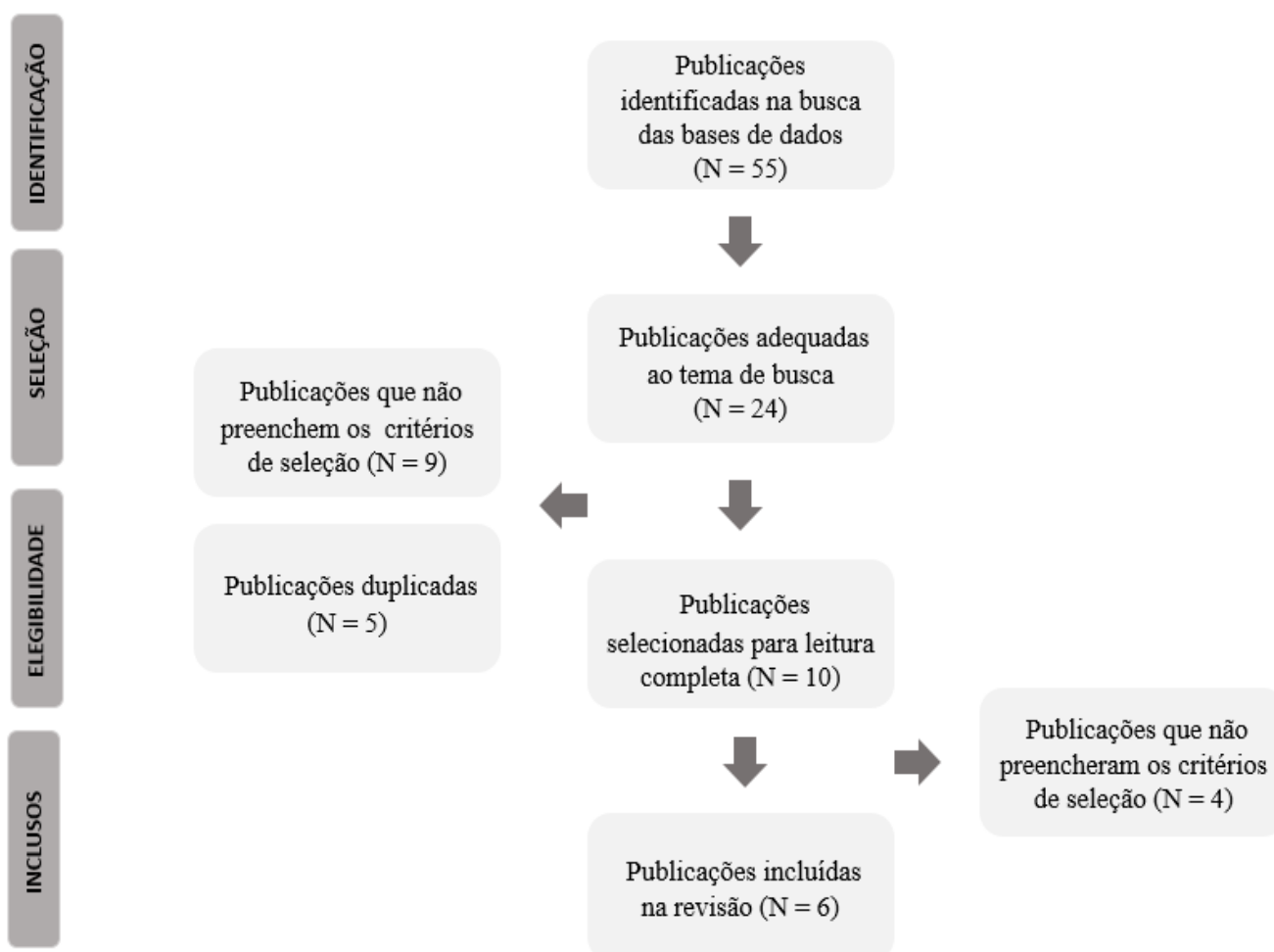
Foram analisadas fontes de divergências entre os estudos (diferenças como tipo de intervenção/ droga, dose, duração do tratamento e desfechos avaliados). Os potenciais fatores influenciando a heterogeneidade são: desenho do estudo, características clínicas dos pacientes e medidas de desfecho.

V. RESULTADOS

V.1. Seleção de estudos

Inicialmente foram identificadas 55 publicações nas bases de pesquisa: 33 no PubMed, 15 na Biblioteca Cochrane e 7 no SciELO. Dentre as quais 24 foram consideradas pertinentes ao tema de busca. Após leitura dos resumos, foram eliminados 9 por não preencherem os critérios de inclusão e 5 por duplicidade. Dentre os 10 selecionados e lidos na íntegra, 6 artigos (28-33) (Quadro 3) preencheram os critérios de busca e, portanto, foram incluídos para análise final (Fluxograma 1).

