

Capítulo 21



FEBRE REUMÁTICA

BEATRIZ DE LACERDA SILVA¹

FELIPPE JORGE BRUCE LAGES¹

GABRIELLA LIMA PEREIRA DA SILVA¹

GABRIELLA RODRIGUES PEREIRA BAHIA¹

GIOVANNA FRANÇA SANTORE¹

GIOVANNA JURCUNAS DE OLIVEIRA GAETA¹

GUILHERME DA SILVA BUENO¹

IRIS CARDOSO DE PÁDUA TERRA¹

ISADORA DALLA VALLE CONSTANTINO MIGUEL¹

ISADORA RODRIGUES GONGÔ¹

MARIA EDUARDA RODRIGUES MARTINS CHERMONT DE SÁ¹

MARIANA MACRI MANCINO CAIXETA¹

MARINA POIAVA FERREIRA¹

NATHALI SANTOS ALMEIDA REIS¹

ANA FLÁVIA MALHEIROS TORBEY²

1. Discente - Graduação em Medicina na Universidade Federal Fluminense

2. Docente – Departamento Materno Infantil da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense

Palavras Chave: Febre reumática; Cardite reumática; Faringoamigdalite estreptocócica.

INTRODUÇÃO

A Febre Reumática (FR) é uma doença inflamatória sistêmica que pode acometer articulações, sistema nervoso central (SNC), pele e coração com a Cardite Reumática (CR). Afeta principalmente crianças e adolescentes entre 5 e 15 anos, e pode gerar sequelas cardíacas graves, com consequências por toda a vida, podendo culminar em óbito (SBR, 2011; BVSMS, 2005). É uma complicação não supurativa da faringoamigdalite causada pela bactéria *Streptococcus pyogenes* - Estreptococo Beta-Hemolítico do Grupo A (EBHGA) - decorrente de uma resposta autoimune de reação cruzada em pessoas predispostas geneticamente, ainda não se sabe o que define essa predisposição. O diagnóstico de Febre Reumática Aguda (FRA) é inteiramente clínico (PEREIRA *et al.*, 2017).

Observa-se que a pobreza e a superlotação domiciliar estão associadas a um aumento da prevalência de FRA e da Doença Reumática Cardíaca (DRC). Nesse sentido, os esforços para controle destas patologias são prejudicados pela escassez de dados precisos sobre a carga de doenças e abordagens eficazes para diagnóstico, prevenção e tratamento. A prevenção depende principalmente do reconhecimento e tratamento adequados da faringite estreptocócica e da prevenção de infecções recorrentes com o uso de antibióticos (PEREIRA *et al.*, 2017; CARAPETIS *et al.*, 2016).

Diante disso, este capítulo tem como objetivo evidenciar a epidemiologia, os impactos para a saúde pública, a necessidade de medidas de prevenção eficientes e abordar aspectos fisiopatológicos, diagnósticos e tratamento da FR.

MÉTODO

Foi realizada revisão da literatura em julho de 2023, por meio de buscas nas bases de dados

online PUBMED, SciELO, LILACS e Diretrizes das Sociedades Brasileiras de Reumatologia e de Cardiologia.

Os critérios de inclusão para a busca de materiais foram: artigos publicados entre os anos 2000 e 2023, nos idiomas português, inglês ou espanhol, além de manuais e diretrizes publicados Ministério da Saúde e livros. Os descritores utilizados foram: “Febre Reumática” e “Cardite Reumática”, em inglês “*Rheumatic fever*” e “*Rheumatic carditis*” unidos pelo operador AND e associados a filtros, sendo delimitada a busca apenas de artigos publicados a partir de 2000.

Já como critérios de exclusão, foram definidos artigos duplicados ou que não correspondiam ao tema de interesse, o que pode ser identificado a partir do título e da leitura do resumo da publicação.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia

A FRA é uma doença associada a fatores ambientais e socioeconômicos, como a pobreza e as más condições de vida. Nesse panorama, apesar de ser notória a redução nas últimas décadas da incidência de FRA nos países desenvolvidos, com consequente redução na prevalência da CRC, a FRA mantém-se com um grande problema de saúde pública, especialmente em países em desenvolvimento (FIGUEIREDO *et al.*, 2019).

No Brasil, determinar a incidência de faringoamigdalite estreptocócica causada pela EBHGA é uma tarefa extremamente difícil, dado que não há testes eficientes disponíveis, profissionais treinados e um sistema de informação integrado e eficaz. Contudo, de acordo com dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), estima-se que o país tem, por ano, cerca de 10 milhões de casos de farin-

goamigdalite, que resultam em 30.000 novos casos de FRA, dos quais a metade pode evoluir com acometimento cardíaco. Vale destacar, ainda, que esses dados podem estar subestimados, pois as informações disponíveis são relativas às internações hospitalares e intervenções médicas, o que não corresponde a todos os casos diagnosticados no país (BARBOSA *et al.*, 2009).

A incidência da FR varia de acordo com os países e suas condições socioeconômicas, como observada a baixa incidência nos Estados Unidos, com 0,1 a 0,4 casos/1.000 escolares, enquanto no Brasil atinge até 7 casos para cada 1.000 escolares (FIGUEIREDO *et al.*, 2019). Contudo, fatores ambientais, idade, condições socioeconômicas, qualidade e acesso aos serviços de saúde, fazem com que a incidência da patologia varie dentro do país e em suas diferentes regiões geográficas (BARBOSA *et al.*, 2009).

