



**Secretaria de Estado de Saúde do Governo do Distrito Federal
Hospital Regional da Asa Sul
Programa de Residência Médica em Pediatria**

Viviane de Almeida Justus Alves

**Febre reumática com enfoque para doença
cardíaca reumática
Relato de um paciente acompanhado no
Hospital Regional da Asa Sul - DF**

**Brasília, DF
2007**

www.paulomargotto.com.br

Viviane de Almeida Justus Alves

**FEBRE REUMÁTICA COM ENFOQUE PARA DOENÇA
CARDÍACA REUMÁTICA
RELATO DE UM PACIENTE ACOMPANHADO NO
HOSPITAL REGIONAL DA ASA SUL - DF**

Monografia apresentada ao Supervisor do Programa de Residência em Pediatria da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Pediatria sob orientação da preceptora Dra. Antonella Albuquerque do Nascimento.

**Brasília, DF
2007**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
FEPECS

ALVES, Viviane de Almeida Justus.

Febre reumática com enfoque em doença cardíaca reumática.
Relato de um paciente acompanhado no Hospital Regional da Asa
Sul / por Viviane de Almeida Justus Alves. – 2007.
63f., 29cm..

Dissertação (Especialista em Pediatria) - Secretaria de Estado do
Governo do Distrito Federal, Hospital Regional da Asa Sul, 2007.
Orientação : Dra. Antonella Albuquerque do Nascimento.

I. Febre reumática com enfoque em doença cardíaca reumática.
Relato de um paciente acompanhado no Hospital Regional da Asa Sul.
II. Febre reumática. III. Doença cardíaca reumática.

CDU: 616.72 -002.77

Viviane de Almeida Justus Alves

**FEBRE REUMÁTICA COM ENFOQUE PARA DOENÇA
CARDÍACA REUMÁTICA
RELATO DE UM PACIENTE ACOMPANHADO NO
HOSPITAL REGIONAL DA ASA SUL - DF**

Monografia apresentada ao Supervisor do Programa de Residência em Pediatria da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Pediatria sob a orientação da preceptora Dra. Antonella Albuquerque do Nascimento.

Data de aprovação: ____/____/____

Nome e assinatura do preceptor/orientador

Nome e assinatura do membro que representa a comunidade

Nome e assinatura do 3º membro da Banca Examinadora

**Brasília, DF
2007**

DEDICATÓRIA

Ao meu marido Vitor, aos meus pais Maria Helena e Walter, e à minha irmã Leticia, por todo amor, carinho e apoio ao longo de mais essa etapa importante da minha trajetória profissional. À minha filha Fernanda, que já está tão presente na minha vida.

Aos residentes da pediatria que foram grandes companheiros e amigos. Nossa união foi fundamental, já sinto saudades. À minha amiga Denise, que sempre esteve ao meu lado.

Aos pacientes, com os quais aprendi não só pediatria, mas lições de vida que levo para sempre.

AGRADECIMENTOS

À equipe de staffs e preceptores do HRAS, em especial à Dra Antonella, que me orientou e apoiou não só durante a monografia, mas desde a fase de graduação, sendo um exemplo para mim de médica e pessoa.

RESUMO

Introdução: A febre reumática é a enfermidade reumática mais freqüente e a principal causa de cardiopatia adquirida na infância e adolescência, causando um profundo impacto sócio-econômico em nosso meio.

Objetivo: relatar um caso de febre reumática com doença cardíaca reumática, acompanhado pela equipe de Cardiologia Pediátrica do Hospital Regional da Asa Sul, e apresentar uma revisão sobre o tema, enfocando a cardiopatia reumática, já que esta é a responsável direta pela morbimortalidade da doença.

Método: foi utilizado o prontuário de um paciente do Hospital Regional da Asa Sul para relato de caso, e realizada revisão bibliográfica com base de dados no Scielo, Medline, Google, Capes e ProQuest.

Resultados: A febre reumática é caracterizada por inflamação sistêmica aguda, que se manifesta como complicação tardia de uma faringoamigdalite pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A, e se caracteriza clinicamente por comprometimento preferencial do coração (cardite), das articulações (artrite), do tecido subcutâneo e do sistema nervoso central (coréia). Essa doença incide preferencialmente em crianças e adolescentes, tem caráter recorrente, e o número de recidivas relaciona-se diretamente com os índices de morbimortalidade, devido a sua seqüela mais grave que é a valvulopatia reumática. É uma afecção auto-imune, desencadeada por antígenos estreptocócicos com reatividade cruzada para tecidos humanos (mimetismo molecular), acometendo indivíduos geneticamente suscetíveis. O diagnóstico é guiado pelos critérios de Jones; e exames laboratoriais e de imagem auxiliam no mesmo, sendo ressaltada a importância das provas de fase aguda, cultura de orofaringe, sorologias específicas, e o uso do ecocardiograma Doppler na investigação da cardite reumática e sequelas valvares. A cardite reumática é caracterizada por uma pancardite, sendo que o endocárdio é o folheto mais acometido (valvulite), e pode evoluir para uma doença reumática cardíaca crônica. O tratamento da artrite com anti-inflamatórios costuma ter bons resultados; na presença de cardite, existe indicação obrigatória do uso de corticóides; e na coréia, a droga mais utilizada é o haloperidol. As profilaxias primária (controle da infecção estreptocócica) e secundária são muito importantes na evolução da doença, prevenindo sua alta taxa de recorrência. A medicação de escolha é a penicilina benzatina, usada de 21 em 21 dias.

Conclusão: a febre reumática ainda constitui um importante problema de saúde pública, especialmente por suas sequelas nas válvulas cardíacas. Tem-se mostrado esforços na compreensão do mecanismo desencadeador da doença, e estudos avançam na elaboração de uma vacina anti-estreptocócica multivalente.

Palavras-chave: Estreptococo beta-hemolítico do grupo A; febre reumática; cardite reumática.

ABSTRACT

Introduction: Rheumatic fever is a frequent rheumatic disease and is the principal cause of acquired heart disease in childhood and adolescence, causing a big social and economic impact in Brazil.

Objectives: report of a case of rheumatic fever with heart disease, treated by the center of pediatric cardiology of the Hospital Regional da Asa Sul, and review this clinical entity, focusing on heart disease, the principal cause of morbimortality.

Methods: data were collected from a systematic review in Scielo, Medline, Google, Capes and ProQuest. Case report was taken from data bank of Hospital Regional da Asa Sul.

Results: Rheumatic fever is marked by acute systemic inflammatory response, secondary to a group A β -hemolytic streptococcal infection of the upper respiratory tract. Clinical manifestations are heart disease (carditis), articular disease (arthritis), subcutaneous nodules and central nervous system disease (chorea). This pathologic entity occurs specially in children and adolescents, has a recurrent evolution, and the number of episodes is directly related to the morbimortality rates, once the worst sequela is the valvular damage. Rheumatic fever is an auto-immune disease, triggered by streptococcal antigens that leads to formation of anti-streptococcal antibody and formation of immune-complex who cross-react with human tissues antigens in predisposed individuals. The modified Jones criteria are used to diagnose acute rheumatic fever; and laboratory findings and imaging will help, especially acute phase reaction serum changes, positive culture for group A β -hemolytic streptococcus, increased in specific antibodies and echocardiogram. Rheumatic carditis consists in a pancarditis in which valvular damage is the most frequent manifestation. Treatment of arthritis consists in anti-inflammatory agent, if carditis is present corticosteroids will be mandatory and chorea needs to be treated with haloperidol. Primary (treatment of streptococcal infection) and secondary prophylaxis are very important and need to be made with regular penicillin every 21 days.

Conclusion: Rheumatic fever is still a public health problem, especially because of cardiac sequela. Nowadays we stills investigate the mechanisms of this disease and look for an anti-streptococcal vaccine.

Key-words: group A β -hemolytic streptococcus, rheumatic fever, rheumatic carditis.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINES - ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS
ALB - ALBUMINA
ANTI-DNASE - ANTIDESOXIRRIBONUCLEASE
ASLO - ANTIESTREPTOLISINA O
BAST - BASTÕES
BD - BILIRRUBINA DIRETA
BT - BILIRRUBINAS TOTAIS
CA - CÁLCIO
CERUL - CERULOPLASMINA
CL - CLORETO
COL - COLABORADORES
COLEST - COLESTEROL
CR - CREATININA
CS - CORÉIA DE SYDENHAM
DHL - DESIDROGENASE LÁTICA
DRC - DOENÇA REUMÁTICA CARDÍACA
EA - ESTENOSE AÓRTICA
EBGA - ESTREPTOCOCCO BETA-HEMOLÍTICO DO GRUPO A
ECODOPPLER - ECOCARDIOGRAMA DOPPLER
EM - ESTENOSE MITRAL
EOS - EOSINÓFILOS
FA - FIBRILAÇÃO ATRIAL
FAL - FOSFATASE ALCALINA
FR - FEBRE REUMÁTICA
FRE - FATOR REUMATÓIDE
GAC - ALFA 1 GLICOPROTEÍNA ÁCIDA
GGT - GAMA GLUTAMIL TRANSFERASE
GLI - GLICOSE
HB - HEMOGLOBINA
HRAS - HOSPITAL REGIONAL DA ASA SUL
HTC - HEMATÓCRITO
IA - INSUFICIÊNCIA AÓRTICA
ICC - INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA
IM - INSUFICIÊNCIA MITRAL
K - POTÁSSIO
LEUC - LEUCÓCITOS
LINF - LINFÓCITOS
MON - MONÓCITOS
NA - SÓDIO
PCR - PROTEÍNA C REATIVA
PLAQ - PLAQUETAS
PT - PROTEÍNAS TOTAIS
SEG - SEGMENTADOS
TAP - TEMPO DE ATIVAÇÃO DE PROTROMBINA
TGO - TRANSAMINASE GLUTÂMICO OXALACÉTICA
TGP - TRANSAMINASE GLUTÂMICO PIRÚVICA
TRIGL - TRIGLICERÍDEOS
UR - URÉIA
VE - VENTRÍCULO ESQUERDO
VHS - VELOCIDADE DE HEMOSSEDIMENTAÇÃO

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. RELATO DE CASO	12
3. COMENTÁRIO DO CASO	17
4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	18
4.1. EPIDEMIOLOGIA	18
4.2. ETIOPATOGENIA	21
4.3. IMUNOGENÉTICA	24
4.4. QUADRO CLÍNICO	28
4.4.1. Artrite	28
4.4.2. Coréia de Sydenham	29
4.4.3. Nódulos subcutâneos	31
4.4.4. Eritema marginado	32
4.4.5. Outras manifestações	32
4.5. DOENÇA REUMÁTICA CARDÍACA	34
4.5.1. Cardite reumática	34
4.5.2. Doença reumática cardíaca crônica	36
4.6. DIAGNÓSTICO	39
4.6.1. Critérios de Jones (modificados)	39
4.6.2. Diagnóstico laboratorial	40
4.6.3. Diagnóstico de cardiopatia reumática	42
4.7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	46
4.8. TRATAMENTO	48
4.8.1. Artrite	48
4.8.2. Cardite	48
4.8.3. Doença reumática cardíaca crônica	49
4.8.4. Coréia	51
4.9. PROFILAXIA	53
4.9.1. Profilaxia primária	53
4.9.2. Profilaxia secundária	55
4.10. PROGNÓSTICO	59
4.11. PERSPECTIVAS FUTURAS	60
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	61
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62

1. INTRODUÇÃO

A febre reumática (FR) é uma doença inflamatória multissistêmica, que se manifesta como complicação tardia de uma infecção da orofaringe pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A (EBGA); acometendo as articulações, o coração, e, mais raramente, o sistema nervoso central, pele e tecido subcutâneo. Em nosso meio, é a enfermidade reumática mais freqüente, e a principal causa de cardiopatia adquirida na infância e na adolescência ^{1,2}.

A doença é desencadeada por respostas imunológicas em indivíduos geneticamente predispostos. Como nenhuma manifestação clínica ou laboratorial é exclusiva da doença, a sistematização do diagnóstico, através dos critérios de Jones revisados, é uma tentativa de reduzir os erros diagnósticos. Os exames laboratoriais e de imagem podem ser úteis como complemento diagnóstico e exclusão de diagnósticos diferenciais.

A FR tem caráter recorrente, e de todas as suas manifestações clínicas, a que pode levar à seqüela é a cardite, com o aparecimento de cardiopatia reumática crônica.

É importante compreender sua epidemiologia, etiopatogenia e imunogenética; identificar suas manifestações clínicas; aplicar a terapêutica adequada nas fases aguda e crônica; e principalmente, manter a profilaxia das recidivas (profilaxia secundária), com o objetivo de reduzir os riscos de surgimento ou agravamento de lesões cardíacas, diminuindo dessa forma a morbimortalidade da doença.

A proposta deste estudo é relatar um caso observado no Hospital Regional da Asa Sul (HRAS) em 2007 e apresentar uma revisão da patologia em questão, revisando os trabalhos mais importantes sobre o tema, com enfoque no acometimento cardíaco da doença.

2. RELATO DE CASO

M.G.V., 12 anos, sexo masculino, branco, natural e procedente do Gama -DF.

Paciente procurou o Pronto-Socorro Infantil do HRAS em 07/01/07 com queixa de “inchaço há três dias”.

A mãe relatou que há dois meses a criança foi internada no Hospital do Paranoá com diagnóstico de hepatite. Na ocasião apresentava icterícia, diarreia, vômitos, acolia e co lúria, permanecendo internado por três dias. Refere ter apresentado dor nas articulações interfalangeanas, punhos, cotovelos, joelhos, tornozelos – cumulativa, sem sinais flogísticos, com dificuldade de deambulação, que durou mais ou menos duas semanas. De sde então apresenta episódios de edema vespertino em membros inferiores associados a um quadro de palidez, dispnéia que piora com o esforço, dor abdominal, empachamento e anorexia.

Há três dias, foi picado por mosquitos, apresentando prurido local e infec ção secundária. Evoluiu com edema em membros inferiores e tronco, e piora da dispnéia e do desconforto abdominal, sendo internado no HRAS para investigação diagnóstica no dia 07/01/2007.

Como antecedentes positivos, criança teve varicela aos seis anos de idade; um episódio de pneumonia há seis meses; hepatite há dois meses (sendo sua primeira internação); história de piodermite de repetição; e amigdalite duas vezes por ano, tratada com penicilina benzatina.

De antecedentes familiares, mãe com história de ter sido picada pelo barbeiro aos dois anos de idade. Refere sorologia para Chagas negativa e não fez sorologia no pré-natal.

De antecedentes sociais, reside em casa de alvenaria, seis cômodos, três pessoas, com luz elétrica, água filtrada e rede de esgoto. Tem um cão.

Exame físico da admissão

- Regular estado geral, hipocorado (2+/4+), acianótico, anictérico, hidratado, afebril e astênico.
- Aparelho cardiovascular: ritmo cardíaco regular em dois tempos, bulhas normofonéticas, sopro sistólico 3+/6+ em foco mitral com irradiação para axila. FC: 106 bpm. Presença de turgência jugular. PA: 90x60mmHg.
- Aparelho respiratório: murmúrio vesicular fisiológico, sem ruídos adventícios. FR: 25irpm. Leve desconforto respiratório.
- Abdome: globoso, cicatriz umbilical re tificada, doloroso à palpação difusamente, fígado a 7,5cm abaixo do rebordo costal direito , ruídos hidroaéreos normoativos.

- Extremidades: edema 4+/4+ de membros inferiores com cacifo, indolor, atingindo coxa, região genital e tronco. Sem edema em face.
- Pele: lesões crostosas, algumas úmidas, em todo o corpo.
- Oroscofia: sem alterações.
- Sistema nervoso central: consciente e orientado. Pupilas isocóricas e fotorreagentes. Sem sinais meníngeos.

Foram aventadas na admissão as hipóteses diagnósticas de Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) descompensada a esclarecer (glomerulonefrite difusa aguda? FR? Colagenose?) e piodermite.