FLOXOGRAMA 1 - Fluxograma das etapas de seleção dos artigos



V.2. Características da amostra de estudo

A amostra total analisada nos cinco artigos incluiu 151 indivíduos, com idade entre 5 e 14 anos.

V.3. Critérios de inclusão e exclusão

O detalhamento dos critérios de inclusão e exclusão está apresentado no Quadro 3.

QUADRO 3. Desenho do estudo, população de estudo e critérios de exclusão.

Autor/ ano	Desenho do estudo	População de estudo	Critérios de exclusão
Peña <i>et al.</i> (2002) (28)	Ensaio clínico randomizado	N = 18, 10 do sexo feminino e 8 do sexo masculino; entre 7 e 15 anos.	Curso clínico > 4 semanas; história prévia de coreia; tratamento anterior.
Genel <i>et al.</i> (2002) (29)	Ensaio clínico não randomizado	N = 24, 15 do sexo feminino e 9 do sexo masculino; entre 5 e 14 anos.	Não informado.
Garvey <i>et al.</i> (2005) (30)	Ensaio clínico randomizado	N = 18, 11 do sexo feminino e 7 do sexo masculino; entre 5 e 14 anos.	Pontuação na CRS < 9.
Paz <i>et al.</i> (2006) (31)	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	N = 37; entre 7 e 11 anos.	Outra causa de coreia, cardite aguda, efeitos colaterais ou contraindicação à imunossupressão.
Walker <i>et al.</i> (2012) (32)	Ensaio clínico randomizado	N = 20, 9 do sexo masculino e 11 do sexo feminino; entre 5 e 13 anos.	Coreia leve, cardite grave, deficiência de IgA, alergia a IGIV, idade > 14 anos e peso > 50 kg.
Gregorowski <i>et al.</i> (2015) (33)	Ensaio clínico randomizado	N = 34, 19 do sexo masculino e 15 do sexo feminino; entre 5 e 13 anos.	Não informado.

CRS: *Chorea Rating Scale*; IgA: Imunoglobulina A; IGIV: Imunoglobulina intravenosa.

V.4. Ferramentas de medidas do desfecho clínico

Dois dos estudos não utilizaram ferramentas objetivas para avaliação do desfecho clínico. O estudo de Peña *et al.* (2002) (28) mensurou a resposta ao tratamento através de avaliação neurológica diária, assim como o estudo de Genel *et al.* (2002) (29), que além

disso, incluiu a recuperação da capacidade de escrita com forma de avaliação. Garvey *et al.* (2005) (30) fizeram uso da *Chorea Rating Scale* (CRS), uma escala de seis itens que quantifica a gravidade da coreia pela frequência, intensidade e amplitude, bem como a capacidade de realizar atividades da vida diária (deambular, comer, beber, se vestir e escrever); a pontuação varia entre 0 (sem coreia) e 18 (coreia ou parálitica grave). O estudo de Paz *et al.* (2006) (31) utilizou a *Chorea Intensity Scale* (CIS), composta de 15 itens, sete subjetivos (segundo informações fornecidas pela família) e oito objetivos (avaliados durante exame neurológico), com uma pontuação que varia entre 0 e 64 pontos. A escala é restrita aos movimentos coreicos, não incluindo distúrbios de comportamento ou outras perturbações do movimento associadas e ainda está em processo de validação.

A *Walker, Wilmshurst, Wendy Clinical Rating Scale* foi projetada por Walker *et al.* (32) através de uma adaptação das escalas de Aron *et al.*, Garvey *et al.* e Teixeira *et al.* A escala avalia a gravidade da coreia utilizando uma pontuação que varia de 0 a 16 que e inclui sinais e sintomas neurológicos e psiquiátricos. Similar à escala da Universidade Federal de Minas Gerais (Teixeira *et al.*), avalia o comportamento, a funcionalidade e a função motora. Já a escala utilizada por Gregorowski *et al.* (2015) (33) para mensurar os resultados, *Tower of London*, avalia outros aspectos do quadro coreico, consistindo em uma tarefa de funcionamento executivo, que mede a eficiência da memória operacional e de funcionamento espacial, planejamento e habilidade de solucionar problemas. Os autores também utilizaram, antes de instituir o tratamento, as escalas *Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime version* (K-SADS-PL) e *Children's Yale Brown Obsessive-Compulsive Scale Checklist and Scale* (CY-BOCS Checklist and CY-BOCS) para avaliar a presença e intensidade de sintomas psiquiátricos entre os grupos.