A OMS enfatiza, desde 1995, que o tratamento de faringoamigdalite causada por EBHGA deve ser feito com Penicilina G Benztatina em até nove dias após o início da doença, como forma de prevenir a FRA e suas possíveis complicações futuramente. Apesar disso, análises do Sistema de Informação Hospitalares (SIH) do Sistema Único de Saúde (SUS) mostram que o tratamento não é bem efetivado no Brasil e, desse modo, o desenvolvimento de FRA e DRC não são evitadas.

Tais informações são confirmadas por dados que revelam o aumento de 1,72 na taxa de mortalidade por FRA entre 1998 e 2016, o que configurou um aumento de 215% com média de 0,12 unidades por ano. Ademais, a elevação na taxa de mortalidade por DRC foi de 2,45, sendo 42,5% com média de 0,15 unidades por ano, considerando o mesmo período (FIGUEIREDO *et al.*, 2019).

Impactos na saúde pública

Seguindo as diretrizes do SUS, a todos é dado o acesso universal e igualitário aos cuidados e serviços de saúde. Nesse contexto, a FR recebe pouca atenção da comunidade médica, refletido na baixa produção científica disponibilizada. Diante da ausência de dados específicos dessa DRC no Brasil, nota-se a dificuldade do acesso a dados mensais ou semanais que tornem possível analisar a sazonalidade da doença e fundamentar dados epidemiológicos (FIGUEIREDO *et al.*, 2019).

A FR e suas consequências, como as lesões cardíacas, podem assumir proporções preocupantes, que geram alto custo ao setor público no seu tratamento, através de sofisticadas cirurgias cardíacas. Assim, o acesso universal ao serviço de saúde e o investimento no tratamento completo da FR se fazem essenciais (FIGUEIREDO *et al.*, 2019).

Dessa forma, a DRC configura-se como uma das principais doenças não transmissíveis em países de baixa e média renda e, apesar de ser um grande problema de saúde pública no Brasil, há escassez de esforços dedicados para a coleta sistemática de dados e para a prevenção e manejo dessa patologia, o que gera uma subestimação dos dados e aumento do número de casos de FRA, especialmente entre crianças e adolescentes, e de DRC (FIGUEIREDO *et al.*, 2019).

Diante de uma comparação entre as taxas de mortalidade da DRC com o câncer de mama e de próstata, que por sua vez apresentam uma intensa campanha de prevenção e tratamento, considerando um período de 18 anos (1998 a 2016), com dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade, a DRC se comporta de maneira semelhante à taxa de mortalidade das demais doenças. Ainda segundo esses estudos, nota-se uma crescente nas taxas de mortalidade por FRA e DRC ao longo do período citado. Esses números, porém, podem não demonstrar a

realidade diante da falta de estratégia de vigilância em saúde direcionado à FRA (FIGUEIREDO *et al.*, 2019).

Após a análise de dados epidemiológicos, nota-se um grande número de mortes em função da FRA e DRC, mesmo essas afecções fazendo parte da lista de mortes evitáveis no Brasil em menores de 5 anos e entre 5 a 75 anos, assegurada por meio das ações efetivas dos serviços de saúde, como a disponibilização do tratamento para a faringoamigdalite (FIGUEIREDO *et al.*, 2019).

O gasto com hospitalização no Brasil por DRC teve um aumento de 264% considerando o período de 1998 a 2016 (FIGUEIREDO *et al.*, 2019). Nesse sentido, para o ano de 2025, a Organização Mundial da Saúde (OMS) tem o objetivo de reduzir a mortalidade por DRC e DNTs (doenças não transmissíveis) em 25%. Para isso, nota-se a importância do entendimento de características contemporâneas e dos dados epidemiológicos locais por meio do mapeamento da doença pela vigilância de Saúde. - 19 (OPAS, 2018).

Alguns fatores contribuem para esses agravos, já que se deve levar em conta a questão socioeconômica de saúde, devido ao fato de que a FRA e a DRC estão associadas à pobreza. Entre esses fatores, estão a falta de treinamento ou conscientização da equipe de saúde, acesso precário a serviços médicos e falta de uso de serviços de saúde devido a fatores diversos. (FIGUEIREDO *et al.*, 2019). Logo, o controle da DRC carece de um sistema de saúde que atenda às necessidades das pessoas vulneráveis por meio de políticas públicas (WYBER *et al.*, 2014).

Fisiopatologia

Introdução/Fixação à orofaringe

O desenvolvimento da FR está associado à infecção de orofaringe pelo EBHGA, principalmente em crianças e adolescentes de 5 a 15

anos. Tal bactéria é altamente patogênica e sua fixação às células da orofaringe ou da pele compreende o passo inicial mais importante da colonização do hospedeiro. Nesse sentido, os mecanismos envolvidos em tal feito visam evitar a remoção pelo muco, fluxo de saliva ou pelos mecanismos de esfoliação epitelial (DE AMICIS *et al.*, 2012). Além disso, fatores ambientais e socioeconômicos contribuem para o aparecimento da doença. Paralelamente, fatores genéticos de suscetibilidade à doença estão diretamente relacionados ao desenvolvimento da FR e de suas sequelas (BARBOSA *et al.*, 2009).

É importante comentar que normalmente a primeira infecção estreptocócica da orofaringe não desencadeia um episódio de FR, o que é corroborado por estudos recentes que demonstraram que as infecções contínuas mantêm a reação do centro germinativo e a afinidade para a maturação dos anticorpos. Dessa forma, imunocomplexos preexistentes captariam mais imunoglobulinas, levando à amplificação da resposta imune, o que favorece ainda mais o reconhecimento de vários autoantígenos e propaga o dano tecidual. Assim, infecções repetidas alimentariam o início da doença. Cabe salientar que, até o momento, não há evidências de que a presença isolada de anticorpos reativos valvulares no soro de pacientes com DRC seja suficiente para produzir a lesão valvar, sugerindo a importância da resposta celular além dos componentes humorais. Além disso, os autoanticorpos são frequentemente encontrados em pacientes após faringite estreptocócica não complicada e em indivíduos saudáveis. A resposta humoral e celular atuam juntas nas doenças autoimunes (PASSOS *et al.*, 2021).