Foram iniciadas furosemida 2,2mg/Kg/dia, espironolactona 0,5mg/Kg/dia, captopril 0,9mg/Kg/dia, cefazolina e restrição hídrica de 1000ml. Solicitados exames e parecer da cardiopediatria.

Evolução

No dia 08/01, criança foi transferida do pronto-socorro para a Ala A (enfermaria de cardiologia e pneumologia pediátrica), onde foram mantidas as medicações. Em 09/01, foi feita penicilina benzatina, já que a criança apresentava antiestreptolisina O (ASLO) elevada e C3 consumido. Foram solicitados eletrocardiograma, sorologia para hepatite, lipidograma, microalbuminúria de 24 horas, treponema e sumário de urina. Foi aumentada a dose de espironolactona para 1mg/Kg/dia. Dia 09/01 criança apresentava -se oligúrica, com melhora do edema e do desconforto respiratório, e normotensa. Foi transferida para a Ala B (enfermaria de pediatria geral/ nefrologia) devido a suspeita de nefropatia (escórias renais aumentadas).

Realizou ecocardiograma Doppler (ecodoppler) no dia 10/01, sendo feita hipótese diagnóstica de cardite reumática. Foi iniciada digoxina 0,125mg de 12/12horas.

Dia 11/01 foi iniciado albendazol e criança retornou para a Ala A, devido a hipótese diagnóstica de cardite reumática. Embora os níveis da proteína C reativa (PCR) estivessem elevados, o resultado da alfa 1 glicoproteína ácida (GAC) foi normal, sendo descartada a hipótese de cardite reumática em atividade, não sendo iniciado o corticóide. Aumentada a dose de furosemida para 3mg/Kg/dia. Paciente evoluiu com remissão do edema e melhora progressiva do desconforto respiratório, sendo reduzida a dose de furosemida para 2mg/Kg/dia no dia 17/01. Em 18/01 foi evidenciada cardite ativa na cintilografia cardíaca, e iniciado prednisolona 60mg/dia (40mg pela manhã e 20mg à noite).

Dia 22/01 apresentou piora do desconforto respiratório e dor abdominal, além de redução da diurese, sendo aumentada a dose de furosemida para 2,5mg/Kg/dia e iniciado o uso de ranitidina. Em 23/01 foi reduzida a dose de furosemida para 1,2mg/Kg/dia, suspensa a digoxina, iniciado cedilanide 0,2mg/dia, e prescrito xarope de cloreto de potássio. Dia 27/01 perdeu acesso venoso, retornando ao uso de digoxina na dose anterior. Como o exame físico e ecográfico do abdome do paciente mostravam fígado de consistência endurecida com aumento difuso da ecogenicidade, foi solicitado o parecer da gastroenterologia. No dia 30/01 foi feita a segunda dose de penicilina benzatina e reduzida a dose de furosemida para 0,9mg/kg/dia.

Após 14 dias de corticóide com a dose plena, foi iniciado o desmame para 1,1mg/Kg/dia no dia 02/02, mantido o fracionamento em duas doses. No dia 10/02 (D22 de prednisona) foi reduzida a dose do corticóide para 0,9 mg/Kg/dia, mas como o paciente apresentou nos últimos dias taquicardia, foi aumentada a dose de digoxina de 0,005 para 0,007mg/Kg/dia. Manteve taquicardia, e no dia 14/02 foi iniciado caverdilol na dose de 1,5mg 12/12horas, sendo aumentada até 6mg 12/12 horas. Dia 16/02, a dose da prednisona foi reduzida para 0,8mg/Kg/dia, e em 21/02, reduzida a dose de digoxina para 0,005mg/Kg/dia. No dia 23/02 reduziu novamente o corticóide para 0,65mg/Kg/dia.

Durante a internação, o paciente evoluiu com regressão da hepa tomegalia, do edema e do sopro, ficando assintomático. No dia 24/02 recebeu alta em uso de furosemida, digoxina, espirolactona, captopril, caverdilol, prednisona (para continuar o desmame), ranitidina e penicilina benzatina de 21 em 21 dias. Foi orientado a retornar toda semana para controle do desmame do corticóide, e solicitada nova cintilografia miocárdica para controle.

No dia 07/05/2007 foi reinternado no HRAS, com quadro de dispnéia aos médios esforços e dispnéia paroxística noturna, além de tosse produtiva e distensão abdominal há uma semana. Após um mês da alta, mãe refere que suspendeu por conta própria todas as medicações. Foram solicitadas provas inflamatórias, realizado novo ecodoppler, e reintroduzidas as medicações (exceto a prednisona, pois a mãe fez o desmame até o final e as provas inflamatórias nessa ocasião estavam normais). Evoluiu com melhora progressiva dos sintomas, sendo desmamadas as drogas ao longo da internação. Recebeu alta no dia 23/05/2007, em uso de penicilina benzatina de 21 em 21 dias, captopril e encaminhado ao ambulatório de cardiopediatria.

Exames anexos:

- Radiografia de tórax (07/01/2007): cardiomegalia importante.
- Ecografia de abdome (08/01/2007): aumento difuso da ecogenicidade hepática, que pode corresponder à deposição de gordura e/ou hepatopatia. Sem outros achados.
- Sumário de urina (09/01/2007): densidade 1020, pH 5.5, 4 piócitos, negativo para proteínas e ausência de hemácias. Restante sem alterações.
- Microalbuminúria de 24 horas (09/01/2007): 85mg/dl.
- Hemoculturas (10/01/2007): 3 amostras negativas.
- Ecodoppler (10/01/2007): miocardiopatia dilatada; disfunção sistólica; imagem em folheto anterior da mitral (vegetação? cordoalha rota?); insuficiência mitral (IM) moderada a importante; insuficiência aórtica (IA) leve a moderada; insuficiência tricúspide leve; insuficiência pulmonar discreta.
- Radiografia de tórax (10/01/2007): cardiomegalia global com abaulamento do arco pulmonar, discreto derrame pleural à direita. Sinais de estase pulmonar leve.
- Sorologias para hepatites A, B e C (12/01/2007): não reagentes.
- PPD (12/01/2007): zero.
- Cintilografia miocárdica com gálio (15/01/2007): observa-se acúmulo do 67-Gálio em área cardíaca. Exame positivo para cardite ativa.
- Sorologias (24/01/2007): toxoplasmose - HAI: negativo, IgG: 5, IgM: negativo; Citomegalovírus: IgG: 89, IgM: negativo.
- Parasitológico de fezes (24/01/2007): negativo para protozoário e helminto.
- Sorologia para Chagas (28/01/2007): não reagente.
- Radiografia de tórax (31/01/2007): em comparação com exame do dia 10/01 mantém transparência pulmonar normal. Seios costofrênicos livres, área cardíaca aumentada (menor que na radiografia anterior).
- Eletrocardiograma (01/02/2007): normal
- Ecografia abdominal (07/02/2007): hepatomegalia discreta; discreto aumento da ecogenicidade: esteatose hepática?, demais aspectos sem alterações.
- Ecodoppler (23/02/2007): regurgitação mitral e aórtica de grau acentuado, com dilatação moderada a acentuada de ventrículo esquerdo (VE), e dilatação acentuada de átrio esquerdo. O folheto posterior mitral apresenta mobilidade diminuída. As valvas tricúspide e pulmonar apresentam regurgitação discreta. Pressão de saída de ventrículo direito estimada de 46mmHg. Boa função sistólica biventricular. Ausência de imagens sugestivas de vegetação; ausência de derrame pericárdico.

- Sumário de urina (14/05/2007): normal.
- Ecodoppler (23/05/2007): IM de grau moderado; IA de grau moderado; derrame pericárdico de grau leve.

Exames laboratoriais:

Hematologia

Data	HB	HTC	Leu	Eos	Bast	Seg	Linf	Mon	Plaq
07/01	14,5	44,9	12500	0	2%	68%	27%	3%	165.10 ³
16/01	13,2	40,9	10200	2%	0	57%	40%	2%	260.10 ³
12/02	15,0	47,1	12300	2%	3%	82%	12%	2%	232.10 ³

Bioquímica

	10/01	24/01	12/02	09/05
COLEST	-	195	200	-
TRIGL	-	115	70	-
FAL	372	275	191	-
GGT	-	-	124	-
TAP	-	84%	-	-
C3	79,9	-	-	-
C4	11,4	-	-	-
FRE	<10,3	-	-	-
CERUL	-	-	-	328
CK	656	-	-	-
CKMB	43	-	-	-
DHL	2544	930	-	-
TROPO	0,1	-	-	-

	08/01	10/01	16/01	24/01	02/02	09/05	10/05
VHS	02	-	10	02	-	-	-
PCR	1,42	0,97	1,33	<0,32	<0,32	<0,32	<0,32
GAC	-	94,6	121	99,2	81,9	63,8	53
ASLO	-	1500	1360	574	713	361	377
NA	116	123	124	132	-	142	-
K	4,6	2,8	3,1	4,3	-	3,9	-
CL	89	89	89	94	-	104	-
CA	7,5	-	-	-	-	-	-
UR	73	-	24	32	-	34	-
CR	0,8	-	0,6	0,7	-	0,7	-
GLI	119	-	-	-	-	86	-
TGO	441	200	47	27	27	31	-
TGP	355	123	-	61	63	45	-
PT	4,9	6,7	-	7,9	-	-	-
ALB	2,9	3,5	-	4,0	-	-	-
BT	2,5	-	-	-	1,7	-	-

3. COMENTÁRIO DO CASO

O paciente foi internado com quadro de ICC de causa mal definida. O edema, a oligúria e o aumento das escórias renais, bem com o consumo de C3 e aumento da ASLO, sugerem quadro renal agudo, embora a ausência de hipertensão arterial e hematúria afastem a hipótese de glomerulonefrite difusa aguda.

A história de hepatite prévia sugere a hipótese de miocardite viral, mas as sorologias negativas para o vírus das hepatites A, B e C afastam o diagnóstico.

A sorologia negativa para Chagas afasta a hipótese de Doença de Chagas congênita, também aventada pela história materna.

Apesar de imagem sugestiva de vegetação ao ecodoppler; as hemoculturas negativas, a ausência de febre e a falta de outros achados clínicos compatíveis (apesar do sopro), afastam a hipótese de endocardite infecciosa.

A hipótese de FR torna-se a mais plausível devido aos quadros de faringoamigdalite esporádicos, ao quadro articular prévio (embora atípico), às características do sopro cardíaco, à taquicardia persistente mesmo após a melhora da ICC (miocardite), ao aumento do PCR, e à cintilografia positiva para cardite ativa, além do comprometimento miocárdico e valvar múltiplo ao ecodoppler.

Houve então o preenchimento dos critérios de Jones, com um critério maior (cardite) e dois menores (artralgia e PCR elevado), bem como a evidência de estreptococcia prévia (ASLO aumentada).

Foi incomum o nível de GAC encontrado, mas o paciente apresentou boa resposta clínica ao uso do corticóide, evoluindo com regressão da disfunção contrátil e permanecendo com as lesões valvares de grau acentuado.

Na internação seguinte, também em ICC, apresentou melhora clínica apenas com medicamentos anticongestivos, não sendo evidenciada cardite em atividade, e sendo inclusive observado ao ecodoppler, melhora das lesões valvares.

Recebeu alta apenas com a profilaxia secundária e medicação vasodilatadora, visando desacelerar o aumento das câmaras cardíacas esquerdas, com a redução da pós-carga.

4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1. EPIDEMIOLOGIA

A FR é uma complicação não supurativa que pode ocorrer cerca de duas a três semanas após uma infecção de orofaringe causada pelo EBGA, acometendo, preferencialmente, crianças e adolescentes na faixa etária de cinco a quinze anos. Apenas 0,3 a 3% dos pacientes com angina estreptocócica desenvolvem essa complicação, parecendo haver uma predisposição genética ainda não esclarecida completamente. A história social revela frequentemente baixo nível sócio-econômico desses pacientes^{2,3,4}.

Embora a incidência da doença tenha diminuído nos últimos 30 anos nos países desenvolvidos, ela ainda representa um problema de saúde pública com altas morbidade e mortalidade nos países em desenvolvimento, sendo sua seqüela mais importante a valvulopatia reumática^{2,5,6}.

Entre famílias de nível sócio-econômico mais baixo que vivem em condições de superpopulação nos países em desenvolvimento, a sua incidência se aproxima de 100/100.000 crianças/ano. A prevalência de cardite reumática em países desenvolvidos é de cerca de 0,6/1000 em crianças de idade escolar. Não há dados exatos sobre a prevalência em países em desenvolvimento, mas sabe-se que é em geral mais alta⁷.

O custo da FR é alto devido às repetidas consultas ambulatoriais, hospitalizações, tratamento clínico e cirúrgico de uma grande quantidade de pacientes, e impacto físico e psicológico causado aos pacientes e seus familiares⁷.

A FR é a causa de doença cardiovascular adquirida mais frequente e importante da infância e adolescência, com impactos financeiros para o paciente e sua família, e para a sociedade. Dados do Sistema Único de Saúde, coletados em vários estados brasileiros no ano de 1998, referem que foram gastos R\$89.854.577,90 em 10.691 internações cirúrgicas e R\$19.625.753,10 em 9.909 internações clínicas. Pelas dificuldades envolvidas no diagnóstico e notificação adequada dos casos no Brasil, acredita-se que essas cifras sejam subestimadas^{5,7}.

Terreri e col (colaboradores) realizaram um estudo objetivando avaliar a utilização de recursos e custos diretos e indiretos de pacientes com FR em um serviço de atenção terciária de população carente na cidade de São Paulo. Foram selecionados 100 pacientes com idade até 18 anos, em um período mínimo de seguimento de 12 meses. As características demográficas apresentadas foram: predomínio no sexo feminino (58%), idade média de início

da doença de 9,2 anos e o tempo médio de evolução de 3,9 anos (variação de 1 a 10 anos). A população estudada apresentou baixo nível sócio-econômico (renda familiar média de R\$719,0). O índice de analfabetismo dos pais foi de 16%. Os pacientes foram submetidos a 1.657 consultas, 22 internações de enfermagem e 4 de unidade de terapia intensiva. Dois pacientes realizaram cirurgia cardíaca. Cerca de 5% dos pais perdeu o seu emprego. Essas crianças apresentaram alto índice de repetência escolar (22%). O custo total (direto e indireto) sob a perspectiva da sociedade dentro do sistema público de assistência à saúde foi de R\$367,6 por paciente/ano, mostrando que a FR e a cardite reumática acarretam um importante impacto sócio-econômico no Brasil (cerca de 1,3% da renda familiar anual)⁷.

Loeffler e col acreditam que a verdadeira incidência da FR nos Estados Unidos é difícil de ser estabelecida porque, além do ressurgimento de vários novos surtos, a grande maioria dos pacientes é atendida em ambulatórios diversos, resultando em dificuldade para o registro e catalogamento dos casos⁸.

É importante o relato de países de terceiro mundo a respeito da idade em que ocorre a FR. Os autores Zamen e Rouf verificaram em Bangla desh, 630 pacientes entre 1990 e 1995, cuja idade variou de três a 30 anos. A maior porcentagem foi de cinco a 22 anos, sendo a média de 12 anos. Do total de pacientes, 1% tinha menos de cinco anos e 22% mais de 15 anos, concluindo que nos seus países a faixa etária da doença predomina de cinco a 22 anos, e não de cinco a 15 anos como nos países desenvolvidos⁸.

Um estudo realizado por Borges e col, relatou as características demográficas de pacientes com FR atendidos em serviço público no Estado do Acre entre 2003 e 2004, sendo avaliados 99 pacientes. A idade média encontrada foi de 11 anos, com predomínio feminino (59,6%) e fenótipo racial mestiço de índio (60,6%). Em 30,4% dos pacientes, a doença foi diagnosticada no primeiro episódio da atividade reumática⁹.