V.5. Local, periódico das publicações e riscos individuais de viés

Os periódicos das publicações, seus fatores de impacto e locais de estudo estão descritos no Quadro 5. Os riscos de viés individual para cada estudo de acordo com a escala PEDro estão expostos no Quadro 6, a ordem das respostas para cada pergunta segue a ordem proposta pelo artigo que validou a escala (ver tópico V.9).

QUADRO 4. Características da intervenção, medidas de desfecho, resultados significantes e efeitos adversos.

Autor/ ano	Intervenção	Medidas de desfecho	Resultados significantes	Efeitos adversos
Peña et al. (2002) (28)	CBZ (15-20 mg/kg/dia) (6) HPD (3 mg/dia) (6), AV (20 mg/kg/dia) (6). <i>Duração:</i> 1-14 meses	Resposta clínica (avaliação neurológica diária)	Melhora em 7 dias em todos os pacientes que receberam AV e em 5 dos 6 pacientes que receberam CBZ. Metade dos pacientes que receberam o HPD obtiveram um bom resultado.	HPD: sonolência (1) e distonia (1).
Genel et al. (2002) (29)	AV (20-25 mg/kg/dia) (7); CBZ (15 mg/kg/dia) (17) <i>Duração:</i> 1.5–9 meses (AV); 2-10 meses (CBZ)	Resposta clínica (avaliação neurológica); recuperação da capacidade de escrita.	Boa resposta clínica e ausência de efeitos colaterais com ambas. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto ao tempo de resposta clínica (P = 0.88) e tempo de remissão completa (P = 0.36).	Não houve.
Garvey et al. (2005) (30)	IGIV 1 mg/kg/dia (4), PF diária (8), prednisona 1 mg/kg/dia (6). <i>Duração:</i> 2 dias (IGIV); 5-6 dias (PF); 10 dias (prednisona)	<i>Chorea Rating Scale</i>	A diferença entre os grupos de tratamento não foi estatisticamente significativa (P = 0.14), entretanto, a melhora clínica foi maior e mais rápida nos grupos IGIV e PF do que no grupo prednisona (redução na pontuação da CRS de 72%, 50% e 29%, respectivamente).	IGIV: Náuseas e cefaleia (2); PF: episódios vasovagais (2), sepse (1); prednisona: ganho de peso (1).

CBZ: Carbamazepina; HPD: Haloperidol; AV: Ácido Valpóico; CRS: *Chorea Rating Scale*; IGIV: Imunoglobulina intravenosa; PF: Plasmaférese; CS: Coreia de Sydenham; SPECT: *Single photon emission computed tomography*.

Continua

QUADRO 4. Características da intervenção, medidas de desfecho, resultados significantes e efeitos adversos.

Autor/ ano	Intervenção	Medidas de desfecho	Resultados significantes	Efeitos adversos
Paz et. al (2006) (31)	Prednisona oral (2 mg/kg/dia) por 4 semanas, com redução da dose até descontinuação/ Placebo (15 controles). <i>Duração:</i> 28 dias	<i>Chorea Intensity Scale</i>	O percentual de redução do escore na CIS a cada semana foi maior no grupo prednisona (P < 0.001). O tempo de remissão completa no grupo prednisona (M = 54,3 dias) foi menor (P < 0,001) que no grupo placebo (média de 119,9 dias).	Prednisona: Ganho de peso em todos os pacientes do grupo.
Walker et al. (2012) (32)	HPD (0.025 mg/kg/dia) (n=10), ou HPD (0.025 mg/kg/dia) + IGIV (1 g IG/kg em 2 dias consecutivos por 6 a 8 h) (n=10). <i>Duração:</i> 6 meses.	<i>Walker, Wilmshurst, Wendy Clinical Rating Scale;</i> achados no <i>SPECT</i> e duração do tratamento sintomático.	Todas as três medidas de resultados encontrados melhores resultados no grupo que recebeu IGIV. Os pacientes tratados com IGIV melhoraram significativamente a pontuação na Clinical Rating Scale em comparação ao grupo padrão (1 mês: P = 0,006; 3 meses: P = 0,011; 6 meses: P = .034).	HPD: sonolência (5), cefaleia (1), desartrofonía (2), tontura (1).
Gregorowski et al. (2015) (33)	HPD (0.025 mg/kg/dia) (n=9), ou HPD (0.025 mg/kg/dia) + IGIV (1 g IG/kg em 2 dias consecutivos por 6 a 8 h) (n=8).	Tower of London total correct score	O grupo que recebeu tratamento padrão (HPD) + IGIV apresentou melhor desempenho no Tower of London em comparação ao grupo tratamento padrão (P = 0.03).	Não informado.