Resposta imune cruzada e lesão valvar

Após a infecção da orofaringe por EBHGA, neutrófilos, macrófagos e células dendríticas fagocitam bactérias e apresentam antígeno às

células T. Tanto as células B quanto as T respondem à infecção por EBHGA, inicialmente pela produção de anticorpos (IgM e IgG) e posteriormente pela ativação de células T (principalmente células CD4+). Em indivíduos suscetíveis, a resposta do hospedeiro contra o EBHGA desencadeará reações autoimunes contra os tecidos do hospedeiro (por exemplo, coração, cérebro, articulações e/ou pele) mediadas por anticorpos específicos de EBHGA e por células T por meio de um processo chamado mimetismo molecular, que consiste no compartilhamento de epítópos de anticorpos ou células T entre o hospedeiro e o microrganismo (CARAPETIS *et al.*, 2016). Acerca disso, os principais epítópos descritos como associados ao mimetismo molecular e relacionados ao dano de DRC são as proteínas M, T e R e a N-acetilglucosamina (GlcNAc), um carboidrato dos EBHGA. Essas moléculas compartilham semelhança estrutural com a miosina, lâmina, vimentina e tropomiosina cardíaca do hospedeiro (PASSOS *et al.*, 2021). Nesse contexto, anticorpos reativos ao tecido cardíaco, por uma reação cruzada com抗ígenos do EBHGA, se fixam à parede do endotélio valvar e aumentam a expressão da molécula de adesão VCAM I, a qual atrai determinadas quimiocinas e favorecem a infiltração celular por neutrófilos, macrófagos e, principalmente, linfócitos T, gerando um ambiente pró-inflamatório que pode tanto evoluir como uma pericardite reversível, quanto causar dano valvar permanente, especialmente na VM, cursando, assim, com destruição tecidual e necrose (PASSOS *et al.*, 2021; BARBOSA *et al.*, 2009).

Mais informações sobre a autoimunidade cruzada

Em relação aos achados anatomo-patológicos da FR, um dos mais significativos e considerados como patognomônicos da doença são

os Nódulos de Aschoff. Estes são caracterizados como agregados de células semelhantes a macrófagos e monócitos que funcionam como apresentadoras de抗ígeno para as células T. Dessa forma, além da reação cruzada inicial, há apresentação continuada de抗ígenos no sítio da lesão, o que amplifica a resposta imune e a ativação de grande número de clones autorreativos de linfócitos T (BARBOSA *et al.*, 2009).

Ainda há muito a se elucidar sobre a fisiopatologia da FR, mas a literatura demonstra pacientes com DRC com células plasmáticas cercadas por linfócitos T CD4+ próximos a fibroblastos, sugerindo interação entre os linfócitos B e T. Ademais, observou-se linfócitos T CD4+ em grande quantidade no tecido cardíaco de pacientes com DRC. Neste contexto, a produção de citocinas influência de forma decisiva a resposta imune nos pacientes com FR, causando quadros de cardite grave e sequela valvar e, provavelmente, para uma resposta predominantemente humorada (Th2), que causaria quadro clínico com coréia e artrite (BARBOSA *et al.*, 2009).

Especificações sobre o dano valvar

Quanto ao entendimento sobre o dano valvar cabe salientar que a VM é acometida em quase todos os casos de DRC, com regurgitação nas fases iniciais e estenose nas fases tardias. A DRC também pode afetar as válvulas aórticas, no entanto, a degeneração calcificada é um resultado geralmente associado à válvula mitral. Durante o transcorrer da doença, a composição celular da válvula mitral muda para células semelhantes a miofibroblastos contráteis produtores de colágeno, levando a alterações fibróticas e a rigidez dos folhetos. A inflamação crônica é dominante na DRC, resultando em perda acelerada da função valvar (PASSOS *et al.*, 2021).

É necessário ressaltar que durante a fase inicial da DR, é possível detectar nos exames eco-

cardiográficos pequenos nódulos verrucosos causados pela presença de trombos nas linhas de fechamento das válvulas cardíacas. Essas lesões não são capazes de produzir destruição dos folhetos e, portanto, a função valvular é relativamente normal. Por outro lado, a cronicidade da inflamação após um ou mais episódios de FR pode levar à disfunção valvar em pacientes geneticamente predispostos não tratados (PAS-SOS *et al.*, 2021).

Diagnóstico Clínico

A FR é uma complicação inflamatória autoimune que ocorre em pacientes geneticamente suscetíveis secundária a um processo infeccioso da orofaringe causado pelo EBHGA, tendo como agente o *Streptococcus pyogenes* (LINS *et al.*, 2021). Caso essa infecção primária não seja previamente reconhecida e tratada, após um período de latência de aproximadamente 2 a 3 semanas pode haver acometimento do tecido conjuntivo, com preferência pelos sistemas cardíaco, vascular, articular e SNC. Deve-se suspeitar de FR em um paciente apresentando história sugerindo faringoamigdalite estreptocócica precedente. Às vezes, é necessária à coleta da história dirigida para identificar a infecção anterior (GOLDENZON *et al.*, 2016).

A faringoamigdalite estreptocócica que precede a FR pode cursar com petéquias palatinas, adenopatia cervical anterior, exsudato orofaríngeo, odinofagia, hipertrofia de amígdala, febre alta e halitose, por exemplo (BARBOSA JÚNIOR *et al.*, 2014). Entretanto, esse quadro clínico pode se assemelhar ao de uma faringite viral, o que dificulta o diagnóstico e consequentemente o tratamento realizado no modo e tempo corretos, podendo resultar na DR em 0,3 a 3% dos casos (GOLDENZON *et al.*, 2016).