Em outro estudo feito por Terreri e col, foram selecionados 193 pacientes com FR aguda, no período de 1995 e 2005, cujo acompanhamento no serviço foi iniciado nos primeiros meses da doença. 57,5% eram do sexo feminino e 51,8% não-caucasóides, com média de idade na ocasião do surto de 9,9 anos (variação de 3 a 15 anos); 2,1% eram menores de 5 anos de idade e 15% dos pacientes apresentaram pelo menos uma recorrência. O início da doença ocorreu predominantemente no verão (30,9%) e no outono (29,8%). O tempo de latência entre a infecção estreptocócica e o diagnóstico apresentou maior prevalência entre oito e 21 dias (58,3%), e em 22,6% variou de zero a sete dias. Em 14,1% foi relatada história familiar de FR em parentes de primeiro ou segundo grau⁶.

O trabalho concluiu que embora a FR seja mais frequentemente observada entre cinco a 15 anos, ela pode ser diagnosticada em crianças com menos de cinco anos, semelhante ao encontrado em outros estudos. A alta taxa de recorrência se deve à falta de profilaxia adequada, devido provavelmente a dificuldade de acesso por parte das famílias aos locais de aplicação da penicilina, e a não disponibilidade da medicação em postos de saúde. Embora o período de latência entre a infecção e as primeiras manifestações da doença tenham sido de uma a três semanas na maioria dos pacientes, um período menor que de uma semana não afasta o diagnóstico de FR⁶.

4.2. ETIOPATOGENIA

No estudo etiopatogênico da FR está bem estabelecida a responsabilidade do EBGA, mas existem dúvidas do seu papel na patogênese; e se ele é causador isolado da doença, ou existe algum co-participante^{1,10}.

A FR é sempre posterior a uma faringoamigdalite, clínica ou assintomática. Após um intervalo livre de uma a três semanas, é verificado o aparecimento de uma série de sinais e sintomas que constituem a doença^{1,2,10}.

Aceita-se plenamente que o indivíduo acometido deve ter uma suscetibilidade determinada geneticamente, o que explica porque somente uma mínima porcentagem dos portadores de faringite estreptocócica desenvolvem a FR^{10,11}.

Além da possibilidade da identificação prévia da amigdalite, evidências indiretas da responsabilidade do estreptococo têm sido ressaltadas: surtos esporádicos de FR estão ligados a epidemia de faringite estreptocócica; o tratamento correto da faringite previne o aparecimento ou a recorrência da doença; e os estudos dos anticorpos estreptocócicos, se determinados na sua totalidade (ASLO, antihialuronidase, antiestreptoquinase e antidesoxirribonuclease D –anti-DNase), serão sempre positivos e em títulos elevados nessa fase aguda¹⁰.

Mesmo nos locais onde a FR se tornou rara, a faringite pelo estreptococo continua a existir, mas por cepas de baixa virulência ou por tipos não reumatogênicos. As piodermites causadas por estreptococos pertencentes a outros sorotipos não são reumatogênicas, mas causam glomerulonefrite difusa aguda, o que confirma a existência da divisão entre reumatogênicos e nefritogênicos^{10,11}.

O conceito de que só a faringite produz FR ficou abalado com o estudo de Carapetis e col, que avaliou a população aborígine da Austrália, onde não existe faringite estreptocócica e a piodermite estreptocócica é endêmica, atingindo mais de 70% das crianças em algumas comunidades. Nesse trabalho a FR foi considerada proveniente da infecção de pele por estreptococos reumatogênicos. Metade dos episódios da doença não foi precedida de faringite sintomática e 38% desses pacientes tinham recente infecção de pele. Uma das cepas mais comuns era de um sorotipo piodérmico¹².

Um dos maiores problemas do questionamento etiopatológico da FR é ela aparecer ou deixar sequelas sem evidenciar a faringite estreptocócica. Questionou-se a responsabilidade única do estreptococo na produção das lesões valvares e aventou-se a hipótese de que infecções virais também poderiam produzi-las^{2,10}.

Desde 1960 sabe-se que viroses pelo Coxsackie B são responsáveis por certa proporção de doença cardíaca adquirida, incluindo pericardite, miocardite e a própria endocardite. Casos clássicos de regurgitação mitral e aórtica têm sido documentados, e alguns até apresentam recorrências do ataque cardíaco. Esses estudos são interessantes na FR, principalmente porque casos considerados como de etiologia estreptocócica e com tratamento preventivo adequado apresentam recorrências¹⁰.

A estrutura do estreptococo está bem definida. O papel da cápsula, formada pelo hialuronato, é responsável pela reação imunológica cruzada com complexos do tipo proteínas e polissacarídeos, encontrados nos tecidos humanos e que são importantes determinantes das manifestações articulares, cardíacas e do sistema nervoso da doença^{10, 13}.

A parede celular em que se encontram as proteínas M, T e R, determina a alta antigenicidade, que leva à formação dos anticorpos. A proteína M é a mais importante e é responsável pela caracterização de cerca de 80 tipos diferentes de estreptococos, diferenciados em reumatogênicos e nefritogênicos. Cada surto de FR é determinado por um tipo, havendo uma diferenciação geográfica importante, e uma proteção imunológica, de tal maneira que se houver uma recorrência, será por um tipo diferente. Os sorotipos M1, M3, M5, M6 e M18 estão frequentemente associados a epidemias da doença^{5, 13}.

A camada média, rica em carboidratos que possuem propriedades antigênicas, permite classificar os estreptococos em grupos, que variam de A até O. A camada interna é formada por mucopeptídeos, que são responsáveis pela forma do estreptococo^{5, 13}.

Amostras bacterianas desprovidas de parede, os protoplastos e as chamadas formas em L parecem ter eventual significado na gênese da doença e talvez expliquem a falha do tratamento profilático, que ocorre às vezes^{5, 13}.

Os produtos extracelulares bem individualizados e que possuem funções específicas são: estreptolisina O, estreptolisina S, hialuronidase, desoxiribonuclease A, B, C e D, toxina eritrogênica e proteinase estreptocina^{3, 10, 13}.

É importante ressaltar que a antigenicidade é própria da estreptolisina O. Mesmo que as infecções estreptocócicas de pele produzam a estreptolisina O, esta é inativada pelo colesterol e por outros lipídeos que, se agregando à sua molécula, retiram o seu poder antigênico. Sempre que o resultado do teste para ASLO for negativo, deve-se repeti-lo mais duas a três vezes a curto prazo^{2, 10, 13}.

Os mecanismos patogênicos da FR têm sido centrados em três modos diferentes de ação: ação direta das bactérias, discutindo-se a necessidade da presença de microorganismos vivos nos tecidos agredidos pela FR; ação tóxica dos produtos deletérios depositados nos

tecidos afetados (a estreptolisina O, a principal exotoxina estreptocócica, é reconhecida como um fator tóxico importante); e fenômenos de hipersensibilidade e auto-imunidade^{10, 11}.

Para a afirmação dessa última teoria, é preciso reconhecer que os indivíduos afetados teriam uma sensibilidade especial, determinada geneticamente, o que é traduzido por aumento da incidência da doença em familiares e pelos relatos de associações com alguns antígenos do sistema HLA. Há necessidade de se conhecer o mimetismo molecular e também que os estudos da imunidade celular e humoral nos permitam compreender a complexidade desses fenômenos^{5, 10}.

A presença de epítomos comuns (mimetismo molecular) entre os estreptococos e os tecidos humanos deu sustentação ao conceito de reatividade cruzada imunológica, de acordo com a qual os anticorpos produzidos contra antígenos estreptocócicos poderiam agredir estruturas humanas antigenicamente semelhantes, causando lesões cardíacas, neurológicas, articulares e cutâneas^{5, 11, 13}.

O mimetismo molecular entre a miosina e a proteína M parece ser um importante fator na reação cruzada humoral e na imunidade de células T contra o EBGA e o coração. Portanto, anticorpos ligados às células T estão intimamente envolvidos na reação imunológica com o coração na FR. Estudos aprofundados sobre a proteína M e outros antígenos são necessários para explicar a auto-imunidade e as sequelas infecciosas^{4, 10}.

O coração está fortemente infiltrado de células mononucleares com distribuição focal, dentro do miocárdio. As valvas são infiltradas na fase aguda e podem ficar com lesões residuais focais, havendo posteriormente calcificações agregadas à fibrose. A infiltração é predominantemente de linfócitos CD3/CD4. O corpo de Aschoff é patognômico, mas pode não representar atividade da doença^{10, 13}.

Entende-se atualmente que a FR é uma doença auto-imune, causada por respostas imunes humorais e celulares anormais, desencadeadas por antígenos estreptocócicos com reatividade cruzada para tecidos humanos e que acomete indivíduos geneticamente suscetíveis, após episódios de faringoamigdalites causados por determinados sorotipos de EBGA. Ainda é controversa a existência de co-participante na gênese da doença.

4.3. IMUNOGENÉTICA

A FR é decorrente de uma resposta imune humoral e celular anormal contra o estreptococo que ocasiona, em indivíduos suscetíveis, o reconhecimento de proteínas do próprio organismo pelo mecanismo conhecido como mimetismo molecular, já explicado anteriormente. A resposta imune a estreptococia se inicia com os polimorfonucleares e monócitos, através da fagocitose. Estas células iniciam o processo inflamatório, e pela produção de citocinas, recrutam e ativam outras células como linfócitos e macrófagos, ampliando o processo de inflamação. Os macrófagos digerem as proteínas estranhas em fragmentos de sete a 20 aminoácidos, que depois são trazidos à superfície da célula combinados às moléculas HLA. Este fenômeno é conhecido como apresentação de antígeno ao linfócito T, que irá reconhecer o complexo peptídeo-antigênico (fragmentos do estreptococo) e a molécula HLA, e por isso os macrófagos/monócitos são conhecidos como células apresentadoras de antígenos^{4,11}.

Os antígenos HLA são glicoproteínas encontradas na superfície das células, que são codificadas por genes localizados no cromossomo 6. Podem ser classificadas em classe I (moléculas A, B e C), que são encontradas em todas as células nucleadas do organismo, ou classe II (moléculas DR e DQ), que são encontradas em apenas algumas células, principalmente as apresentadoras de antígenos, ou seja, macrófagos, monócitos, linfócitos B e células dendríticas. A principal função das moléculas HLA, expressas nas células apresentadoras de antígenos, é a apresentação de peptídeos antigênicos ao linfócito T, que será ativado, desencadeando a resposta imune^{4,10,11}.

As moléculas HLA de classe II foram associadas com o desencadeamento da FR e por isso são consideradas como marcadores genéticos da suscetibilidade à doença. Diferentes antígenos HLA-DR estão associados com a doença em diferentes populações. Os antígenos HLA-DR1, DR2, DR4, DR7 e DRw53 estão relacionados com uma incidência aumentada da FR. Apesar de diferentes antígenos HLA-DR serem encontrados, os antígenos HLA-DR4 estão frequentemente associados com a doença em caucásios americanos e árabes, os HLA-DR7 e DR53 na população brasileira, e na egípcia esta associação foi com a molécula HLA-DR7 e DQ2. A divergência dos resultados encontrados nas populações estudadas provavelmente se deve a presença de diferentes sorotipos do estreptococo. Atualmente existem mais de 80 sorotipos descritos^{4,10}.

O fato de que somente uma minoria dos atingidos por faringite estreptocócica desenvolve a FR levou à prova de que alguns sorotipos são reumatogênicos e outros não.

Havia a suposição de que a transformação da infecção em FR exigiria uma especial condição ou a presença de algum fator que tornasse isso possível. E ainda os indivíduos que tivessem a infecção pela primeira vez ficariam suscetíveis a novas infecções, mas esse novo surto de FR seria causado por outro tipo de estreptococo como agente infectante. Também foi registrada uma agregação familiar nítida nos gêmeos monozigóticos e completamente diversa nos dizigóticos¹⁰.

Há muito tempo procura-se estabelecer uma possível hipersensibilidade ao estreptococo, e também aos seus produtos, nos pacientes com FR. Em animais prova-se a necessidade de inúmeras inoculações de produtos estreptocócicos, produzindo um pré-requisito primário para formar em sequência as lesões patológicas parecidas com a FR em humanos¹⁰.

Essas reações foram mais intensas e frequentes nos indivíduos reumáticos do que nos controles não reumáticos, e muito mais intensas se usados os produtos de cepas de estreptococos hemolíticos do que dos não hemolíticos. Também houve diferença se usados estreptococos autógenos. Isso explica bem por que em humanos há necessidade de várias infecções prévias para desenvolver a FR e por que ela é rara antes dos três anos de idade¹⁰.

Em 1979, Patarroyo e col isolaram um aloantígeno presente na superfície de células B e não associado ao complexo HLA denominado 883, tendo sido encontrado em 75% dos pacientes e apenas 16% da população normal, mas outros investigadores não puderam validar sua importância. Um anticorpo monoclonal denominado D8/17 foi produzido posteriormente e reagiu com grande proporção dos linfócitos de pacientes com FR (90 a 100% dos pacientes). Essas moléculas D8/17 associadas as HLA-DR são geneticamente inatas e também encontradas com maior frequência nas mães dos pacientes com FR, em comparação com os grupos-controles^{10,11}.

Os complexos antígenos-anticorpos não parecem representar um papel predominante na resposta celular aos antígenos estreptococos. A natureza do antígeno responsável não está elucidada. Os estudos excluem a proteína M, e há sugestão de que a porção lipoproteica da membrana celular represente um papel importante nessa reação¹⁰.

A reatividade celular aumentada na FR pode durar até meses depois do surto ou persistir por 2 anos. Essa hiperatividade é específica somente para as cepas do estreptococo reumatogênicas, sugerindo uma resposta humoral e celular anormal¹⁰.

Há também o registro de que valvas lesadas pela FR, quando removidas, fazem cair aceleradamente o nível de anticorpos ao carboidrato estreptocócico, até atingir a normalidade.

Essa observação contribui para reconhecer que o mimetismo molecular é de fundamental importância para a patogênese da cardiopatia reumática na sua forma crônica.

Evidências de alterações na imunidade mediada por células como aumento da inibição da migração de leucócitos, aumento da citotoxicidade de células natural-killer, aumento da atividade citotóxica de células mononucleares a produtos do estreptococo e da produção de fator de necrose tumoral e interleucina 2 por células mononucleares circulantes têm sido descritas. A presença de linfócitos circulantes sensibilizados contra antígenos do estreptococo e de infiltrado linfocitário ao nível do coração é outra evidência que fala a favor da participação da imunidade celular^{10,11}.

A doença reumática cardíaca (DRC) é caracterizada por intenso infiltrado inflamatório com predomínio de linfócitos T CD4, macrófagos e em menor quantidade, linfócitos B. Os nódulos de Aschoff, sinal patognomônico da doença e descritos pela primeira vez em 1904, são formados inicialmente por um aglomerado de células com características de monócitos, macrófagos e neutrófilos e mais tardiamente, por linfócitos T e B, mas podem não apresentar atividade da doença. Os achados histológicos na cardite ativa são: infiltrado de macrófagos, células T auxiliaadoras e citotóxicas, deposição do fator 3 do complemento; necrose de fibras do músculo cardíaco e fragmentação do colágeno. Os macrófagos e fibroblastos encontrados são na maioria HLA-DR+ e teriam a função de apresentar antígenos às células T. Dessa forma, estas células poderiam também apresentar auto-antígenos cardíacos às células T, desencadeando o processo auto-imune que levaria a dano tecidual. As valvas são infiltradas na fase aguda e podem ficar com lesões residuais focais, havendo posteriormente calcificação e fibrose^{4, 10, 11}.

A vasculite por complexos imunes, processa-se pela deposição de complexos imunes na parede dos vasos e pela penetração dos anticorpos, causando o dano vascular. Também se acredita que nos nódulos de Aschoff e na sua circunvizinhança se encontrem deposições de imunoglobulinas e complementos¹⁰.

Em pacientes com coréia de Sydenham (CS) foi observada a produção de anticorpos contra núcleo caudado e hipotálamo que reagem com anticorpos da membrana do estreptococo^{10, 11}.