CBZ: Carbamazepina; HPD: Haloperidol; AV: Ácido Valpóico; CRS: *Chorea Rating Scale*; IGIV: Imunoglobulina intravenosa; PF: Plasmaférese; CS: Coreia de Sydenham; SPECT: *Single photon emission computed tomography*

QUADRO 5. Local do estudo e periódico das publicações.

Autor/ ano	Periódico da publicação	Local do estudo
Peña et al. (2002) (28)	Arquivos de Neuro-Psiquiatria	<i>Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.</i>
Genel et al. (2002) (29)	<i>Brain and Development</i>	<i>Behçet Uz Children's Hospital, Karsiyaka/Izmir, Turquia.</i>
Garvey et al. (2005) (30)	<i>Journal of Child Neurology</i>	<i>National Institute of Mental Health, Bethesda, EUA.</i>
Paz et al. (2006) (31)	<i>Pediatric Neurology</i>	Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.
Walker et al. (2012) (32)	<i>Journal of Child Neurology</i>	<i>Red Cross War Memorial Children's Hospital, Cape Town, África do Sul.</i>
Gregorowski et al. (2015) (33)	<i>Metabolic Brain Disease</i>	<i>Red Cross War Memorial Children's Hospital, Cape Town, África do Sul.</i>

FI: Fator de impacto; EUA: Estados Unidos da América.

QUADRO 6. Resultados da análise metodológica através da escala PEDro.

Crítérios PEDro	Peña	Genel	Garvey	Paz	Walker	Gregorowski
Crítérios de elegibilidade	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não
Randomização	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
Alocação oculta	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
Similaridade entre grupos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Cegamento (pacientes)	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não
Cegamento (interventores)	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim
Cegamento (estatísticos)	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Extração de dados (85%)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Intenção para tratar	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Apresentou resultados	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Medidas centrais e de dispersão	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Total (0/10)	8	6	8	9	7	7

V.6. Resultados dos estudos

No estudo de Peña *et al.* (2002), todos os seis pacientes que receberam ácido valpróico apresentaram melhora notável em sete dias, o que também ocorreu em cinco dos seis (83%) pacientes que receberam carbamazepina. No entanto, apenas três dos seis (50%) pacientes que receberam o haloperidol obtiveram um bom resultado. Ademais, nos três pacientes do grupo haloperidol e no paciente do grupo carbamazepina que não obtiveram resposta ao tratamento, a administração da droga foi interrompida e tratamento com ácido valpróico foi iniciado; uma semana depois, esses pacientes estavam livres de sintomas. O tempo de resposta ao tratamento foi significativamente menor no grupo ácido valpróico, em comparação com os demais grupos. Em contraste, o estudo de Genel *et al.* (2002) não demonstrou diferença estatisticamente significante entre os grupos carbamazepina e ácido valpróico no que diz respeito ao tempo de resposta clínica e tempo de remissão completa dos sintomas. O tempo de resposta clínica foi 8 ± 4 dias no grupo carbamazepina e 7.4 ± 8.2 dias no grupo ácido valpróico ($P = 0.88$) e o tempo de remissão completa foi 10.1 ± 8.6 semanas no grupo ácido valpróico e 6.7 ± 6.4 semanas no grupo carbamazepina ($P = 0.36$).

No que diz respeito às terapias imunomoduladoras, observou-se no estudo de Garvey *et al.* (2005) uma melhora clínica mais rápida e proeminente nos grupos imunoglobulina e plasmaférese em comparação ao grupo prednisona (no primeiro mês, reduções na pontuação de CRS de 72%, 50% e 29%, respectivamente), no entanto, a comparação dos escores de gravidade não demonstrou diferença estatisticamente significante entre os três grupos após um mês ($P = 0.14$) e após um ano ($P = 0.33$) do início do tratamento. Já o estudo de Paz *et al.* (2006) demonstrou resposta significativa ao tratamento com prednisona na primeira semana ($P = 0.001$), enquanto o grupo placebo apresentou melhora significativa ($P = 0.0082$) apenas duas a três semanas depois. O percentual de redução do escore na CIS a cada semana também foi significativamente maior no grupo prednisona ($P < 0.001$), além do tempo de remissão completa da coreia significativamente menor no grupo prednisona (média 54,3 dias) quando comparado com o grupo placebo (média de 119,9 dias) ($P < 0,001$).