O diagnóstico dessa doença é clínico, baseado nos critérios maiores e menores de Jones

(Tabela 21.1), os quais são considerados padrão ouro, uma vez que não existe sinal patognomônico nem exame específico que a comprove (BARBOSA *et al.*, 2009).

A poliartrite das grandes articulações de caráter migratório é o critério maior mais prevalente e a CR é a manifestação mais severa encontrada nos pacientes com FR (GOLDENZON *et al.*, 2016). Além desses critérios, pode-se encontrar sinais e sintomas gerais como palidez, perda de peso, anorexia e dor abdominal intensa, o que pode inclusive levar a um desvio de atenção do médico para o sistema digestivo (SARAIVA, 2014). Esse quadro é observado em até 3 semanas a partir da infecção da orofaringe, o que corresponde ao período de latência da doença (LINS *et al.*, 2021).

Quanto aos Critérios de Jones, são necessários para o diagnóstico dois critérios maiores ou um critério maior e um menor se acompanhado de infecção estreptocócica anterior, conforme evidenciado pela Tabela 21.1. Os critérios diagnósticos foram revisados e publicados pela American Heart Association em 2015 (GOLDENZON *et al.*, 2016).

É considerada exceção às regras do Critério de Jones a presença da coreia isoladamente ou da chamada ecocardite, desenvolvimento de CR subclínica diagnosticada por meio do ecocardiograma, casos nos quais há o diagnóstico sem a necessidade de preencher os demais critérios (GEWITZ *et al.*, 2015).

A artrite, sintoma mais comum na FR, é um processo inflamatório que acomete articulações, principalmente dos joelhos e tornozelos, causando dor intensa, edema, calor e limitação de movimentos. O quadro inflamatório em cada articulação pode ultrapassar uma semana, cessando, em média, em menos de trinta dias. O padrão típico desse tipo de artrite é poliarticular, assimétrico e migratório, isto é, quando os sintomas melhoram em uma articulação, apare-

cem em outra. Vale ressaltar que o uso de anti-inflamatórios não hormonais pode mascarar a evolução da artrite, uma vez que ocorre resposta satisfatória dos sinais e sintomas, podendo abo-

rir a característica migratória ou tornar a artrite monoarticular, o que dificulta o diagnóstico (BARBOSA *et al.*, 2009).

Tabela 21.1 Critérios diagnósticos

| CRITÉRIOS DE JONES MODIFICADOS | CRITÉRIOS DE JONES REVISADOS | |
|---|--|--|
| | População de Baixo Risco | População de Alto Risco |
| CRITÉRIOS MAIORES | | |
| Cardite | Cardite | Cardite |
| Polartrite | Polartrite (somente) | Mono ou Polartrite ou Poliartralgia |
| Coréia | Coréia | Coréia |
| Nódulos Subcutâneos | Nódulos Subcutâneos | Nódulos Subcutâneos |
| Eritema Marginado | Eritema Marginado | Eritema Marginado |
| CRITÉRIOS MENORES | | |
| Febre | Febre | Febre |
| Artralgia | Polartralgia | Monoartralgia |
| Provas de atividade inflamatória elevadas | VHS \geq 60 mm e/ou PCR \geq 3.0 mg/dl | VHS \geq 30 mm e/ou PCR \geq 3.0 mg/dl |
| Aumento de PR no ECG | Aumento de PR no ECG | Aumento de PR no ECG |
| EVIDÊNCIAS DE ESTREPTOCOCCIA RECENTE | | |
| Cultura positiva da orofaringe para estreptococo b-hemolítico do grupo A | | |
| Títulos elevados de ASO ou outro anticorpo estreptocólico, teste rápido para antígenos do estreptococo, escarlatina recente | | |
| O diagnóstico será positivo para febre reumática se houver a presença de dois critérios maiores ou de um critério maior e dois menores, se acompanhados de evidência de infecção estreptocócica anterior | | |

Fonte: Adaptado de GOLDENZON *et al.*, 2016.

A coréia de Sydenham é caracterizada por movimentos involuntários rápidos incoordenados e afeta principalmente indivíduos do sexo feminino durante a infância e adolescência. Tais movimentos acometem a face e a região distal de membros inferiores e superiores, sendo intensificados durante esforço e estresse e desaparecendo durante o sono (CURI *et al.*, 2022). A duração do surto da coréia pode ser de dois a três meses, se estendendo até um ano. Embora possa ser a manifestação única da FR, frequentemente, a coréia de Sydenham pode estar associada à insuficiência cardíaca clínica ou

subclínica e, em raros casos, à artrite (BARBOSA *et al.*, 2009).

Enquanto o eritema marginatum é associado à cardite não necessariamente grave, os nódulos subcutâneos estão relacionados à insuficiência cardíaca grave, embora ambos sejam manifestações clínicas bastante raras (BARBOSA *et al.*, 2009). O eritema marginatum é caracterizado por múltiplas lesões eritematosas com centro claro, bordas nítidas e contornos arredondados ou irregulares, que podem alterar sua forma. São, ainda, indolores, não pruriginosas, e podem se fundir, originando aspecto serpiginoso. Localizam-se principalmente no tron-

co, abdome e face interna de membros superiores e inferiores. A duração é variável, podendo durar minutos ou horas e até mesmo persistir durante meses. Já os nódulos subcutâneos, que são mais palpáveis que visíveis, são múltiplos, arredondados, de tamanhos que variam de 0,5 a 2 centímetros, firmes, móveis, indolores e recobertos por pele normal, sem características flogísticas. Localizam-se sobre proeminências e tendões extensores, sendo que aparecem normalmente de uma a duas semanas após as outras manifestações, regredindo rapidamente com o início do tratamento da questão cardiológica (BARBOSA *et al.*, 2009).