Auto-anticorpos contra músculo esquelético e liso, fígado, linfócitos, timo, pele e rim têm sido descritos. Semelhanças entre os antígenos de histocompatibilidade humanos e antígenos da membrana do estreptococo são também conhecidas, mas não se sabe se esses anticorpos representam uma produção específica ou são consequência da ativação policlonal da célula B¹¹.

O valor patogênico dos anticorpos responsáveis pela reação cruzada não está claro. Um fato intrigante é a existência de pacientes com FR que apresentam auto-anticorpos séricos com especificidade para tecido cardíaco e não desenvolvem a lesão cardíaca. Evidências como a presença desses anticorpos em infecções estreptocócicas não complicadas, a não existência de correlação entre os níveis desses anticorpos e a intensidade das lesões e a ausência de citotoxicidade direta contra as células cardíacas fazem crer que esses anticorpos são marcadores úteis para o diagnóstico, mas não representam a única causa da doença. É possível que a lesão seja primariamente mediada por mecanismo imune celular, expondo epítomos nas estruturas lesadas, levando consequentemente à produção de anticorpos auto-reativos¹¹.

Tem sido documentada a presença de anticorpos no soro dos pacientes com FR, em uma proporção de 30 a 85%. Contudo, esses mesmos anticorpos podem ser detectados em indivíduos saudáveis, principalmente nos que tiveram infecções estreptocócicas que não progrediram para FR. Essas pessoas, entretanto, têm títulos em níveis mais baixos, que podem desaparecer a curto prazo^{10, 11}.

Níveis séricos elevados de linfócitos B, IgG e IgA, bem como hipergamaglobulinemia policlonal, têm sido descritos na fase ativa da FR. Embora tenham sido encontrados imunocomplexos circulantes que continham estreptolisina O, anticorpo ASLO e PCR no soro de pacientes, não foram observados depósitos de imunocomplexos ou ativação de complemento no sangue¹¹.

No estudo de Messias-Reason, com o objetivo de determinar se os alótipos do fator B, C2 e C4 do sistema complemento poderiam ser marcadores para a DRC crônica na população brasileira, foram estudados 49 pacientes e os controles incluíram 65 indivíduos saudáveis. Esse estudo demonstrou um significativo aumento do alelo raro C4A*6 e diminuição de C4A*3 nos pacientes, quando comparados com os controles. Considerando-se que foram avaliados somente pacientes com DRC, os autores concluíram que são necessários novos estudos para que se possa esclarecer se o alelo C4A*6 pode ser um marcador da forma cardíaca ou da própria doença¹⁴.

4.4. QUADRO CLÍNICO

Existem algumas manifestações clínicas da FR que, quando encontradas, elevam o valor preditivo positivo do respectivo achado. Embora não se possa dizer que existe um quadro clínico típico da FR, veremos as maiores manifestações segundo os critérios de Jones.

4.4.1. Artrite

Considerada a manifestação clínica mais comum da FR, a artrite costuma ser a manifestação que envolve as maiores dificuldades diagnósticas, por ser a menos específica, principalmente quando se apresenta de forma isolada. Trata-se, geralmente, de uma poliartrite aguda, migratória, que acomete grandes articulações (joelhos, cotovelos, punhos e tornozelos), em especial dos membros inferiores, surge em torno de uma a três semanas após infecção estreptocócica de orofaringe, durando em média quatro a cinco dias em cada articulação, sem tratamento, podendo na evolução haver superposição de algumas articulações. O surto articular total tem a duração média de três a quatro semanas e atinge mais de 75% dos pacientes, evoluindo para cura, geralmente sem deixar sequelas. A dor, tipicamente intensa e desproporcional aos sinais observados, apresenta resposta muito boa e rápida à terapêutica antiinflamatória não hormonal, notadamente os salicilatos, geralmente com melhora nas primeiras 48 horas. Muitas vezes, esse fato prejudica o diagnóstico da FR^{3,5,15,16}.

Cada vez mais têm sido relatadas situações em que essas características não são observadas, sendo que em 20 a 30% das crianças com FR e artrite, o comprometimento articular não corresponde ao padrão habitual de poliartrite migratória. Essas manifestações articulares atípicas tornam o diagnóstico ainda mais difícil^{3,5,6,15}.

O quadro articular atípico tem início na primeira semana após infecção estreptocócica de orofaringe, é caracterizado por poliartrite aguda, aditiva (70%), monoarticular (15%), dolorosa, com rigidez matinal em 20% dos casos. O comprometimento de pequenas articulações e coluna é frequente e ocorre má resposta aos antiinflamatórios. Dura em média duas semanas em cada articulação, e o surto articular dura até nove meses, com curso intermitente, não deixando sequelas^{3,5}.

Atualmente, reconhece-se a entidade clínica chamada de artrite reativa pós-estreptocócica como parte do espectro da FR (suas características são correspondentes ao

comprometimento articular atípico), necessitando pois, de profilaxia secundária. Essa entidade apresenta-se, geralmente, com um tempo entre a angina estreptocócica e o surgimento do quadro agudo de FR menor que o habitual (uma a duas semanas), e o quadro articular não é bem responsivo à terapêutica, sendo portanto mais prolongado. A incidência da cardite na artrite reativa pós-estreptocócica parece ser semelhante à FR clássica, daí a primeira ser considerada parte da última^{3,5}.

Um estudo foi realizado por Pileggi e col, com o objetivo de descrever as características clínicas e a ocorrência de artrite atípica em crianças atendidas no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, durante surto agudo de FR. Foram analisados 109 prontuários de pacientes com diagnóstico de FR, entre janeiro de 1990 e dezembro de 1995. A artrite esteve presente em 77% dos surtos, a cardite em 62%, a coréia em 32%, os nódulos subcutâneos em 2,5% e o eritema marginado em 1,7%. O número de articulações envolvidas foi uma em três casos, duas a cinco em 52 casos, seis a dez em 30, e mais de dez em cinco casos. Um padrão atípico foi observado em 47% dos casos com artrite, considerando a presença de pelo menos uma das seguintes características: monoartrite (três casos), duração maior que três semanas (26), resposta insatisfatória aos salicilatos (18) e acometimento de pequenas articulações (mãos-12 e pés-13) e/ou coluna cervical (24) e/ou coxo-femoral (15). A associação entre essas características foi frequente. O tempo para se chegar ao diagnóstico de FR foi maior do que quatro semanas em 59% dos casos com artrite atípica, comparado a 35% dos demais surtos. Outras hipóteses foram consideradas inicialmente em 40% dos 120 surtos e em 65% dos que cursaram com artrite atípica. O estudo concluiu que as manifestações articulares atípicas estiveram presentes em uma significativa porcentagem dos surtos de FR, contribuindo para dificultar o diagnóstico desta doença¹⁵.

4.4.2. Coréia de Sydenham

O termo coréia é de origem greco-latina, significando “dança”, sendo que a coréia reumática foi descrita em 1685 por Thomas Sydenham. No século XIX, foi associada à FR, e é considerada hoje, um dos sinais maiores para o diagnóstico dessa enfermidade. Desde 1959 houve um declínio mundial de casos de CS devido à introdução de antibióticos, mas em nosso meio essa entidade ainda é comum¹⁷.

A coréia é caracterizada por movimentos abruptos, desordenados, involuntários, podendo afetar qualquer parte do corpo, mas que são mais evidentes em tronco, face e

extremidades, e que variam em gravidade. A presença desses movimentos em crianças é altamente sugestiva de FR. Ocorrem principalmente em repouso, e desaparecem com o sono, exacerbando-se com estresse e fadiga. Podem ser uni ou bilaterais e estão associados, frequentemente, à fraqueza muscular e labilidade emocional. Esta última pode anteceder a coréia propriamente dita, e a criança pode apresentar queda do rendimento escolar e alterações comportamentais, como riso ou choro sem motivo. Alterações psicológicas foram descritas por vários autores, sendo observadas em estudos labilidade emocional, fadigabilidade, alterações intelectuais e relação da CS com o desenvolvimento de delinquência juvenil^{3, 5, 16, 17}.

Na maioria dos casos o início da doença é insidioso e, por vezes, a criança é considerada desajeitada ou irrequieta, oferecendo portanto certa dificuldade diagnóstica, até que o quadro clínico completo esteja instalado. Disartria é observada em cerca de metade dos casos. As queixas são de tropeços à deambulação, fala arrastada, deixar cair ou jogar objetos e escrita ruim. Nesses casos, devem ser utilizadas manobras de facilitação, como a do índice-nariz, ou a realização de movimentos alternados rápidos. Também são observados o sinal do pronador (tendência a pronar a mão quando estendida), os reflexos patelares pendulares, o caretear, a agitação psicomotora e o comportamento inadequado^{16, 17}.

A coréia pode manifestar-se nos seis primeiros meses da enfermidade e, portanto, fora da fase aguda da doença e sem outras manifestações clínicas ou laboratoriais, com provas de fase aguda normais e sem evidência de estreptococcia anterior. A frequência desse sintoma é em torno de 5 a 30%, e tem predomínio pelo sexo feminino (2:1) em idade escolar e início da adolescência. História familiar para FR e CS foi citada em vários estudos. Existe frequente associação da coréia com sintomas obsessivos-compulsivos, principalmente durante a fase aguda dessa manifestação. Após as manifestações iniciais, há piora em um período de uma a quatro semanas, seguida de estabilização e melhora do quadro, com recuperação após semanas ou meses (pode durar até dois anos), não deixando sequelas, porém a labilidade emocional pode persistir por longos períodos. Todo paciente que apresenta CS deve ser seguido até os 20 anos de idade, tratando-se as possíveis recorrências e prevenindo as sequelas tardias da FR, sobretudo as cardíacas^{3, 5, 17}.

Episódios recorrentes de CS são descritos em 20 a 30% dos pacientes. Em alguns casos recorrentes não há evidências de infecção estreptocócica. Isso seria causado, ou por longo episódio de latência entre a infecção e o desenvolvimento da CS, ou por exacerbações da atividade coréica em pacientes com uma forma crônica pouco evidente, ou ainda por fatores não estreptocócicos, como gravidez, contraceptivos orais, etc¹⁷.

Husby e col, em 1976, detectaram em 46% de 30 pacientes com CS a presença de anticorpos reagentes contra citoplasma do núcleo caudado e subtalâmico; esses mesmos anticorpos reagiam contra a membrana do estreptococo. Devia haver portanto uma reação cruzada entre os neurônios desses núcleos e os antígenos presentes nas membranas da re ferida bactériaM. Nausieda e col observaram sensibilidade dopaminérgica crônica após CS, esses pacientes tinham um número maior de reações adversas a estimulantes centrais e anoré xicos, assim como apresentavam traços psicóticos¹⁷.

Estudos recentes demonstram positividade bastante alta (85%) do anticorpo D8/17 em crianças com distúrbios obsessivo-compulsivos, e em crianças com coréia (89%), em ambas significativamente mais elevada que a observada em crianças normais (17%). Swedo descreveu, em 1997, que o marcador D8/17 associado à FR está aumentado em crianças com manifestações neuropsiquiátricas ligadas a infecções estreptocócicas auto -imunes (distúrbios obsessivos-compulsivos e tiques), assim como em pacientes com CS. As diferentes manifestações clínicas dessas duas entidades seriam devidas à vulnerabilidade genética, maturação neurológica, época de exposição e à especificidade da interação paciente - microorganismo. Esses achados deram embasamento ao estudo dos PANDAS^{5, 16, 17}.

Os critérios diagnósticos para PANDAS foram estabelecidos há quase dez anos, mas ainda há muita controvérsia sobre a real existência dessa nova doença pediátrica. A escolha desse nome para uma nova doença, sup ostamente de origem pós-estreptocócica, baseia-se no acrônimo de P (pediátrico, porque ocorre em crianças), A (auto-imune), N (neuropsiquiátrico), D (doença), A (associada) e S (Streptococcus). Os tiques e os sintomas obsessivo-convulsivos são as principais manifestações clínicas da doença e surgem após infecções estreptocócicas, provavelmente por mecanismos auto -imunes. Apesar de esses sintomas neuropsiquiátricos serem comuns na coréia reumática, também de etiologia pós -estreptocócica, em PANDAS faltam os movimentos clássicos da coréia e as outras manifestações de FR. As possibilidades de terapia antimicrobiana e imunológica estão sendo pesquisadas e demonstram viabilidade de uso em alguns casos^{5, 16, 17}.

4.4.3. Nódulos subcutâneos

Manifestação rara, mas altamente específica de FR, ocorre em menos de 3% das crianças com FR, e em geral é associada a cardite. Costuma aparecer várias semanas após o início do surto. Caracteriza-se pela presença de nódulos firmes, indolores, imóveis,

localizados nas superfícies extensoras das articulações, ao longo dos tendões, sobre proeminências ósseas e em couro cabeludo. Podem ser encontrados também sobre as apófises espinhosas da coluna vertebral e na região occipital. Suas dimensões variam desde milímetros até cinco centímetros. Histologicamente, os nódulos da FR são semelhantes aos da artrite reumatóide juvenil, com área central de necrose e células em paliçada ao redor^{3, 5, 16}.

4.4.4. Eritema marginado

É considerado bastante raro como manifestação da FR, mas sua presença associa-se frequentemente ao comprometimento cardíaco. Caracteriza-se por lesões cutâneas maculares com halo hiperemiado, de bordos serpiginosos ou circulares, com centro pálido, não-pruriginosas e de localização preferencial em tronco e parte proximal dos membros, geralmente poupando a face. Costumam ser evanescentes, com duração de algumas horas ou mesmo minutos, e podem ocorrer em caráter intermitente por meses. É precipitado por calor ou pressão (elástico das roupas, banho quente)^{3, 5, 16}.

4.4.5. Outras manifestações

Apesar de não serem consideradas manifestações da FR, as epistaxes e as dores abdominais são comuns na fase inicial da doença. A pleurite, embora rara, pode aparecer nos casos de má evolução e tende a regredir com o tratamento. A pneumonite também é descrita e caracteriza-se por tosse seca, sudorese, dispnéia, agitação e crepitações na ausculta pulmonar¹³.

Terreri e col avaliaram os prontuários de 193 pacientes com FR de acordo com os critérios de Jones modificados, no período de 1995 e 2005. Dentre as manifestações clínicas, a artrite foi a mais frequente (70,5%), seguida de cardite (50,8%) e coréia (35,2%), sendo sua frequência superior a descrita na literatura. Em 33,2% dos pacientes a artrite foi atípica, ou seja, monoarticular (10,9%) ou comprometeu articulações não usuais (59,4%), ou teve duração maior que seis semanas (18,8%), ou não respondeu ao ácido acetilsalicílico (10,9%). Em relação ao comprometimento cardíaco, foi observada cardite subclínica em 19% dos pacientes. A cardite clínica teve como alteração valvar mais frequente a regurgitação mitral (96,9% dos pacientes com cardite)⁶.

Em outro estudo, realizado por Borges e col, no Acre, foram avaliados 99 pacientes com FR no período de 2003 e 2004, e as manifestações mais frequentes foram cardite (69,7%), artrite (21,4%) e coréia (6,1%). A regurgitação mitral foi a lesão cardíaca mais comum (36,4%), seguida da associação de regurgitação mitral com aórtica (9,1%)⁹.

4.5. DOENÇA REUMÁTICA CARDÍACA

O mecanismo de mimetismo molecular, evidenciado pela presença de reação cruzada humoral e celular entre antígenos do estreptococo e proteínas do tecido cardíaco, é postulado como principal mecanismo envolvido na patogênese da DRC. Linfócitos T CD4 infiltrantes na lesão cardíaca reconhecem cruzadamente peptídeos da proteína M do estreptococo e proteínas do tecido cardíaco, desencadeando um processo inflamatório localizado, que gera danos irreversíveis e progressivos principalmente nas valvas mitral e aórtica. A DRC é caracterizada por intenso infiltrado inflamatório com predomínio de linfócitos T CD4, macrófagos e em menor número, linfócitos B. Os nódulos de Aschoff, sinal patognomônico da doença, são lesões inflamatórias caracterizadas pela presença de necrose fibrinóide central, cercada por histiócitos modificados, chamados de células gigantes de Aschoff. São formados inicialmente por um aglomerado de células com características de monócitos, macrófagos e neutrófilos e mais tardiamente, por linfócitos T e B^{4, 19}.