No estudo de Walker *et al.* (2012), os pacientes tratados com imunoglobulina intravenosa melhoraram significativamente a pontuação na *Walker, Wilmshurst, Wendy Clinical Rating Scale* em comparação ao grupo padrão (1 mês: $P = 0,006$; 3 meses: $P = 0,011$; 6 meses: $P = .034$). No que diz respeito aos resultados do SPECT, não foi possível

analisar a variância das pontuações no decorrer do tempo, pois os escores basais dos grupos não eram iguais. Entretanto, a evolução indicou uma melhoria no grupo de imunoglobulina intravenosa em comparação com o grupo de tratamento padrão. Além disso, o tempo médio de necessidade de tratamento sintomático (haloperidol) foi significativamente menor do que o grupo tratamento padrão ($P = 0,015$), no grupo de imunoglobulina intravenosa foi de 51 dias (mediana = 45 dias) e no grupo de tratamento padrão foi de 136,7 dias (mediana = 180 dias). Em um outro estudo com delineamento semelhante, Gregorowski *et al.* (2015) observaram diferença significativa entre os grupos na pontuação na escala *Tower of London* ($F(2, 29) = 3.973$, $p = 0,03$). Análise *post hoc* indicou que o grupo tratamento padrão obteve pontuação no *Tower of London* significativamente pior do que ambos os grupos IVIG + haloperidol ($p = 0,015$) e controle não-SC ($p = 0,024$).

V.7. Efeitos adversos

Os efeitos adversos que ocorreram em cada um dos estudos estão apresentados no Quadro 4.

VI. DISCUSSÃO

A partir desta revisão foi possível observar que há poucos ensaios clínicos na literatura sobre o tratamento da coreia de Sydenham. A maioria dos estudos envolve amostras pequenas, sem randomização ou controle, o que dificulta a obtenção de evidência suficiente para que se possa indicar um tipo de tratamento em favor de outros. Há unanimidade sobre o uso profilático de penicilina benzatina para evitar novos surtos de coreia ou outras manifestações da FR, principalmente a cardite (34). Entretanto, não há consenso sobre a terapia farmacológica para a coreia. Sedativos, antagonistas do receptor de dopamina, e outros fármacos reduzem o tempo a duração dos episódios coreicos, com diferentes graus de sucesso, entretanto, podem estar associados à indução de efeitos colaterais.

O haloperidol é, provavelmente, a medicação mais usada para tratamento da coreia no Brasil (9,26). Tem sido utilizado para este fim pelo menos desde a década de 1960, entretanto, apesar de ser considerada uma droga útil para o tratamento da CS, seus efeitos colaterais são comprovados por diversos estudos e constituem uma importante limitação ao seu uso (26). Por isso, vários estudos têm sido realizados com outras drogas. No estudo de Peña *et al.* (2002) (28), o grupo de pacientes tratados com haloperidol obteve resposta terapêutica inferior quando comparado aos grupos que receberam ácido valpróico e carbamazepina, além de apresentar efeitos colaterais não observados nos outros dois grupos. Apesar das limitações, principalmente no que diz respeito ao tamanho amostral e análise dos resultados (não houve análise estatística), este foi o primeiro estudo randomizado que comparou a eficácia destas três drogas. Os resultados condizem com os achados de outros estudos que demonstraram a eficácia do tratamento com o ácido valpróico e a carbamazepina (22,35–37). Nesta mesma linha, o estudo de Genel *et al.* (2002) (29), também envolvendo ácido valpróico e a carbamazepina, demonstrou melhora dos sintomas e ausência de efeitos colaterais; não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos e os autores concluíram que ambas as drogas são eficazes e seguras no tratamento da CS.

Além dos efeitos adversos decorrentes do uso de drogas anticoreicas, a resposta ao tratamento convencional na CS grave pode ser insatisfatória. Embora a CS seja frequentemente descrita como uma condição benigna, já se demonstrou que até 50% desses pacientes podem evoluir com coreia persistente e incapacitante, a despeito do

tratamento (6). Desta forma, considerando a provável patogênese autoimune da CS (17,18), e os bons resultados do tratamento com corticosteroides demonstrados em diversos relatos de casos e estudos observacionais (6,23,24,38), justifica-se o emprego de terapias imunomoduladoras em ensaios clínicos com o intuito de comprovar sua eficácia e segurança como terapêutica alternativa para a CS.