A CR deve ser suspeitada diante de um doente apresentando insuficiência cardíaca ao exame físico e história sugerindo faringoamigdalite estreptocócica precedente. A CR acomete o miocárdio, pericárdio e as valvas cardíacas. O sintoma inicial mais comum é o aparecimento de dispneia aos esforços que vai progredindo gradualmente. Os sintomas de insuficiência cardíaca aparecem com a progressão da doença valvar (KUMAR *et al.*, 2020).

A CR aguda normalmente se apresenta com taquicardia e um sopro cardíaco relacionado à valvulite. A insuficiência valvar é característica da fase aguda e convalescente da FR. A estenose valvar ocorre anos ou décadas após a doença aguda. Achados da ecocardiografia na FR aguda incluem derrame pericárdico, disfunção sistólica ventricular, com redução da fração de ejeção e regurgitação mitral (RM) e/ou regurgitação aórtica (RAo) (KUMAR *et al.*, 2020).

Assim, para tal diagnóstico deve-se atentar à tríade da FR, que consiste em histórico de angina estreptocócica, que pode ou não ser relatada pelo paciente, nas condições de moradia e na suscetibilidade genética (SARAIVA, 2014).

Nesse contexto, são considerados os aspectos socioeconômicos e ambientais aos quais o paciente está exposto pelo fato de se relacionarem a uma maior probabilidade de infecção

pelo estreptococo e consequente desenvolvimento da faringoamigdalite (LINS *et al.*, 2021). Por fim, o bom senso clínico do médico deve sempre estar presente, uma vez que existem diagnósticos diferenciais capazes de satisfazer os critérios de Jones e resultar no diagnóstico incorreto de FR (FIGUEIRA *et al.*, 2020).

Exames Complementares

Os exames laboratoriais que medem a atividade inflamatória ou reagentes da fase aguda são inespecíficos para a FR, porém auxiliam na monitoração da doença e na sua remissão. Enquanto a velocidade de hemossedimentação (VHS) se eleva nas primeiras semanas da doença, a proteína C reativa (PCR) está aumentada no início da fase aguda, apresentando redução no final da segunda ou terceira semana. Embora a PCR seja mais fidedigna que a VHS, ambas constituem critérios menores de Jones (PEREIRA *et al.*, 2017). Além desses exames, valores elevados da alfa-1- glicoproteína ácida e da alfa-2-globulina na fase aguda da doença, apesar de inespecíficos, são importantes para monitorar a FR (PEREIRA *et al.*, 2017).

Os exames sorológicos mais comumente utilizados são a antiestreptolisina O (ASLO) e a anti-desoxiribonuclease B (anti-DNase), que podem indicar a infecção prévia pelo EBHGA (PEREIRA *et al.*, 2017). Embora cerca de 20% dos pacientes diagnosticados com FR não cursam com aumento de ASLO, a elevação sérica se inicia em torno do sétimo dia após a infecção, atingindo o pico entre a quarta e a sexta semana, podendo, inclusive, manter-se elevada por meses após a infecção (BARBOSA *et al.*, 2009). Já a anti-DNase pode persistir em níveis aumentados no soro dos indivíduos com FR por mais tempo, sendo mais encontrada naqueles que apresentaram coreia de Sydenham após a infecção estreptocócica (PEREIRA *et al.*, 2017).

A realização de exames de imagem é recomendada para identificar CR assintomática ou alterações valvares subclínicas nos pacientes com suspeita de FR ou naqueles diagnosticados com FR, cujo exame cardiovascular não apresente alterações, como ausculta normal, ou que não haja qualquer queixa cardiorrespiratória (LANNA *et al.*, 2006). O eletrocardiograma deve ser solicitado em todos os indivíduos com suspeita de FR, sendo que a atividade elétrica normalmente não deve excluir o diagnóstico de CR (BARBOSA *et al.*, 2009). O prolongamento do intervalo PR é considerado critério menor, quando apresenta valores acima de 0,18 segundo em crianças e acima de 0,20 segundo em adolescentes e adultos, caracterizando bloqueio atrioventricular de primeiro grau (PEREIRA *et al.*, 2017). Tal aumento do intervalo PR pode ser encontrado em pacientes com FR, mesmo na ausência de cardite, e pode ser observado ainda em crianças sem a doença (BARBOSA *et al.*, 2009).

Além disso, há outras alterações inespecíficas e geralmente transitórias presentes no eletrocardiograma, como taquicardia sinusal, baixa voltagem do complexo QRS e da onda T no plano frontal, distúrbios de condução e alterações de ST-T (GOLDENZON *et al.*, 2016). A realização de exame radiológico de tórax é recomendada para investigar a presença de aumento da área cardíaca, que sugere comprometimento cardíaco, bem como sinais de congestão pulmonar, que indica insuficiência cardíaca (BARBOSA *et al.*, 2009). O ecocardiograma com doppler pode revelar persistência ou agravamento das lesões valvares, sendo que, na fase aguda da doença, a RM é a lesão mais frequente, seguida da RAo (LANNA *et al.*, 2006).

Cardiopatia reumática

A cardiopatia reumática pode gerar um quadro de inflamação do endocárdio, miocárdio e pericárdio (pancardite). Com isso há espessamento e deformidade das valvas cardíacas, bem como o aparecimento de pequenos granulomas perivasculares no miocárdio (corpúsculos de Aschoff), substituídos por tecido fibroso. É a segunda manifestação mais comum da FR, a única que pode levar à sequela e ao óbito (HERDY, 2022; RIEDEL *et al.*, 2022). A clínica e o prognóstico estão atribuídos às lesões nas valvas cardíacas.