A degeneração fibrinóide é a alteração mais precoce no coração, predominando no conjunto de válvulas e endocárdio. Após algumas semanas, desenvolve-se o nódulo de Aschoff, que pode existir anos após a fase aguda da doença. Podem ocorrer alterações nos três folhetos: na pericardite os folhetos ficam espessados e com exsudato hemorrágico, evoluindo para fibrose; a miocardite caracteriza-se por lesões focais (nódulos de Aschoff), por infiltrado difuso de linfócitos, polimorfonucleares, histiócitos e eosinófilos; e na endocardite ocorre deposição de massas de material eosinofílico com características de fibrina, tecido de granulação, fibrose e retração. As lesões predominam na borda livre das valvas, nas cordoalhas e na base das valvas^{13, 20}.

4.5.1. Cardite reumática

O acometimento cardíaco, única manifestação capaz de levar a óbito ou deixar sequelas a longo prazo, traduz-se, geralmente, por uma pancardite (endocardite, miocardite e pericardite) e surge, na maioria dos casos, nas três primeiras semanas da doença, durando de um a seis meses. O folheto acometido é o endocárdio em mais de 90% dos casos. Apesar de nenhum sinal maior ou menor ser específico da FR, a presença de cardite (valvulite mitral) permite maior segurança diagnóstica. A cardite reumática é em nosso meio, a causa mais frequente de cardiopatia adquirida na infância^{3, 5, 13, 16}.

Em crianças com idade inferior a seis anos, a cardite costuma ter início insidioso, com sintomas constitucionais como fadiga, anorexia, angina e dispnéia. Cardites discretas, não acompanhadas de outros sintomas da doença, podem passar despercebidas e somente serem diagnosticadas em exames médicos de rotina ou por ocasião de surtos subsequentes. Quando ela é leve no surto inicial, 80% dos pacientes evoluem para a cura após cinco anos. Quando é grave com ICC, esse percentual cai para 30%. A ICC é incomum no primeiros surtos, aumentando de frequência nos posteriores^{3, 5, 13, 16}.

O comprometimento do miocárdio expressa-se clinicamente com taquicardia, aumento da área cardíaca em 50% dos casos, ritmo de galope e precórdio hiperdinâmico na ausência de febre, e geralmente está associado à valvulite.

Por ordem decrescente de frequência, as válvulas atingidas pela FR são: mitral, aórtica, tricúspide, e excepcionalmente a pulmonar. O sopro mais característico da FR é consequente à IM: holossistólico em foco mitral, de alta frequência, apical, com irradiação para a axila e/ou dorso, e não apresenta variação com a posição do paciente ou com os movimentos respiratórios. A presença de um sopro mesodiastólico, de baixa frequência no foco mitral (sopro de Carey-Coombs) confirma o diagnóstico de valvulite mitral, e ocorre por hiperfluxo através de uma válvula mitral inflamada. O que o diferencia do sopro da estenose mitral (EM), presente na valvulopatia reumática crônica, é a ausência do estalido de abertura e da hiperfonese de B1, comuns nesse último. Pode haver sopro diastólico em foco aórtico, indicando IA. Geralmente é discreto, de baixa frequência, difícil de ser reconhecido, sendo detectado muitas vezes apenas quando a criança já apresenta sinais periféricos de IA (pulsos em martelo d'água, pistol shot em artéria femoral e pressão arterial sistólica e diastólica discrepantes). O sopro sistólico da estenose aórtica (EA) é raro em crianças. A concomitância de IM e IA, em um paciente previamente sadio é altamente sugestiva de FR. Em cerca de 90% dos casos, a criança não apresentava sopro orgânico anteriormente^{13, 20}.

A pericardite ocorre em 5 a 10% dos casos, e manifesta-se clinicamente por dor precordial, atrito pericárdico e/ou sinais de derrame. Ela não ocorre isoladamente na FR, e se isso ocorrer, outros diagnósticos como artrite reumatóide juvenil, lúpus eritematoso sistêmico e pericardite viral devem ser afastados^{3, 5, 13, 16}.

É importante lembrar que existe uma entidade conhecida como cardite reumática subclínica, que é caracterizada pela identificação de lesões de regurgitação por meio principalmente do ecodoppler, sem alterações ao exame clínico. Essa condição é frequente e exige então uma análise cuidadosa dos critérios ecocardiográficos para o diagnóstico de

regurgitação valvar, associada à avaliação das demais manifestações clínicas e laboratoriais em um paciente com suspeita de FR²¹.

A presença de um sopro que não existia ou a mudança das características de um sopro preexistente, o aumento da área cardíaca, a ICC e a pericardite são sinais clínicos para o diagnóstico de cardite reumática. Se alguma dessas alterações estiver presente em um paciente com FR ativa, o diagnóstico de cardite se impõe¹³.

4.5.2. Doença reumática cardíaca crônica

4.5.2.1. Insuficiência mitral

A IM resulta de espessamento dos folhetos valvares, da redução da motilidade do folheto posterior e da falha de coaptação, levando a regurgitação mitral, com conseqüente aumento de átrio e ventrículo esquerdos por sobrecarga volumétrica. A severidade da lesão é variável. É mais importante que a EA na criança^{20,22}.

O aumento de volume na IM crônica pode ser tolerado por muitos anos. Sintomas e/ou sinais de disfunção ventricular esquerda sistólica são indicações de cirurgia. Comparado com os pacientes com predomínio de estenose, pacientes com regurgitação mitral isolada são menos suscetíveis a tromboembolismo com fibrilação arterial (FA), mas são mais vulneráveis a endocardite infecciosa^{1,19}.

4.5.2.2. Estenose mitral

A história natural da EM varia de acordo com a área geográfica. Nos Estados Unidos, por exemplo, é mais comum a doença insidiosa e lentamente progressiva, com um período de latência de 20 a 40 anos entre a infecção inicial e os sintomas clínicos. Em países em desenvolvimento, a EM evolui muito mais rápido, talvez por sua maior severidade, infecções estreptocócicas de repetição, influências genéticas, e condições econômicas; podendo conduzir a sintomas no final da adolescência e início dos 20 anos. A mortalidade de pacientes não tratados com EM é atribuída a falência cardíaca progressiva em 60% dos pacientes, embolia sistêmica em 20 a 30%, embolismo pulmonar em 10%, e infecção em 1 a 5%^{19,20,22}.

O desenvolvimento dos sintomas em pacientes com EM é atribuído tanto a um aumento crítico do fluxo transmitral, quanto a uma redução do período de enchimento diastólico. Isso pode levar a um aumento da pressão no átrio esquerdo e nas veias pulmonares, e se expressar por dispnéia. O início dos sintomas em pacientes com estenose leve a moderada pode ser precipitado por exercícios, estresse, febre, gravidez ou FA. Nos estágios tardios, fadiga e intolerância aos esforços são proeminentes. A EM severa é definida usualmente como área de valva mitral menor ou igual a 1cm^2 ^{1, 19, 22}.

Pacientes com EM são particularmente suscetíveis a desenvolver FA, por causa da dilatação do átrio esquerdo em resposta a obstrução valvar, e por causa do processo inflamatório e fibrótico causados pela doença. Não há terapia medicamentosa capaz de reverter o mecanismo de obstrução^{1, 19, 20}.

Entre as lesões valvares adquiridas, a EM está associada com maior risco de tromboembolismo sistêmico, sendo que a incidência é marcadamente maior após FA. Pacientes que sofrem o primeiro embolismo tem risco aumentado para o segundo^{1, 19, 20}.

Nos estágios avançados, a EM severa pode apresentar complicações como hipertensão pulmonar, e falência do coração direito, com edema e ascite. Regurgitação tricúspi de comumente co-existe e é geralmente secundária a dilatação ventricular direita. Nesse estágio a FA está presente e o risco de tromboembolismo venoso é alto^{1, 19, 22}.

4.5.2.3. Lesão mitral mista (estenose + insuficiência)

Vários pacientes com doença reumática valvar mitral têm importante componente de estenose e insuficiência devido a fusão da comissura, sendo que uma das lesões pode ser predominante. O tratamento deve respeitar os riscos de FA e tromboembolismo pela EM, e a sobrecarga do VE pela IM^{1, 19, 22}.

4.5.2.4. Insuficiência aórtica

Pacientes com IA severa e crônica, usualmente fazem uma compensação com aumento do volume diastólico final do VE, aumento da complacência e hipertrofia da câmara. A IA conduz à sobrecarga de volume e pressão. A evolução dos pacientes assintomáticos com função sistólica normal está bem caracterizada. A taxa de progressão dos sintomas e/ou disfunção sistólica tem sido estimada em menos que 6% ao ano. Pacientes assintomáticos com

disfunção ventricular esquerda, desenvolvem sintomas (angina, falência cardíaca) com taxa maior de 25% ao ano, e pacientes sintomáticos com severa insuficiência têm mortalidade em torno de 10% ao ano^{19, 22}.

4.5.2.5. Estenose aórtica

A EA se caracteriza por sobrecarga de VE. A sua história natural é ditada por cirurgia assim que os sintomas apareçam. A sobrevida sem uma substituição valvar após o início dos sintomas de baixo débito como angina, síncope ou falência cardíaca é de aproximadamente cinco, três, e dois anos respectivamente. A FA é uma complicação incomum na EA isolada. Estratégias de prevenção agressivas podem ser apropriadas para pacientes com doença reumática, podendo reduzir a incidência de doença coronariana cardíaca, apesar de dados específicos serem escassos^{19, 22}.

4.5.2.6. Lesão aórtica mista (estenose + insuficiência)

O manejo desses pacientes depende da lesão dominante. A avaliação clínica requer exame físico e ecocardiográfico. Sintomas podem desenvolver-se e as indicações de cirurgia podem ser antes do previsto. A lesão não dominante pode exacerbar a fisiopatologia imposta pela lesão dominante^{19, 20}.

4.5.2.7. Doença cardíaca multivalvar

Em muitos pacientes com DRC crônica, as valvas mitral e aórtica podem ser envolvidas, às vezes com lesões mistas em uma ou nas duas localizações. Os sinais do aumento de volume do VE na IA podem ser atenuados pela presença de EM significativa. Outra combinação comum inclui EM com insuficiência tricúspide (usualmente secundária a hipertensão pulmonar e dilatação do ventrículo direito), e EA com IM^{19, 20, 22}.

4.6. DIAGNÓSTICO

4.6.1. Critérios de Jones (modificados)

O diagnóstico de FR é basicamente clínico, e os exames complementares servem para confirmar uma atividade inflamatória, verificar a existência de uma infecção estreptocócica prévia e ajudar no acompanhamento desses pacientes em relação à terapia. Os critérios diagnósticos são apenas um instrumento auxiliar, uma vez que não há testes laboratoriais, sintomas ou sinais clínicos que, isoladamente, sejam patognomônicos da doença. O diagnóstico é baseado no reconhecimento das combinações de alguns achados clínicos e laboratoriais, não sendo infrequente o seguimento a longo prazo permitir a correção de uma hipótese inicial errônea ou ainda o aparecimento de DRC possibilitar o esclarecimento de episódios anteriores sem diagnóstico definido^{3, 5, 16}.

Os critérios de Jones, utilizados como guia para o diagnóstico da FR foram implementados em meados de 1940 a partir da experiência clínica de um médico norte-americano (T. Duckett Jones), sem a aplicação de nenhum método científico que validasse a sua criação. Mantêm-se na atualidade, como única alternativa válida para o diagnóstico dessa doença, sendo que as quatro revisões a que foram submetidos nesse período não introduziram mudanças significativas em seu conteúdo^{3, 5, 16, 23}.

O encontro de duas manifestações maiores ou uma maior com duas menores, sempre com evidência prévia de infecção estreptocócica, aumenta a probabilidade do diagnóstico de FR. Há duas situações em que isso pode não ocorrer: coréia de apresentação tardia e cardite insidiosa, situações em que os outros achados clínicos podem estar ausentes e os laboratoriais, normais^{3, 5, 16}.

De acordo com a última revisão realizada em 1992, pelo Comitê de FR, Endocardite e Doença de Kawasaki, da American Heart Association, os critérios de Jones modificados ficaram como na tabela abaixo^{3, 16, 23}.

Quadro 1 - Guia diagnóstico para surto inicial de febre reumática (Critério de Jones, atualizado em 1992)

Manifestações maiores	Manifestações menores	Evidência de infecção estreptocócica prévia
Cardite	Artralgia	Cultura de orofaringe positiva para o estreptococo beta-hemolítico do grupo A
Poliartrite	Febre	
Coréia	Alteração proteínas de fase aguda	Títulos de anticorpos anti-estreptocócicos aumentados ou em ascensão
Eritema marginado	aumento do intervalo PR (ECG)	
Nódulos subcutâneos		

A ocorrência de 2 critérios maiores ou 1 maior com 2 menores, ambos acompanhados de uma evidência prévia de infecção estreptocócica, torna o diagnóstico de febre reumática bastante provável.

J Pediatr (Rio J) 2001;77(Supl.2):s234-s44

As revisões realizadas pela American Heart Association parecem não ter ressuscitado a relevância prática deste grupo de critérios. Isso porque os seus membros são na sua maioria dos Estados Unidos, país com baixos níveis atuais de incidência de FR e com pouca experiência prática; é desconhecida a metodologia pela qual são feitas as revisões destes critérios; e é possível que o perfil da doença tenha mudado nas últimas décadas²³.

Outras doenças podem se enquadrar nos critérios de Jones, e não é sugerido usar esses critérios apenas como guia diagnóstico²³.

A análise crítica dos sinais maiores sugere que, talvez, os critérios de Jones necessitem de novas revisões, não só pelas diferentes importâncias diagnósticas de cada um, mas também porque alguns deles, como os nódulos subcutâneos e o eritema marginado, frequentemente são encontrados apenas nos pacientes com cardite, permitindo dúvidas sobre seus valores individuais^{5,23}.

4.6.2. Diagnóstico laboratorial

Durante a fase aguda da FR, os exames laboratoriais têm por finalidade demonstrar a presença de reação inflamatória, evidenciar a infecção estreptocócica anterior, confirmar o

diagnóstico de cardite e auxiliar na exclusão de outros diagnósticos. Nos primeiros meses de evolução, os exames ajudam no acompanhamento da eficácia das medidas terapêuticas; e no seguimento a longo prazo, visam identificar novas infecções estreptocócicas e a evolução da cardite reumática progressiva^{1, 5}.

As provas de fase aguda, que são a velocidade de hemossedimentação (VHS), a PCR e as mucoproteínas, não são específicas, mas estão presentes em todos os pacientes com processo reumático agudo não suprimidos pelo uso de antiinflamatórios. Essas alterações persistem por um a dois meses, sendo que a retirada de antiinflamatórios pode promover um rebote desses valores, se o processo continuar ativo. A importância desses exames é no controle evolutivo do paciente, como indicadores de cura^{5, 13, 19}.

O VHS eleva-se já nas primeiras semanas da doença; os níveis mais altos são encontrados nos pacientes com comprometimento cardíaco. Pode ser alterado por outras patologias e pelo uso de antiinflamatório^{1, 13}.

O PCR eleva-se precocemente, no início da fase aguda, tende a desaparecer no final da segunda ou terceira semanas e sofre influência da medicação antiinflamatória¹³.

As mucoproteínas são os reagentes mais confiáveis para acompanhar a atividade da FR, pois elevam-se na fase aguda da doença, mantém-se altas por um tempo mais prolongado e não sofrem influência do efeito dos salicilatos, antiinflamatórios não esteroidais (AINES) e corticosteróides. Elas consistem em glicoproteínas sintetizadas pelo fígado, representadas pela GAC e pela alfa2-macroglobulina. Na FR aguda, são os últimos marcadores a se elevarem (após uma a duas semanas)^{1, 13, 19}.

Alterações inespecíficas como leucocitose neutrofílica, anemia normocítica hipocrômica e leve aumento de transaminases, podem ocorrer^{1, 19}.