O início dos estudos envolvendo o uso de corticosteroides no tratamento da CS datam, assim como o haloperidol, da década de 1960 ou até mesmo antes. Entretanto, os primeiros trabalhos preconizavam doses extremamente altas, o que pode ter contribuído para aparecimento de efeitos colaterais, que restringiram o seu uso (26). Diversos estudos foram desenvolvidos nas décadas seguintes, entretanto, a grande maioria das publicações foi composta de relatos de casos e estudos observacionais envolvendo amostras reduzidas, além de cartas e comentários em registros selecionados. O estudo desenvolvido por Paz *et al.* (2006) (31) foi o primeiro ensaio clínico randomizado duplo-cego neste sentido e obteve como resultado do tratamento com prednisona oral, uma redução significativa na intensidade e na duração dos episódios coreicos.

Outras modalidades de terapias imunomoduladoras têm sido empregadas em estudos direcionados ao tratamento da CS, como o uso de imunoglobulina intravenosa e plasmaférese. Nesta linha, o estudo de Garvey *et al.* (2005) (30) demonstrou resposta clínica mais rápida e proeminente nos grupos tratados com imunoglobulina e plasmaférese em comparação ao grupo que recebeu prednisona. A terapia com imunoglobulina também foi aplicada nos estudos de Walker *et al.* (2012) e Gregorowski *et al.* (2015) (32), e em comparação à terapia padrão com haloperidol, reduziu significativamente a disfunção executiva e os sintomas motores manifestados pelos pacientes incluídos nestes estudos. Por mais que os resultados de ambos os estudos sejam animadores, devemos levar em conta seus custos, riscos e disponibilidade. No que diz respeito a terapia com imunoglobulina, em particular, deve-se ter em mente o custo elevado, o que provavelmente pode consistir em um fator impeditivo para este tratamento nos países em desenvolvimento, onde a incidência da CS é mais proeminente (32).

Por conta de sua natureza auto-limitada, muitos pediatras relutam em tratar as crianças com CS, evitando assim a toxicidade de drogas. Devem lembrar-se, no entanto, que a coreia afeta crianças e adolescentes durante os anos escolares e pode seriamente interferir com o desempenho escolar e qualidade de vida, especialmente se persistir por vários meses (22). O tratamento farmacológico da CS possibilita uma reintegração precoce às atividades cotidianas destes pacientes, ao diminuir a intensidade dos

movimentos coreicos e dos sintomas psiquiátricos e reduzir o tempo de evolução da doença (26). Porém, os potenciais benefícios proporcionados pelo tratamento e os riscos de desenvolvimento de efeitos colaterais devem analisados cuidadosamente. As novas alternativas para o tratamento da CS, podem ser de grande utilidade, no entanto, mais estudos devem ser realizados para comprovar sua eficácia e segurança.

VII. CONCLUSÕES

1. O tratamento da CS reduz a intensidade dos movimentos coreicos, sintomas psiquiátricos, e o tempo de evolução da doença, possibilitando uma reintegração precoce às atividades cotidianas destes pacientes.
2. Não há na literatura evidência suficiente para estabelecer qual o melhor tratamento para a coreia de Sydenham, dose recomendada e a duração ideal do tratamento.
3. Não só o número de estudos, mas também o seu delineamento e o número de pacientes estudados é muito limitado, gerando baixo nível de evidência.
4. Estudos maiores comparando as drogas anticoreicas tradicionalmente usadas e as modalidades de tratamentos imunomoduladores são necessários para que se construa evidência suficiente para a indicação segura do uso dessas terapias na prática clínica.

VIII. SUMMARY

Treatment of Sydenham's Chorea: a systematic review. Background: The Sydenham's chorea is characterized by involuntary and incessant movement. Its pathogenesis involves cross-reactive antibodies directed to *Streptococcus pyogenes*, affecting surface proteins of neurons of the basal ganglia. The prevalence of rheumatic fever in Brazil is approximately 3% among children and adolescents, Sydenham's chorea affects 5% to 36%. Diagnosis is clinical and treatment is based on anticonvulsivant, neuroleptics and immunomodulatory therapies. **Rationale:** Rheumatic fever and its manifestations, such as Sydenham's chorea, remain prevalent and neglected in Brazil. Treatment of Sydenham's chorea reduces the intensity of the symptoms and enables an early reintegration to daily activities of patients. However, there is no consensus about the best therapy. **Aim:** To review the literature regarding the different types of treatment of Sydenham's chorea. **Methods:** Systematic review until July of 2016 in accordance with the PRISMA criteria. The terms used were "Sydenham's chorea", "Rheumatic chorea" and "Treatment". The search was conducted in the Cochrane Library, PubMed and SciELO, articles published in English, Portuguese and Spanish, which analysed therapeutic modalities applied in patients with Sydenham's chorea, were selected. **Results:** We identified 55 publications, among which ten studies were selected to complete reading by two revisors. Six articles were included for final analysis. **Discussion:** Valproate and carbamazepine were more effective compared to haloperidol. Although one of the studies has demonstrated a superiority of valproic acid relative to carbamazepine, there was no difference in the other, and both were considered safe and effective. Three of the studies analysed have successfully employed immunomodulatory therapies. **Conclusions:** It is necessary further studies to establish the best treatment for Sydenham's chorea.