A valva mitral (VM) é a mais afetada, seguida da valva aórtica (VAo). Durante a fase aguda, elas ficam friáveis e inflamadas e, na fase crônica, desenvolvem deformação, calcificação. Desse modo, seus funcionamentos são comprometidos, surgindo regurgitações e estenoses. Tal conjuntura se evidencia pela manifestação de sopros cardíacos, presentes de 95 a 100% dos casos (HERDY, 2022).

O dano valvar que ocorre durante um episódio de FRA persiste e é acentuado por episódios recorrentes de FRA resultando em CRC, responsável pela significativa morbidade e mortalidade relacionada à doença. A RM é a lesão de maior ocorrência, seguida por doença mista das VM e VAo. Ademais, pode ser observada estenose mitral (EM), mais tarde, isoladamente em uma ínfima parte dos casos de CR. A RM leva a sobrecarga compensatória atrial esquerda (AE) e ventricular esquerda (VE), na tentativa de manutenção do débito cardíaco. A insuficiência mitral (IM) evolui com o tempo, devido ao aumento progressivo do VE, corroborando o agravamento da RM inicial (ARVIND & RAMAKRISHNAN, 2020).

Os sintomas da EM geralmente se desenvolvem da terceira à quinta década de vida, muito depois do primeiro episódio de FRA. Contudo, nos países em desenvolvimento, é possível constatá-los em jovens na segunda década de vida, o que se denomina como “EM juvenil”. Os sintomas iniciais são decorrentes da diminuição do débito cardíaco e da congestão

venosa pulmonar, provocando fadiga fácil e limitação ao exercício. À medida que ela progride, além da dilatação do AE, ocorre hipertensão venosa pulmonar, resultando em dispneia de esforço, dispneia paroxística noturna e ortopneia. Com a obstrução grave do fluxo de saída do AE, ocorre hipertensão da artéria pulmonar e sinais de insuficiência cardíaca direita se desenvolvem (ARVIND & RAMAKRISHNAN, 2020).

A RAo gera sinais de circulação hiperdinâmica, como pulso acelerado, e outros sinais periféricos, secundários ao escoamento diastólico na aorta central, podendo também ser verificada taquicardia em repouso. Já a estenose aórtica (EAo), é raramente observada em crianças e adolescentes, pois leva de 20 a 40 anos após a FRA para se desenvolver (ARVIND & RAMAKRISHNAN, 2020). Quando está presente, a redução progressiva da área valvar induz hipertrfia ventricular esquerda (HVE), como forma de adaptação, inicialmente com manutenção da função sistólica, permitindo que o paciente permaneça assintomático. Com a persistência da EAo, os mecanismos adaptativos do miocárdio passam a ser insuficientes para manter sua função adequada. Assim, ao longo do tempo, é observada progressiva disfunção ventricular, primariamente diastólica e, posteriormente, sistólica. Os sintomas podem ser expressos após a mudança da fase adaptada para a desadaptada da doença, não necessariamente representada pela disfunção ventricular sistólica. O quadro clínico se caracteriza por dispneia, angina e síncope induzida pelo esforço (JATENE *et al.*, 2022).

Prevenção da febre reumática

A FR é passível de prevenção, se devidamente observada pelos pacientes, parentes e tratada de forma eficaz. Além disso, existem algumas vacinas em estudo contra *Streptococcus*

pyogenes, a maioria em fase pré-clínica. Os antígenos na composição da vacina, tem como base a proteína M do *estreptococo*, a porção N e C-terminal e outros antígenos conservados da bactéria. Essa vacina derivada da proteína M, contém 26 sorotipos específicos do agente etiológico, sendo eles os mais prevalentes causadores da doença. Contudo os estudos ainda seguem em andamento, o que há de concreto é que, ao longo dos anos, notou-se uma diminuição dos casos de FR em todo o mundo, devido às ações profiláticas primárias e secundárias usadas na erradicação e controle da infecção estreptocócica. Isso se deve, principalmente, pela utilização da Penicilina benzatina nesta profilaxia, adotada pela OMS em 1954 (BARBOSA *et al.*, 2009).

Prevenção primária

A profilaxia primária visa impedir o primeiro surto de FR, por meio do tratamento da faringoamigdalite, erradicação e redução do contato com o *estreptococo*. O tratamento da faringoamigdalite estreptocócica é simples e altamente eficaz, sendo mediado pela utilização do antibiótico bactericida durante 10 dias. O ideal é que essa medida seja administrada de 24h a 9 dias após o início da infecção para erradicar o agente etiológico e evitar a transmissão da cepa para outras crianças. O antibiótico utilizado é a penicilina benzatina D em dose única e intramuscular, algumas vantagens são: baixa incidência de efeitos colaterais, baixo espectro e baixo custo, configurando uma boa aderência ao tratamento. Ademais, não foi encontrada resistência desse agente por esse antimicrobiano até o presente momento (BARBOSA *et al.*, 2009).

Ainda, existem opções orais, como Penicilina V, Amoxicilina e Ampicilina, no período de 10 dias, variando a posologia de acordo com o peso do paciente. Vale ressaltar que essas op-

ções não possuem superioridade sobre a Penicilina benzatina. Além disso, o intervalo das doses e o tempo de uso deve ser respeitado, caso contrário, o tratamento será ineficiente. Já no

caso de uma alergia à Penicilina, é recomendada a substituição por Eritromicina, Clindamicina e Azitromicina, sendo a primeira, a escolha principal (BARBOSA *et al.*, 2009).