Dois parâmetros são utilizados para evidenciar estreptococcia anterior: cultura de orofaringe positiva para o EBGA, e aumento de títulos dos anticorpos específicos (ASLO, anti-hialuronidase e anti-DNase). É importante lembrar que na ocasião dos sintomas da FR (duas a três semanas após infecção), a cultura de orofaringe apresenta positividade muito baixa (20 a 30%), e que algumas crianças são portadoras de estreptococo do grupo A^{5, 19}.

Há mais de uma década, a identificação etiológica laboratorial do EBGA é utilizada em larga escala nos Estados Unidos. Os testes rápidos que detectam antígenos da bactéria são utilizados preponderantemente; têm vantagens em relação à cultura quanto ao tempo, facilidade de execução (minutos) e baixo custo. Deve ser observado que 20% das crianças com faringite estreptocócica (5% do total de casos de faringite aguda) têm clínica pouco

exuberante e potencial de complicações tardias. De fato, uma parcela dos casos de doença reumática não registra antecedentes de faringite import antes²⁴.

Para a saúde pública, a vantagem do uso do teste rápido é nítida, com menor utilização de antibióticos e redução na velocidade do desenvolvimento de resistência de diversas bactérias. Apesar dessas evidências, os testes rápidos ainda não substituem a cultura no diagnóstico de FR, porque têm sensibilidade variável^{1, 5, 19, 24}.

As determinações de anticorpos antiestreptocócicos devem ser feitas, e a ASLO tem sensibilidade de até 85%, podendo aumentar para 95% quando os três anticorpos forem dosados, sendo que o que fica mais tempo elevado é o anti-DNase. Em caso de ASLO normal, deve-se repetir o exame após duas a três semanas, pela chance de ascensão dos títulos, pois esse anticorpo eleva-se significativamente no plasma cerca de duas a cinco semanas após a infecção estreptocócica aguda, coincidindo seu pico geralmente com a poliartrite e a cardite reumáticas. Esse anticorpo pode persistir elevado por um a seis meses após o término da atividade reumática. No Brasil, considera-se ASLO elevada um título maior que 333 unidades Todd em crianças até cinco anos e superior a 500 unidades naquelas com mais de cinco anos; enquanto nos Estados Unidos, considera-se um valor maior que 250 unidades. Valores elevados podem ser encontrados em crianças saudáveis, especialmente nas de nível sócioeconômico baixo^{1, 5, 19}.

Cláudia e col fizeram um trabalho com o objetivo de estabelecer o perfil dos títulos de ASLO, mediante o diagnóstico diferencial da FR com outras afecções que também cursam com tais títulos elevados. Foram estudados 78 casos de FR na apresentação e seguimento, 22 de coréia isolada, 45 de infecções orofaríngeas de repetição e 23 de artrites idiopáticas juvenis. Os títulos de ASLO na fase aguda da FR apresentaram elevação significativa até o intervalo de dois a quatro meses, quando atingiram os níveis basais e permaneceram estáveis por cinco anos na vigência de profilaxia secundária. Os valores na apresentação da FR também foram mais elevados e com diferença significativa quando comparados aos de coréia isolada, infecções orofaríngeas de repetição e artrites idiopáticas juvenis. A especificidade e o valor preditivo positivo do teste aumentaram com títulos crescentes, sendo mais alta com títulos maiores que 960UI. Esta reavaliação do perfil da ASLO indicou uma resposta exuberante na fase aguda da FR e indicou que os níveis séricos podem diferenciá-la de outras afecções que também cursam com ASLO elevado²⁵.

4.6.3. Diagnóstico de cardiopatia reumática

Um primeiro episódio de cardite reumática deve ser suspeitado em pacientes sem história sugestiva de FR prévia, e que desenvolvem um novo sopro apical sistólico de regurgitação mitral (com ou sem sopro diastólico apical), e/ou um sopro diastólico basal de regurgitação aórtica. Em um paciente com DRC prévia, a mudança de característica do sopro ou descompensação cardíaca súbita, podem indicar a presença de cardite¹⁹.

A radiografia de tórax costuma evidenciar aumento da área cardíaca apenas nos casos de miocardite ou de derrame pericárdico moderado ou grave. O grau de aumento cardíaco é um bom índice da intensidade do acometimento cardíaco, sendo que aumentos muito rápidos sugerem presença de derrame pericárdico. Na maioria dos pacientes, a volta ao normal da silhueta cardíaca ocorre em algumas semanas ou meses, sendo que a permanência de área cardíaca aumentada pode indicar um comprometimento reumático crônico. Na fase crônica raramente o pulmão é afetado, o que pode ser visto na fase aguda como um velamento devido à pneumonite. Na DRC crônica, os achados correspondem às sobrecargas originadas pelas disfunções valvares^{1, 13}.

As alterações eletrocardiográficas são pouco frequentes (25 a 30%) e não são específicas da FR. Observam-se alterações caracterizadas por alargamento do espaço P-R (prolongamento da condução atrioventricular), que podem estar relacionadas à inflamação cardíaca, pois pode aparecer no eletrocardiograma de pacientes em fase aguda. O bloqueio atrioventricular de primeiro grau pode persistir por muito tempo em alguns pacientes, não tendo significado prognóstico ou de gravidade. Outros tipos de bloqueios podem estar presentes, como o fenômeno de Wenckebach, dissociação átrio-ventricular e até bloqueio atrioventricular total. A FA é rara na fase ativa, sendo mais frequente na cardiopatia reumática crônica. A onda T achatada ou invertida em várias derivações indica presença de miocardite. Essas alterações são transitórias podendo aparecer em outros estados febris sem representar lesão inflamatória cardíaca. O intervalo QT encontra-se aumentado em parte dos pacientes na fase aguda. A pericardite é expressa por uma elevação do segmento ST e inversão da onda T, sendo que essas alterações se apresentam em várias derivações^{1, 5, 13}.

A cintilografia com gálio é útil na detecção do processo inflamatório cardíaco, e permite detectar a cardite na fase aguda da doença reumática¹.

O ecodoppler é um auxiliar importante, não invasivo, não apenas para o diagnóstico, mas também para o seguimento dos pacientes com cardite reumática. Na fase aguda da FR as principais alterações encontradas nesse exame são: derrame pericárdico, disfunção miocárdica, espessamento valvar (nódulos de Aschoff nos bordos), redução da mobilidade do folheto posterior mitral, falha de coaptação, regurgitação valvar, aumento do átrio esquerdo, e

o espessamento das cúspides aórticas com regurgitação aórtica e aumento de VE . A presença de derrame pericárdico é demonstrada pelo aparecimento de um espaço livre de ecos entre o pericárdio visceral e parietal, e o comprometimento do miocárdio pela avaliação da contratilidade miocárdica e mensurada pela fração de ejeção. É método valioso na demonstração do envolvimento valvar em toda a evolução do processo reumático. A medida do tamanho do ventrículo e a quantificação da regurgitação pode ser determinada com esse exame. Pode ajudar na diferenciação de uma insuficiência valvar durante a FR aguda de um prolapso de valva mitral e de endocardite bacteriana ^{1, 20, 22}.

Na fase crônica, as alterações observadas são intimamente relacionadas às repercussões hemodinâmicas provenientes da lesão valvar, tanto no que se refere à dinâmica valvar como no aumento das cavidades cardíacas. Através dele, consegue-se detectar e mensurar o grau de comprometimento valvar e da função ventricular. Deve-se, entretanto, interpretar com cuidado os pequenos escapes valvares, que podem simular endocardite e conduzir a falsos diagnósticos de cardite reumática. Existe o desejo por parte de certos autores, de incluir o ecodoppler nos critérios de Jones, o que é combatido por outros ^{1, 13}.

A última revisão dos critérios de Jones não apresenta uma conclusão definitiva sobre o papel do ecodoppler. A pouca disponibilidade deste método nas regiões mais carentes, que são as com maior prevalência de FR, pode ser a razão de não se considerar achados ecocardiográficos como confirmatórios da cardite. Estudos publicados na última década, particularmente em pacientes com coréia como única manifestação de FR, têm demonstrado que esse exame aumenta significativamente a detecção de alterações anatômicas que passam despercebidas à ausculta cardíaca²³.

Em um estudo realizado por Hilário e col com o objetivo de correlacionar os achados da radiografia de tórax, eletrocardiograma e ecodoppler com o exame clínico e determinar a frequência, as características e a evolução das alterações valvares encontradas pelo ecodoppler com e sem manifestações clínicas de cardite, sugeriu que alguns pacientes com FR podem desenvolver cardite assintomática e a análise do ecodoppler na detecção do envolvimento cardíaco pode ter importante papel no diagnóstico e acompanhamento dos pacientes. A radiografia de tórax e o eletrocardiograma se mostraram de pouco valor²⁶.

Vários estudos têm demonstrado que é necessária uma revisão dos critérios de Jones, pensando em incluir o ecodoppler como um dos critérios para cardite, uma vez que os achados nos estudos confirmam que esse exame aumenta a detecção de cardite reumática e de DRC crônica, além de mostrar que as lesões podem persistir por tempo maior que o suspeitado clinicamente²¹.

Em um estudo realizado com 258 crianças com diagnóstico de FR, que foram acompanhadas por dois a 15 anos, a presença e a quantificação das lesões valvares nas fases aguda e crônica foram determinadas pelas avaliações clínicas e ecocardiográficas. Dos 109 pacientes submetidos à avaliação ecocardiográfica na fase aguda, 31 não apresentavam clínica de cardite, mas 17 deles mostravam lesão valvar ao eco doppler (valvulite subclínica). Na fase crônica, 153 dos 258 pacientes tinham exame cardiovascular normal, mas 85 desses mostravam lesão valvar ao ecodoppler (valvopatia crônica subclínica). A involução das lesões valvares segundo a avaliação ecocardiográfica foi menos frequente, ocorrendo em dez dos pacientes com valvulite leve, em apenas um daqueles com valvulite moderada, e em nenhum com valvulite grave. Os autores concluíram que a identificação de lesões na FR é maior se a avaliação clínica for acrescida do ecodoppler, que também mostra menor índice de regressão das lesões valvares. O diagnóstico de valvulite e valvopatia subclínicas tem implicação quanto às profilaxias secundárias da FR e da endocardite²⁷.

Existem vantagens significativas no uso da ecocardiografia na detecção de valvulites. Esse exame tem sensibilidade superior em detectar cardite reumática, podendo-se iniciar a prevenção secundária de pacientes que foram classificados pelo exame clínico como não tendo cardite. É razoável aceitar que uma regurgitação valvar pode nem sempre ser detectada pela ausculta de rotina, sendo o diagnóstico de cardite nesses casos perdido pelo exame clínico. Uma segunda vantagem do ecodoppler é que a estrutura valvar pode ser avaliada, assim como as causas não reumáticas de disfunção valvar (ex: prolapso da valva mitral), podendo prevenir que pacientes sejam rotulados como casos de cardite reumática¹⁹.

É importante que se use com cautela o resultado desse exame, uma vez que é examinador dependente, além de dever ser considerada a qualidade do aparelho utilizado. Deve-se ter em mente que existem outros diagnósticos como a regurgitação valvar fisiológica, e ter cuidado com o superdiagnóstico de cardite reumática¹⁹.

4.7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Nem todos os pacientes que preenchem os critérios de Jones apresentam FR, e esse fato possibilita falsos diagnósticos. Os principais diagnósticos diferenciais considerando-se o quadro articular, são com as atropatias infecciosas, que se dividem em bacterianas, virais, parasitoses e outras; doenças hematológicas tais como hemofilias, hemoglobinopatias, leucemias e linfomas; tumores ósseos benignos e malignos (ex: neuroblastoma); doenças metabólicas; doenças hereditárias do tecido conectivo; colagenoses (artrite reumatóide, doença reumatóide juvenil, lúpus eritematoso sistêmico); e artrites reativas^{1, 3, 5, 19}.

O diagnóstico diferencial do acometimento cardíaco deve ser feito com endocardite infecciosa, cardiopatias congênitas, cardiopatias adquiridas, pericardiopatias, miocardiopatias e sopros inocentes^{1, 3, 5}.

Os sopros inocentes são frequentes em crianças, sendo geralmente sistólicos ou contínuos. Apresentam pouca intensidade, ausência de frêmito, localização em área pequena, curta duração, ausência prévia de sopro ou cardiopatia adquirida. Geralmente aumentam em situações de hipercinese e diminuem com manobras de mudança de decúbito. Dentre as cardiopatias congênitas destacam-se o prolapso de valva mitral, que não é raro em crianças; IM congênita; EM (valva mitral em pára-quedas), IA e comunicação interventricular. As cardiomiopatias dilatadas e miocardites podem apresentar uma IM no máximo de moderada repercussão, secundária à dilatação do anel valvar. A pericardite pode ter várias etiologias, como colagenose, idiopática e viral¹.

Com relação à CS, devem ser afastados os tiques nervosos, encefalites, intoxicação exógena, alterações vasculares ou tumores na base do cérebro, trauma, coréia lúpica, coréia familiar, hipocalcemia, coréia de Huntington e doença de Wilson. A coréia familiar benigna manifesta-se por movimentos coréicos que se instalam no primeiro ano de vida, podendo iniciar até os dez anos e permanecer estável com a evolução, havendo piora dos sintomas durante fases de estresse, e os exames subsidiários são geralmente normais. A coréia de Huntington na infância é rara e caracteriza-se por movimentos coréicos após desenvolvimento normal, alteração da marcha, deterioração mental e rápida evolução, além de história familiar para essa enfermidade^{3, 17}.

Os principais diagnósticos diferenciais de eritema marginado são as farmacodermias e infecções exantemáticas. Os nódulos subcutâneos podem ser encontrados também na artrite reumatóide juvenil, lúpus eritematoso sistêmico, ou podem ser de natureza benigna^{3,19}.

Em revisão feita por Silva e Pereira, foram relacionadas as seguintes doenças que devem ser objeto de consideração no diagnóstico diferencial: artrite reumatóide juvenil; lúpus eritematoso sistêmico; outras colagenoses, incluindo as vasculites; endocardite infecciosa; artrite reativa (não-estreptocócica); espondiloartropatias soronegativas; infecções (Hansen, Lyme, Yersinia); febre familiar do Mediterrâneo; síndrome antifosfolípídica; leucemias; anemia falciforme e outras doenças hematológicas; sarcoidose; e artrite reativa pós-estreptocócica⁸.

4.8. TRATAMENTO

4.8.1. Artrite

Os AINES de modo geral, são excelentes para o controle da febre e da artrite e suas indicações na FR estão limitadas aos casos que não apresentam evidências de cardite, uma vez que, na presença de envolvimento cardíaco, existe indicação do uso de corticóide. O ácido acetilsalicílico, o naproxeno, o ibuprofeno e a indometacina costumam ter um efeito excelente na poliartrite migratória, com desaparecimento dos sinais e sintomas em até 48 horas. Nos quadros articulares atípicos, não há boa resposta aos AINES^{13, 28}.

Crianças com quadros articulares mal de finidos poderão ser tratadas com analgésicos e medidas locais enquanto se caracteriza melhor o quadro articular. A duração do tratamento deve ser estimada, de modo a cobrir o período de atividade da doença que, na presença de artrite isolada, varia de quatro a seis semanas, desde que as provas de fase aguda estejam normais^{3, 13, 16, 28}.

4.8.2. Cardite

Na cardite leve, deve ser feito repouso no leito por duas a quatro semanas, e gradual por mais quatro semanas; na moderada, é recomendado permanecer no leito por quatro a seis semanas, com retorno às atividades gradualmente em seis semanas; e na grave, deve ser feito repouso absoluto até o controle da ICC, sendo sua suspensão lenta e criteriosa²⁸.