Keywords: 1. Sydenham's chorea, 2. Rheumatic fever, 3. Anticoreic drugs, 4. Immunomodulatory treatments.

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Burke RJ, Chang C. Diagnostic criteria of acute rheumatic fever. *Autoimmun Ver.* 2014;13(4-5):503–7.
2. Oosterveer DM, Overweg-Plandsoen WCT, Roos R a C. Sydenham's Chorea: A Practical Overview of the Current Literature. *Pediatr Neurol.* 2010;43(1):1–6.
3. Bastos PJB, Mulle RE. Diretrizes Brasileiras para o Diagnóstico , Tratamento e Prevenção da Febre Reumática. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(3):1–18.
4. Ridel KR, Lipps TD, Gilbert DL. The Prevalence of Neuropsychiatric Disorders in Sydenham's Chorea. *Pediatr Neurol.* 2010;42(4):243–8.
5. Murphy TK, Goodman WK, Ayoub EM, Voeller KK. On defining Sydenham's chorea: Where do we draw the line? *Biol Psychiatry.* 2000;47(10):851–7.
6. Al FCET, Cardoso F. Treatment of Sydenham Chorea With Corticosteroids. 2003;18(11):1374–7.
7. Grimshaw L. Obsessional disorder and neurological illness. *J Neurol Neurosurg Psychiat.* 1964;27:229–31.
8. Asbahr FR, Garvey M a., Snider L a., Zanetta DM, Elkis H, Swedo SE. Obsessive-compulsive symptoms among patients with Sydenham chorea. *Biol Psychiatry.* 2005;57(9):1073–6.
9. Araújo AP de QC, Pádua PAB, Maia HS. Management of Rheumatic Chorea: An observational study. *Arq Neuropsiquiatr.* 2002;60(2):231–3.
10. Costa LP, Domiciano DS, Maria R, Pereira R. Características demográficas, clínicas, laboratoriais e radiológicas da febre reumática no Brasil: revisão sistemática. 2009;49(5):606–11.
11. Tumas V, Caldas CT, Santos AC, Nobre A, Fernandes RMF. Sydenham's chorea: Clinical observations from a Brazilian movement disorder clinic. *Park Relat Disord.* 2007;13(5):276–83.
12. Meira Z, Goulart E, Colosimo E, Mota C. Long term follow up of rheumatic fever and predictors of severe rheumatic valvar disease in Brazilian children and adolescents. *Heart.* 2005;91(8):1019–22.

13. World Health Organization. Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. WHO Tech Rep Ser. 2004;3:3–7.
14. Bonthius DJ, Karacay B. Sydenham's chorea: Not gone and not forgotten. *Semin Pediatr Neurol*. 2003;10(1):11–9.
15. Spina GS. Doença reumática: negligenciada, mas ainda presente e mortal. Rheumatic disease: neglected but still present and deadly. *Rev Med*. 2008;87(2):128–41.
16. Singer HS, Loiselle CR, Lee O, Garvey M a., Grus FH. Anti-basal ganglia antibody abnormalities in Sydenham chorea. *J Neuroimmunol*. 2003;136(1-2):154–61.
17. Husby G, Rijn I van de, Zabriskie J, Abdin Z, Williams R. Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and acute rheumatic fever. *J Exp Med*. 1976;144:1094–110.
18. Church AJ, Dale RC, Cardoso F, Candler PM, Chapman MD, Allen ML, et al. CSF and serum immune parameters in Sydenham's chorea: Evidence of an autoimmune syndrome? *J Neuroimmunol*. 2003;136(1-2):149–53.
19. Ferraz HB, Seviliano MM, Barbieri A, Nuclear DM. Brain SPECT imaging in Sydenham's chorea. *Brazilian J Med Biol Res*. 2002;35:431–6.
20. Manifestations M. Jones Criteria (Revised) for Guidance in the Diagnosis of Rheumatic Fever. *Circulation*. 1965;32:481–4.
21. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, Sable C a., 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* [Internet]. 2015 Apr 23 [cited 2015 Oct 7];131(20):1806–18. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIR.0000000000000205>
22. Harel L, Zecharia A, Straussberg R, Volovitz B, Amir J. Successful treatment of rheumatic chorea with carbamazepine. *Pediatr Neurol*. 2000;23(2):147–51.
23. Barash J, Margalith D, Matitiau A. Corticosteroid treatment in patients with Sydenham's chorea. *Pediatr Neurol*. 2005;32(3):205–7.
24. Teixeira AL, Maia DP, Cardoso F. Treatment of acute Sydenham's chorea with methyl-prednisolone pulse-therapy. *Park Relat Disord*. 2005;11(5):327–30.