Tabela 21.2 Profilaxia primária da febre reumática

| MEDICAMENTO/OPÇÃO | ESQUEMA | DURAÇÃO |
|---|-------------------------------------|----------------------------|
| Penicilina G Benzatina | Peso < 20kg 600.000UI IM | Peso ≥ 20kg 1.200.000UI IM |
| Penicilina V | 25-50.000U/kg/dia VO 8/8h ou 12/12h | Adulto: 500.000U 8/8h |
| Amoxicilina | 30-50 mg/kg/dia VO 8/8h ou 12/12h | Adulto: 500 mg 8/8h |
| Ampicilina | 100 mg/kg/dia VO 8/8h | 10 dias |
| Em caso de alergia à penicilina: | | |
| Esterato de Eritromicina | 40 mg/kg/dia VO 8/8h ou 12/12h | Dose máxima: 1g/dia |
| Clindamicina | 15-25 mg/kg/dia de 8/8h | Dose máxima: 1800 mg/dia |
| Azitromicina | 20 mg/kg/dia VO 1x/dia (80) | Dose máxima: 500 mg/dia |
| 3 dias | | |

Fonte: Adaptado de BARBOSA *et al.*, 2009.

O tratamento da faringoamigdalite estreptocócica constitui, então, a profilaxia primária da FR. A não administração adequada dessa medida pode levar ao desenvolvimento da FR e sua sequela mais temida, a CR (BARBOSA *et al.*, 2009).

Prevenção secundária

A profilaxia secundária tem o objetivo de prosseguir com o antibiótico específico para o portador da FR e impedir a colonização das vias aéreas superiores pelo agente etiológico e evitar um novo surto da doença, que pode desenvolver características mais graves, com piora do quadro de CR inicial. Após o diagnóstico da FR, a profilaxia secundária deve ser imediatamente aplicada para evitar recorrências da doença, assim como a cardiopatia residual, com o objetivo de prevenir mortes e complicações relacionadas a valvopatias severas. Nessa fase, a dose recomendada de penicilina benzatina é de 1.200.000U por via intramuscular profunda (região glútea) nos pacientes acima de 20kg e 600.000U naqueles abaixo de 20kg, com intervalo a cada 21 dias (BARBOSA *et al.*, 2009).

A duração dessa profilaxia vai de acordo com o desenvolvimento da doença no paciente, ou seja, aqueles que apresentaram FR sem cardite prévia devem fazer o uso do antibiótico até os 21 anos ou 5 anos após o último surto. Já para os que apresentaram insuficiência mitral leve residual ou resolução da lesão valvar, o antibiótico deve ser administrado até os 25 anos ou 10 anos após o último surto. Por fim, os casos mais extremos como lesão valvar residual severa e após cirurgia valvar, a administração do medicamento é, respectivamente, até os 40 anos e por toda vida (BARBOSA *et al.*, 2009).

Tratamento da Febre Reumática Tratamento da FRA

O tratamento da FRA visa controlar o processo inflamatório, reduzindo as repercuções clínicas sobre o coração, articulações e SNC. Além de erradicar o EBHGA da orofaringe e possibilitar o alívio dos principais sintomas. A necessidade de hospitalização depende da gravidade da apresentação clínica e é indicada em casos de cardite moderada ou grave, artrite incapacitante e coreia grave, o tempo de hospita-

lização dependerá do avanço sintomático de cada paciente (BARBOSA *et al.*, 2009).

O repouso absoluto, não é recomendado para a maior parte dos casos, devem ficar de repouso relativo por 2 semanas. Além disso, casos de cardite moderada ou grave, a recomendação é de repouso relativo por 4 semanas. Ademais, o retorno às atividades rotineiras deve ocorrer de maneira gradual, a depender da evolução sintomática ou redução acentuada de marcadores, como VHS e PCR. Antitérmicos como o paracetamol e a dipirona são indicados para o controle da temperatura, enquanto o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINES) não é recomendado até a confirmação do diagnóstico de FR (BARBOSA *et al.*, 2009).

Tratamento da Artrite

Confirmada a FR, o tratamento da artrite com AINES apresenta resultados satisfatórios, melhora acentuada da dor entre 24 e 48h, o AAS é a primeira opção. Em adultos, a dose recomendada é de 6-8 g/dia, já em crianças, inicialmente, utiliza-se de 80-100 mg/kg/dia, divididas em 4 tomadas. Após duas semanas de tratamento, quando há melhora dos sinais e sintomas, a dose pode ser reduzida para 60 mg/kg/dia, devendo ser mantida por cerca de 4 semanas. O naproxeno é uma boa alternativa ao AAS e, vale ressaltar, que artrites reativas pós-estreptocócicas podem não apresentar boa resposta clínica ao tratamento com AAS e naproxeno, sendo indicado uso da indometacina (BARBOSA *et al.*, 2009).

Na ocorrência de quadros articulares agudos sem diagnóstico definido, analgésicos são utilizados como primeira opção, assim como a codeína, objetivando uma melhor compreensão do quadro articular, permitindo um diagnóstico e tratamento mais adequados. Por fim, corticoides, normalmente, não são prescritos em quadros de artrite isolada e, quando há indicação

para utilização destes, como em casos de cardite associada, não é necessário que se use o AINE concomitantemente (BARBOSA *et al.*, 2009).