Os corticosteróides são utilizados em pacientes com comprometimento cardíaco, independente da gravidade. A prednisona é o corticóide de escolha, e deve ser usada em dose alta (2mg/Kg/dia, no máximo 60 mg/dia) em única tomada pela manhã acompanhando o ciclo circadiano de liberação do cortisol, no mínimo 21 dias, até a normalização das provas de atividade inflamatória. Em alguns serviços se faz o fracionamento da dose na primeira semana de tratamento. A seguir, inicia-se uma redução lenta, com desmame de 10% por semana (não devendo ultrapassar 20% da dose anterior se manal) até retirada completa da droga após oito a

dez semanas, tempo médio de duração do surto de cardite. A pulsoterapia com metilprednisolona, na dose de 30mg/Kg/dose, máximo de 1g, por três a quatro dias consecutivos, vem sendo utilizada nas cardites graves e refratárias ao tratamento habitual. Costuma ser usada por três dias consecutivos nas duas primeiras semanas, por dois dias consecutivos na terceira semana, e por um dia na quarta semana. O efeito da pulsoterapia se mantém por 50 dias. A melhora clínica parece ser mais rápida, com o período de internação menor, embora a evolução laboratorial seja semelhante^{3, 13, 16, 28}.

Sabe-se que os efeitos deletérios do uso de corticóides ocorrem com maior intensidade nas primeiras semanas de tratamento, e que as alterações estéticas da síndrome de Cushing secundárias à corticoterapia podem ser irreversíveis, ou que a interrupção inadvertida do tratamento pode levar a possível reativação da cardite e/ou síndrome adrenal. A pulsoterapia seria uma promissora alternativa de administração do esteróide, pois poderia levar a redução da dose oferecida por via oral e do tempo de corticoterapia, além da diminuição da frequência e intensidade dos efeitos colaterais. Como são poucas as experiências, torna-se difícil uma análise conclusiva²³.

Nos casos de ICC, podem ser necessários o uso de diuréticos, vasodilatadores, digitálicos, restrição hídrica e sódica^{5, 13, 19}.

4.8.3. Doença reumática cardíaca crônica

Não existe tratamento específico para a doença orovalvar. A meta é então, a prevenção das consequências hemodinâmicas irreversíveis, decorrentes das alterações anatômicas nas valvas cardíacas. Isso inclui a prevenção da dilatação e disfunção sistólica de VE, do aumento atrial esquerdo, da FA, da hipertensão pulmonar e dos eventos embólicos. Tais objetivos podem ser atingidos através de avaliação sequencial não invasiva e da utilização de medidas farmacológicas, permitindo então, que o momento cirúrgico seja apontado antes que mudanças irreversíveis ocorram. Apenas recentemente a terapêutica medicamentosa demonstrou sucesso para evitar o progresso da doença, especialmente na IA, através da redução da pós-carga^{19, 29}.

A resposta do VE à sobrecarga crônica de volume que ocorre na IM e na IA é o aumento do tamanho cavitário. A cirurgia é indicada na presença de sintomas significantes. No grupo de pacientes assintomáticos que apresentam disfunção ventricular esquerda, a prevenção do aumento da dilatação do VE e de sua disfunção contrátil pode adiar a cirurgia

cardíaca. Na IA isso pode ser obtido através de drogas que reduzam a pós-carga. No caso da IM, os dados são menos convincentes^{19,29}.

A IM grave e de longa duração está relacionada à dilatação atrial e, conseqüente FA. O aumento atrial esquerdo e a FA também complicam, ocasionalmente, a doença aórtica em fase final, piorando a sua evolução pela perda da contribuição atrial ao enchimento ventricular. Não existe terapêutica para essas complicações, apesar de sabermos que a intervenção cirúrgica no momento adequado previne esse aumento, e em conseqüência, a FA. O reparo ou a troca da valva mitral pode levar ao ritmo sinusal em grande parte dos pacientes^{19,29}.

A elevação permanente da pressão em átrio esquerdo associada à doença mitral resulta numa elevação da pressão pulmonar, que tende a normalizar em um grupo de pacientes após a cirurgia. As alterações reativas da vasculatura pulmonar podem ocorrer associadas à subida passiva de pressão, com alterações secundárias histológicas, levando à hipertensão pulmonar irreversível. A intervenção antes do início dessas alterações é aconselhada, para evitar complicações secundárias, como a insuficiência de ventrículo direito^{19,29}.

A prevenção dos eventos embólicos em pacientes com FA e doença aórtica é uma conduta definitiva. A terapia é feita com warfarin. Essa terapia necessita de monitorização^{19,29}.

Pacientes com IA apresentam alto risco para endocardite infecciosa. Pela alta morbimortalidade dessa doença, a higiene oral e o controle periódico são muito importantes. A profilaxia deve ser feita com esquemas preconizados²⁹.

Baseado no conceito de que o aumento da pós-carga é uma das primeiras anormalidades na fisiopatologia da IA, a tentativa de reduzir essa pós-carga implica em redução do estresse sistólico final da parede pela redução da pressão sistólica do VE, diminuindo a fração regurgitante pela redução da pressão retrógrada através da valva, na diástole. Isso irá diminuir a sobrecarga de volume e pressão do VE, prevenindo a progressiva dilatação do VE ou disfunção sistólica. Estudos do uso do nitroprussiato de sódio como vasodilatador, na IA, mostraram que, embora o débito não se altere, a resistência vascular sistêmica diminui, a fração de ejeção aumenta e a fração regurgitante é reduzida^{28,29}.

Em 1994 foi publicado um estudo com 76 pacientes assintomáticos, com IA leve, moderada e grave; comparando enalapril e hidralazina por um período de 12 meses. No final os pacientes que receberam enalapril apresentaram uma significativa redução dos índices de volume sistólico e diastólico final e da massa ventricular. No grupo que recebeu a hidralazina não houve alteração. Ambos os regimes demonstraram redução significativa do estresse de

parede do VE. Apenas no uso de enalapril foi vista uma inibição significativa do sistema renina-angiotensina. O trabalho sugere que a terapia com enalapril é favorável na influência da história natural da IA crônica²⁹.

Outro estudo com nifedipina e digoxina foi feito com 143 pacientes assintomáticos com IA crônica e grave. A terapia vasodilatadora adiou o início da sintomatologia e da disfunção de VE, e conseqüentemente o momento cirúrgico²⁹.

A escolha da terapêutica, se nifedipina ou inibidores da enzima de conversão da angiotensina, depende da presença de comorbidades, como a doença arterial coronariana, ou da tolerância do paciente. Em crianças, há uma tendência ao uso dos inibidores da enzima conversora de angiotensina²⁹.

Há um interesse na vasodilatação periférica, que favorece a evolução da IM, diminuindo a taxa de dilatação ventricular e melhorando o prognóstico. A diminuição da pré-carga participa de um melhor fechamento da valva mitral com redução do orifício regurgitante. A diminuição da pós-carga leva a um aumento do fluxo anterógrado através da valva aórtica com uma redução do fluxo através da mitral²⁹.

O uso de nitroprussiato e hidralazina diminui a resistência vascular sistêmica e a fração de regurgitação, com queda de volume ventricular e pressão diastólica final. O débito cardíaco aumenta, implicando na redução do fluxo regurgitante. Os nitratos reduzem o volume diastólico final sem alterar a fração regurgitante. No entanto, em dois estudos feitos com nitroglicerina em pacientes com miocardiopatia dilatada e IM, o volume regurgitante diminuiu, o débito cardíaco aumentou e houve uma redução do volume de VE e resistência vascular sistêmica, sem alterar a fração de ejeção. Uma pequena avaliação com isossorbida e nifedipina por 14 dias em pacientes com IM mostrou uma queda da fração regurgitante, do volume ventricular, e um aumento do débito cardíaco²⁹.

Levine e Gaash concluíram que os vasodilatadores são mais efetivos na IM associada à dilatação do VE, à função sistólica prejudicada e à presença de sintomas. Não existem benefícios em pacientes assintomáticos e com moderada disfunção contrátil. Não existem evidências convincentes de que o tratamento profilático em assintomáticos deva ser realizado. A terapia farmacológica não demonstrou prevenir ou atrasar o momento cirúrgico e não é uma alternativa à conduta cirúrgica²⁹.

4.8.4. Coréia

Antes do advento das drogas utilizadas atualmente, preconizava-se o repouso e exclusão dos pacientes de suas atividades diárias com o objetivo de diminuir a excitabilidade neuronal. Modalidades terapêuticas como o fenobarbital, sedativos, antiinflamatórios, medidas hipertérmicas, vitaminas e anfetaminas têm se mostrado ineficazes¹⁷.

Bloqueadores dopaminérgicos centrais foram utilizados com melhora dos sintomas como a clorpromazina e o haloperidol. A droga mais utilizada em nosso meio é o haloperidol, iniciando-se com doses de 1mg/dia e incrementos de 1mg, conforme necessário. Os efeitos colaterais são impregnação parksoniana e a discinesia tardia^{16, 17, 19}.

Outra alternativa é o ácido valpróico, que aumenta os níveis de GABA cerebral. Foi realizado um estudo comparativo em 43 crianças com CS, onde 24 receberam haloperidol e 19 ácido valpróico, e foi observada evolução semelhante nos dois grupos. Outras drogas foram utilizadas em relatos isolados, com melhora dos sintomas: corticosteróides, tetrabenazina, carbamazepina e pimozide. No caso de aparecimento de sintomatologia psiquiátrica, como pensamentos obsessivos e rituais compulsivos, tratamento específico pode ser necessário¹⁷.

4.9. PROFILAXIA

Em 1954, a Organização Mundial de Saúde realizou o primeiro encontro para discussão da FR e desde então tem lançado esforços em todo o mundo para a redução da incidência e da morbimortalidade dessa doença. Programas de prevenção vêm sendo adotados em todo o mundo nas últimas décadas demonstrando redução na incidência, prevalência, morbimortalidade e custos³⁰.

Como exemplo de trabalho feito no Brasil, pode ser citado o PREFERE, Programa de Prevenção da FR, que tem como estratégia principal a prevenção primária. O projeto se baseia na criação de uma rede de informações nas escolas, através da formação de agentes multiplicadores. Professores, estudantes, e profissionais que compõem a equipe multidisciplinar em saúde das unidades básicas, são treinados e capacitados a reconhecer e encaminhar novos casos de amigdalite e FR em suas comunidades. São também estimulados a disseminar esse conhecimento³⁰.

4.9.1. Profilaxia primária

A profilaxia primária implica no controle da infecção estreptocócica para prevenção do surto inicial de FR, e é realizada através da redução do contato com o EBGA, do tratamento da faringoamigdalite e da erradicação da bactéria. Entre as maiores dificuldades de uma prevenção primária eficaz estão o não reconhecimento da infecção estreptocócica, a aglomeração humana em condições sociais baixas facilitando a propagação do estreptococo pessoa a pessoa, e principalmente a terapêutica inadequada. É necessária a escolha de um antibiótico com eficácia comprovada, espectro de ação adequado, fácil aderência, baixos custos e efeitos colaterais mínimos. Nenhum antibiótico isoladamente erradica o foco em 100% dos pacientes tratados^{1,2}.

Até hoje não há demonstrado EBGA resistente à penicilina. Por essa razão, e por ser barata e disponível na maioria dos países, costuma ser a droga de escolha para a profilaxia. Estes antibióticos devem permanecer em níveis adequados por dez dias para se ter taxas máximas de cura. A penicilina previne o surto primário da FR mesmo quando usada até nove dias após o início da doença aguda. Quando se opta pela penicilina benzatina, uma dose de

600.000UI para crianças com peso inferior a 25Kg, e 1.200.000 UI naquelas acima de 25Kg, é suficiente para a erradicação do estreptococo da orofaringe. Se optar pela penicilina oral, deve-se usar por dez dias para máxima eficácia. Outros antibióticos, como as cefalosporinas e os macrolídeos, vêm sendo propostos e não são contra-indicados na profilaxia primária, desde que seja possível garantir sua manutenção durante dez dias (exceto a azitromicina, que pode ser usada por cinco dias)^{2,3,5,19}.

Para pacientes alérgicos a penicilina, o macrolídeo eritromicina tem sido recomendado. Nas décadas de 1960 e 1970, a resistência do estreptococo aos macrolídeos começou a aumentar em áreas onde eles foram usados em grande escala, tornando-se um problema clínico significativo em muitos países da Europa. O uso de tetraciclina e drogas com sulfa são contraindicados para a prevenção primária da FR porque alguns EBGA são resistentes^{2,19}.

A tabela abaixo foi retirada do II Consenso sobre prevenção da FR da Sociedade Brasileira de Pediatria.

Tabela 1 – Recomendações para a profilaxia primária da febre reumática

Medicamentos	Esquema
Penicilina G benzatina	1.200.000 UI, IM, (peso > 25 Kg), dose única 600 000 UI, IM, (peso < 25 Kg), dose única
Penicilina V	25-50 000 U/Kg/dia V.O, 8/8 ou 6/6 horas durante 10 dias
Amoxicilina	20-50 mg/Kg/dia 8/8 horas, durante 10 dias
Ampicilina	100mg/Kg/dia de 8/8 horas durante 10 dias
Cefalosporinas de 1ª ou 2ª geração durante 10 dias com o inconveniente do custo elevado	
Azitromicina durante 5 dias somente para maiores de 16 anos	
Alérgicos à penicilina	
Medicamentos	Esquema
Estolato de eritromicina:	30-50mg /Kg/dia de 8/8 horas durante 10 dias
Estearato de eritromicina	40mg/Kg/dia de 8/8 horas durante 10 dias
Clindamicina	15-25 mg /Kg/dia de 8/8 ou 6/6 horas durante 10 dias
As sulfas, tetraciclina, sulfametoxazol- trimetoprim e o cloranfenicol são contra-indicados	

Contatantes domiciliares de um caso de FR devem ser submetidos à cultura de orofaringe e tratados quando o resultado for positivo. Pela dificuldade de se fazer a cultura, muitas vezes eles são tratados, especialmente se forem crianças em idade escolar e

adolescentes. Não há indicações de amigdalectomia em pacientes reumáticos, visando a redução das recorrências da FR^{2,5}.

4.9.2. Profilaxia secundária

Independentemente da gravidade do surto inicial, portadores de FR apresentam chances altas de recorrência da doença após infecções de orofaringe por estreptococos. Novos surtos poderão agravar ou levar ao aparecimento de lesões cardíacas. Por isso a profilaxia secundária é obrigatória, com o objetivo de prevenir a infecção estreptocócica de orofaringe. Há 40 anos, a droga usada é a penicilina benzatina, por fornecer proteção efetiva contra a faringite estreptocócica, contra a recorrência da FR e na redução da severidade e mortalidade da DRC^{2,12,19}.

Com a utilização de penicilina benzatina a cada quatro semanas, a taxa de recorrência de FR é de até 8%, em seguimentos de cinco a seis anos, sendo essa a principal razão para a Organização Mundial de Saúde e a Associação Americana de Cardiologia recomendarem o uso da penicilina benzatina a cada 21 dias em países em desenvolvimento, nas mesmas doses recomendadas para a profilaxia primária. Em áreas de baixo risco ainda são preconizadas doses a cada quatro semanas. Pacientes sem comprometimento cardíaco devem fazer a profilaxia até 18 anos, ou por cinco anos após seu início (o que for de maior duração). Caso tenha lesão cardíaca, a profilaxia é feita por tempo indeterminado, mas alguns autores admitem que deva ser feita até pelo menos 35 anos de idade. Estudos recentes sugerem que pacientes com IM leve ou cardite curada e baixo risco de contato com o estreptococo podem suspender a profilaxia com 25 anos e após dez anos do último surto^{2,3,12}.

Em gestantes, a profilaxia é feita de 14 em 14 dias, sendo que alguns preconizam a continuação desse esquema nos dois primeiros anos após a gestação^{2,13}.

A tabela abaixo foi retirada do II Consenso sobre prevenção da FR da Sociedade Brasileira de Pediatria.