25. Souza VC, Araújo AP, André C. Como a coreia de Sydenham é tratada no Rio de Janeiro? *Arq Neuropsiquiatr*. 2007;65(3a):653–8.
26. Souza VC, Araújo AP de QC, André C. Revisão bibliográfica sobre o tratamento da coreia de Sydenham. *Rev Pediatr SOPERJ*. 2006;7(2):4–9.;
27. Peña J, Mora E, Cardozo J, Molina O, Montiel C. Comparison of the efficacy of carbamazepine, haloperidol and valproic acid in the treatment of children with sydenham's chorea. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002;60(2-B):374–7.
28. Genel F, Arslanoglu S, Uran N, Saylan B. Sydenham's chorea: Clinical findings and comparison of the efficacies of sodium valproate and carbamazepine regimens. *Brain Dev*. 2002;24(2):73–6.
29. Garvey M a, Snider L a, Leitman SF, Werden R, Swedo SE. Treatment of Sydenham's chorea with intravenous immunoglobulin, plasma exchange, or prednisone. *J Child Neurol*. 2005;20(5):424–9.
30. Paz J a., Silva C a a, Marques-Dias MJ. Randomized Double-Blind Study With Prednisone in Sydenham's Chorea. *Pediatr Neurol*. 2006;34(4):264–9.
31. Gregorowski C, Lochner C, Martin L, Simmons C, Kidd M, Walker K, et al. Neuropsychological manifestations in children with Sydenham's chorea after adjunct intravenous immunoglobulin and standard treatment. *Metab Brain Dis* [Internet]. 2015 May 19 [cited 2015 Jun 22]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25987537>
32. Walker KG, Wilmschurst JM. An update on the treatment of Sydenham's chorea: the evidence for established and evolving interventions. *Ther Adv Neurol Disord*. 2010;3(5):301–9.
33. Brookes GB, Morrison AW. Valproic acid in Sydenham's chorea. *Br Med J*. 1981;283:274–5.
34. Sabui TK, Pant P. Sodium Valproate in the Treatment of Sydenham's. *Indian J Pediatr*. 2010;77(4):703.
35. Fusco C, Uchino V, Frattini D, Pisani F, Della Giustina E. Acute and chronic corticosteroid treatment of ten patients with paralytic form of Sydenham's chorea. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012 Jul;16(4):373–8.

X. ANEXOS

ANEXO I

DETALHAMENTO DA BUSCA SISTEMÁTICA

Passos da pesquisa		Sintaxe	Número de artigos
1. Coreia de Sydenham	#1	“sydenham chorea”	97
2. Coreia de Sydenham	#2	“sydenham’s chorea”	470
3. Coreia de Sydenham	#3	“rheumatic chorea”	59
4. PROBLEMA	#4	#1 OR #2 OR #3	604
5. Tratamento	#5	“treatment”	3292130
6. Carbamazepina	#6	“carbamazepine”	12560
7. Haloperidol	#7	“haloperidol”	16925
8. Ac. Valproico	#8	“valproic acid” OR “valproate”	14014
9. Corticoide	#9	“corticosteroid” OR “prednisone” OR “methyl-prednisolone” OR “pulse therapy”	79687
10. Imunoglobulin	#10	“intravenous immunoglobulin” OR “IVIG”	10011
11. Plasmaférese	#11	“plasma exchange”	6159
12. PREDITOR	#12	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	3358357
13. RESULTADO	#13	“remission” OR “relapse” OR “control” OR “improvement”	2510450
14. Combinação de problema, preditor e resultado	#14	#4 AND #12 AND #13	33