Tabela 2- Recomendações para a profilaxia secundária da febre reumática

Medicamentos	Esquema
Penicilina G benzatina	1.200.000 UI, IM, IM, (peso ? 25 Kg), 21/21 dias 600.000 UI, IM, (peso < 25 Kg), 21/21 dias
Penicilina V	< 5 anos: 125 mg (200.000 U), VO, 12/12 horas ? 5 anos: 250 mg (400.000 U), VO, 12/12 horas
Sulfadiazina*	500 mg para peso até 30 kg e 1,0g > 30kg, VO, 24/24 horas
Eritromicina**	250mg, VO, 12/12 horas.

* Alérgicos à penicilina

** Alérgicos à penicilina e à sulfadiazina

Para uma profilaxia secundária adequada, os níveis séricos de penicilina benzatina devem ser mantidos acima de 0,02mcg/ml. Estudos de farmacocinética da penicilina benzatina, com determinação dos níveis séricos da droga após injeção intramuscular de 1.200.000UI, demonstram que após três semanas os níveis séricos são iguais ou superiores a 0,02mcg/ml em todos os pacientes e após quatro semanas em apenas 44%. Em estudos realizados comparando o intervalo entre as doses de duas e três semanas, não foi evidenciada diferença quanto às taxas de recorrência da FR^{2,5}.

A penicilina oral é menos efetiva na prevenção secundária que a penicilina benzatina, devendo ser reservada para pacientes que recusem o uso intramuscular. Se for optado pelo uso de penicilina oral, as consequências das doses não feitas devem ser enfatizadas, e a aderência cuidadosamente monitorada. O uso de penicilina oral ou outras drogas como as sulfas e a eritromicina, não apresentam boa eficácia basicamente pelas baixas taxas de adesão; e mesmo com boa adesão, o risco de recorrência é maior. Os principais fatores de risco para baixa adesão à profilaxia secundária são: adolescência, data do último surto, baixo nível sócio-econômico e cultural, ausência de hospitalização no surto agudo, e qualidade do acompanhamento ambulatorial^{2,12}.

Para os pacientes alérgicos à penicilina, as sulfonamidas são substitutos aceitáveis. Essas drogas são contra-indicadas na gestação. Apesar de serem efetivas para prevenir a colonização da orofaringe por estreptococo, elas não devem ser usadas na profilaxia primária para infecções estreptocócias estabelecidas¹⁹.

A incidência de alergia ou anafilaxia com o uso de penicilina injetável é de três e 0,2% respectivamente. A duração da profilaxia não parece aumentar o risco de reação alérgica, e esse risco parece reduzir em crianças acima de 12 anos, mostrando que os benefícios do seu uso na prevenção secundária da FR superam os riscos. Testes cutâneos para a detecção de alergia à penicilina são aceitos, mas podem ser inadequados por falta de utilização de

determinantes antigênicos corretos ou por erros técnicos. A história de utilização prévia de penicilina é um dado importante na determinação de existência de alergia, e a primeira aplicação deve ser realizada e observada em hospital ^{2,19}.

Em um estudo realizado no período de 1977 a 1999, foram analisados 134 prontuários de pacientes com diagnóstico de FR. Dos 112 pacientes que deveriam ter retornado ao ambulatório após a alta, 68% o fizeram, e apenas 11% mantiveram esse acompanhamento por no mínimo cinco anos. Ficou evidente na amostra o pouco tempo de vínculo ao acompanhamento ambulatorial. A perda das informações sobre a maioria dos pacientes após a alta hospitalar, ou com pouco tempo de acompanhamento ambulatorial sugere a necessidade da adoção de um programa de orientação e busca, devido à relação de abandono da profilaxia secundária com recidivas e pior prognóstico cardíaco ³¹.

A endocardite infecciosa é uma complicação perigosa da cardite reumática e um evento adverso comum após cirurgia com substituição de valva. Os procedimentos cirúrgicos ou dentários em pacientes com cardiopatia reumática devem ser acompanhados de doses suplementares de antibióticos. A profilaxia deve ser realizada para o *Streptococcus viridans*, responsável por até 75% das infecções endocárdicas ^{5,12}.

Os esquemas profiláticos empregados nas várias situações de risco são mostrados nos quadros 2 e 3, segundo as recomendações da American Heart Association (1997).

Quadro 2 - Esquemas de profilaxia para prevenção de endocardite infecciosa: procedimentos odontológicos, vias aéreas superiores e trato digestivo alto

Procedimentos	Esquemas	Antibióticos
<ul style="list-style-type: none"> • Odontológicos • Cavidade oral • Esôfago (dilatação e esclerose de varizes) • Cirurgia do trato respiratório superior 	<ul style="list-style-type: none"> • Padrão 	<ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilina: 50mg/kg (dose máxima= 2g) IM ou IV, 30 minutos antes do procedimento
	<ul style="list-style-type: none"> • Impedimento da via oral 	<ul style="list-style-type: none"> • Ampicilina: 50mg/kg (dose máxima = 2g), IM ou IV, 30 minutos antes do procedimento ou • Cefazoline: 25mg/kg (dose máx.=1g) IM ou IV, 30 minutos antes do procedimento.

	<ul style="list-style-type: none"> Alergia ou resistência à penicilina 	<ul style="list-style-type: none"> Clindamicina: 20mg/kg (dose máx. = 600mg), VO, 1 hora antes do procedimento ou Azitromicina ou claritromicina: 15 mg/kg (dose máx. = 500 mg), VO, 1 hora antes do procedimento.
	<ul style="list-style-type: none"> Impedimento da via oral nos casos de alergia à penicilina. 	<ul style="list-style-type: none"> Clindamicina: 20 mg/kg (dose máx. = 600mg), IV, 30 minutos antes do procedimento.

Quadro 3- Esquemas de profilaxia para prevenção de endocardite infecciosa: Procedimentos e/ou cirurgias dos tratos gênito-urinário e gastro-intestinal

Procedimentos	Esquemas	Antibióticos
<ul style="list-style-type: none"> Procedimentos e cirurgias dos tratos gênito-urinário e gastrointestinal 	<ul style="list-style-type: none"> Situações de <i>Alto risco</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Ampicilina: 50mg/kg (dose máx. =2g) IM ou IV + gentamicina 2mg/kg (dose máx. = 120mg) IM ou IV, 30 minutos antes do procedimento. A seguir, 6 horas após a 1a dose, ampicilina: 25mg/kg, IM ou IV ou amoxicilina: 25mg/kg, VO.
	<ul style="list-style-type: none"> Situações de <i>Médio risco</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Ampicilina: 50mg/kg, IM ou IV, 30 minutos antes do procedimento ou Amoxicilina: 50mg/kg, VO, 1 hora antes do procedimento.
	<ul style="list-style-type: none"> Alergia ou resistência à penicilina <i>Alto risco</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Vancomicina: 20mg/kg (máx.=1g), IV, infusão lenta em 1 a 2 horas + gentamicina 2m/kg (máx=120mg), IM ou IV, 30 min.antes do procedimento. A seguir, 6 horas após a 1a dose, ampicilina: 25mg/kg, IM ou IV ou Amoxicilina: 25mg/kg, VO.
	<ul style="list-style-type: none"> <i>Médio risco</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Vancomicina: 20mg/kg (máx.=1g), IV, infusão lenta em 1 a 2 horas, completando a infusão 30 minutos após o início do procedimento.

4.10. PROGNÓSTICO

Na FR, a artrite, a febre e os sintomas constitucionais não duram mais que quatro semanas. A duração média de um ataque de cardite reumática não tratada é de oito semanas. Entretanto, nos pacientes que desenvolvem cardite severa, este período pode prolongar-se por mais de três meses. O principal fator determinante do prognóstico é a cardite reumática. A morte na fase aguda geralmente se dá por choque cardiogênico e/ou edema agudo de pulmão, consequente à miocardite grave^{1,20}.

O prognóstico a longo prazo também é determinado pela DRC crônica. O principal problema é a degeneração valvar, provocando sintomas dez a vinte anos após a FR aguda. A valva sofre um processo fibro-degenerativo, levando ao espessamento, perda de mobilidade das cúspides, retração das cúspides e do aparelho subvalvar, podendo evoluir para calcificação^{1,19}.

Quanto mais grave for a cardite reumática aguda, maior será a chance de progressão para cardiopatia reumática crônica grave. Porém, o fator fundamental para acelerar o processo degenerativo valvar é a recorrência da FR. O paciente pode sofrer vários surtos, cada um trazendo mais dano ao coração e contribuindo para uma pior evolução. Por isso, é mandatória a profilaxia secundária^{1,19}.

4.11. PERSPECTIVAS FUTURAS

O grande desafio no tocante à profilaxia da FR é a elaboração de vacinas anti-estreptocócicas, que aliadas a identificação de marcadores biológicos de predisposição, seriam ferramentas muito importantes na prevenção, controle e possível erradicação da doença. As dificuldades inerentes à criação de vacinas reside m no fato de existirem quase uma centena de sorotipos estreptocócicos e da imunidade ser conferida especificamente para cada um deles. Mas as pesquisas de engenharia genética envolvendo genes sintéticos que constituem proteínas híbridas de regiões aminoterminais da proteína M do estreptococo têm mostrado resultados promissores. Como nem todos esses sorotipos são reumatogênicos e, acredita-se que haja compartilhamento de imunidade entre fragmentos de diferentes sorotipos, postula-se que uma vacina dodecavalente (fragmentos de doze sorotipos diferentes) seja capaz de conferir proteção contra a FR com eficácia aproximada de 85%^{1, 19, 23}.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A FR ainda é considerada uma patologia freqüente e grave na infância e adolescência, principalmente em países em desenvolvimento. Ainda não se conhece totalmente o mecanismo imunopatológico da doença, mas sabe-se que é uma afecção auto-imune que ocorre em indivíduos geneticamente predispostos, como consequência de uma faringoamigdalite pelo EBGA.

Em nosso meio, essa doença e sua seqüela, a DRC crônica, continuam sendo um desafio para todos os profissionais de saúde, devido aos significativos índices de morbimortalidade, e custos sociais e econômicos.

É importante que haja um avanço dos critérios diagnósticos, uma vez que os critérios de Jones ainda geram dúvidas e erros.

A profilaxia primária, que impede o surgimento da FR, e a profilaxia secundária, que previne as recorrências e lesões cardíacas, devem ser vistas como prioridades no controle da patologia. Para isso, são fundamentais o acompanhamento médico regular e o uso correto das medicações.

As pesquisas têm avançado na elaboração de uma vacina anti-estreptocócica sintética multivalente. Esse fato pode contribuir muito na redução da doença, uma vez que uma vacina efetiva levaria a proteção contra a FR.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tanaka, A.C.S.; Guilherme, L.; Kalil J. Febre reumática. In: Ramires, J.A.F. *Cardiologia em pediatria: temas fundamentais*, editora Roca. São Paulo, 1ª edição, 2000.
2. Grupo de trabalho da febre reumática/ SBP. II Consenso sobre prevenção da febre reumática da SBP. Sociedade brasileira de pediatria.
3. Sztajn bok, F.R., e col. Doenças reumáticas na adolescência. *J. Pediatr.*, Rio de Janeiro. v. 77, supl. 2, 2001. p. S234-S244.
4. Faé, K.C., e col. Doença reumática cardíaca: linfócitos T CD4, principais mediadores das lesões cardíacas. *Rev. Bras. Reumatol*, v 42, n 4, 2002. p. 241-246.
5. Kiss, M.H.B. Febre reumática. In: Marcondes, E. Tomo II: *Pediatria clínica geral*, editora Sarvier. São Paulo, 9ª edição, 2003.
6. Terreri, M.T.R.A., e col. Características clínicas e demográficas de 193 pacientes com febre reumática. *Rev. Bras. Reumatol*. v. 46, n. 6, 2006. p. 385-390.
7. Terreri, M.T., e col. Utilização de recursos e custos de pacientes com febre reumática. *Rev. Bras. Reumatol*, v. 42, n. 4, 2002. p. 211-217.
8. Rachid, A. Novidades e aspectos clínicos controversos da febre reumática. *Rev. Bras. Reumatol*, v. 42, n. 3, 2002. p. 176-181.
9. Borges, F., e col. Características clínicas demográficas em 99 episódios de febre reumática no Acre, Amazônia brasileira. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. v. 84, n.2, 2005. p. 111-114.
10. Rachid, A. Etiopatogenia da febre reumática. *Rev. Bras. Reumatol*, v. 43, n. 4, 2003. p. 232-237.
11. Terreri, M.T.R.A.; Hilário, M.O.E. Aspectos imunogenéticos da febre reumática. *Rev. Bras. Reumatol*, v. 36, n. 6, 1996. p.391-394.

12. Carapetis, J.R., e col. An Australian guideline for rheumatic fever and rheumatic heart disease: an abridged outline. *Medical Journal of Australia*, v. 186, iss. 4, 2007. p. 581-586.
13. Hilário, M.O.E. Febre reumática. In. Pronap, sociedade brasileira de pediatria. São Paulo, ciclo III, n. 1, 1999.
14. Messias-Reason, I.J., e col. Associação do alótipo raro C4A6 do sistema complemento com a doença cardíaca reumática. *Rev. Bras. Reumatol.* v. 44, n. 5, 2004. p. 317-322.
15. Pileggi, G.C.S.; Ferriani, V.P.L. Manifestações articulares atípicas em crianças com febre reumática. *J. pediatr.*, Rio de Janeiro. v. 76, n. 1, 2000. p. 49-54.
16. Pereira, B.A.F.,Febre reumática. In. Projeto diretrizes, sociedade brasileira de pediatria, 2002.
17. Guilhoto L.M.F.F., e col. Coréia de Sydenham: revisão de literatura. *Rev. Bras. Reumatol.*, v. 37, n. 6,1997. p. 267-270.
18. Oliveira, S.K.F. Pandas: uma nova doença? *J. pediatr.*, Rio de Janeiro. v.83, n. 3, 2007. p. 201-208.
19. WHO expert consultation on rheumatic fever and rheumatic heart disease. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. World Health Organization. Geneva, 2004.
20. Ayoub, E.M. Acute rheumatic fever. In. Moss and Adams. Heart disease in infants, children, and adolescents including the fetus and young adult , editora Williams e Wilkins, Baltimore, 5ª edição, 1995.
21. Lanna, C.C.D, e col. Cardite reumática subclínica. *Rev. Bras. Reumatol.* v. 46, n. 5, 2006. p. 356-360.
22. El-Said, G.M., e col. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. In. Garson, A. The science and practice of pediatric cardiology, editora Williams e Wilkins, Baltimore, 1ª edição, 1998.
23. Pereira, B.A.F., e col. Controvérsias no diagnóstico e manejo da febre reumática. *Rev. Bras. Reumatol*, v. 42, n. 4, 2002. p. 236-240.
24. Ejzenberg, B. a conduta frente ao paciente com faringite aguda. *J. pediatr.*, Rio de Janeiro. v. 81, 2005. p. 1-2.
25. Machado, C.S.M., e col. O perfil da antiestreptolisina O no diagnóstico da febre reumática aguda. *J. pediatr.*, Rio de Janeiro. v. 77, n. 2, 2001. p. 105-111.
26. Hilário, M.O.E., e col. Diagnóstico da cardite reumática em crianças e ad olescentes: estudo prospectivo. Departamento da pediatria da Universidade federal de São Paulo.
27. Meira, Z.M.A., e col. Estudo comparativo das avaliações clínica e ecocardiográfica Doppler na evolução das lesões valvares em crianças e adolescentes portadores de febre reumática. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* V. 86, n. 1, 2006. p. 32-37.
28. Sbaffi, F., e col. Doença reumática: orientação básica para o diagnóstico, a profilaxia e o trata mento. In. Nestlé – serviço de informação científica. Temas de pediatria n. 51 Rio de Janeiro, 1993.
29. Weksler, C. Recursos farmacológicos na insuficiência mitral e aórtica. Editorial Laranjeiras, Rio de Janeiro. p. 56-58.
30. Xavier, R.M.A., e col. Prefere – da informação a prevenção. Editorial Laranjeiras, Rio de Janeiro. 2004. p. 61-63.
31. Scheibel, I.M., e col. Avaliação da adesão à profilaxia secundária da febre reumática. *Rev. Bras. Reumatol*, v. 41, n. 4, 2001. p. 220-224.