Tratamento da Coréia

A coréia é uma manifestação tardia da FR, de evolução benigna e autolimitada, na maior parte dos casos. O tratamento consiste em repouso e permanência em ambiente calmo, em quadros moderados e leves, benzodiazepínicos e fenobarbital também podem ser utilizados. O tratamento específico, está indicado para casos mais graves, quando os movimentos incoordenados estiverem interferindo nas atividades cotidianas do indivíduo. Nesses casos, os fármacos mais utilizados são: haloperidol, ácido valproíco e carbamazepina. Alguns trabalhos apresentam a eficácia do uso de corticosteroides no tratamento sintomático da coréia (PEIXOTO *et al.*, 2011).

Tratamento da cardite

Para o controle do processo inflamatório indica-se o uso de corticoides nos casos de cardite moderada e grave. O esquema preconizado é com prednisona, 1 a 2 mg/kg/dia, via oral, a dose máxima é de 80 mg/dia (a via endovenosa pode ser utilizada). Em quadros de cardite leve, é possível tanto o uso de AINES S quanto a utilização de corticosteroides em doses e duração menores. O tempo total de tratamento é de 4 a 8 semanas na cardite leve e de 12 semanas em casos de cardite moderada a grave, sendo que a dose plena deve ocorrer nas primeiras semanas, seguida por redução de dose a cada semana. A pulsoterapia com metilprednisolona por via venosa em ciclos semanais intercalados, é indicada em casos de cardite muito grave, refratária ao tratamento inicial com corticoide oral e naqueles pacientes que necessitam de cirurgia cardíaca em caráter emergencial, ou em indivíduos

que não possam receber corticoide por via oral (BARBOSA *et al.*, 2009).

Para o tratamento da insuficiência cardíaca são utilizados diuréticos, como a furosemida e a espironolactona, e restrição hídrica, além de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA). Ademais, quando a cardite é refratária ao tratamento clínico padrão e há lesão valvar grave, o tratamento cirúrgico na fase aguda pode ser exigido (BARBOSA *et al.*, 2009).

CONCLUSÃO

Esta revisão evidenciou que a FR é uma doença que exige a atenção da comunidade mé-

dica, por suas complicações e seu potencial de ocasionar a morte. Nesse sentido, ela está associada a consideráveis custos públicos em saúde que, com a profilaxia, diagnóstico e tratamento adequados, podem ser evitados.

Portanto, tanto a FR quanto a faringoamigdalite estreptocócica devem ser foco de políticas públicas de saúde. Além disso, são necessárias produções científicas que orientem essas medidas e direcionem os esforços, a fim de reduzir a incidência de FR na população brasileira e prevenir a progressão para DRC, assim como as demais sequelas associadas a essa enfermidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARVIND, B. & RAMAKRISHNAN, S. Rheumatic fever and rheumatic heart disease in children. *The Indian Journal of Pediatrics*, v. 87, p. 305-311, 2020. doi: 10.1007/s12098-019-03128-7.

BARBOSA JÚNIOR, A.R. *et al.* Diagnóstico da faringoamigdalite estreptocócica em crianças e adolescentes: limitações do quadro clínico. *Revista Paulista de Pediatria*, v. 32, n. 4, p. 285, 2014. <https://doi.org/10.1590/S0103-05822014000400002>.

BARBOSA, P.J.B. *et al.* Diretrizes Brasileiras para diagnóstico, tratamento e prevenção da febre reumática. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 93, n. Suppl 4, p. 127, 2009.

BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE MINISTÉRIO DA SAÚDE - BVSMS. Febre Reumática. 2005. Disponível em: <<https://bvsms.saude.gov.br/febre-reumatica/>>. Acesso em 27 de julho de 2023.

CARAPETIS, J. *et al.* Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 2, p. 15084, 2016. doi: 10.1038/nrdp.2015.84.

CURI, M.C.L. *et al.* O Diagnóstico de Febre Reumática pela apresentação clínica de Coreia de Sydenham. Relato de caso. *Residência Pediátrica*, v. 12, n. 1, p. 1, 2022. doi: 10.25060/residpediatr-2022.v12n1-282.

DE AMICIS, K.M. *et al.* Febre reumática – patogênese e vacina / Rheumatic fever – pathogenesis and vaccine. *Revista de Medicina (São Paulo)*, v. 91, n. 4, p. 253, 2012. <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v91i4p253-260>.

FIGUEIRA, C.B. *et al.* Perfil Epidemiológico e Óbitos em Pacientes Internados com Doença Reumática Crônica do Coração entre 2011 a 2018 no Estado de Tocantins. *Revista de Patologia do Tocantins*, v. 7, n. 2, p. 45, 2020. <https://doi.org/10.20873/uft.2446-6492.2020v7n2p45>.

FIGUEIREDO, E.T. *et al.* Febre reumática: uma doença sem cor. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 113, p. 345, 2019. <https://doi.org/10.5935/abc.20190141>.

GEWITZ, M.H. *et al.* Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, v. 131, n. 20, p. 1806, 2015. doi: 10.1161/CIR.000000000000205.

GOLDENZON, A.V. *et al.* Febre reumática: revisão e discussão dos novos critérios diagnósticos. *Revista de Pediatria SOPERJ*, v. 16, n. 3, p. 30, 2016.

HERDY, G.V.H. *Cardiologia Pediátrica: Prática Clínica*. Thieme Brazil, 2022.

JATENE, I.B. *et al.* Tratado de cardiologia SOCESP. (5ª edição). Editora Manole, 2022.

KUMAR, R.K. *et al.* Contemporary diagnosis and management of rheumatic heart disease: implications for closing the gap: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, v. 142, n. 20, p. e337, 2020. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000921>.

LANNA, C.C.D. *et al.* Cardite reumática subclínica. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 46, n. 5, p. 356, 2006. <https://doi.org/10.1590/S0482-50042006000500010>.

LINS, A.M.V. *et al.* Prevenção de febre reumática: perspectivas atuais e futuras Prevention of rheumatic fever: current and future trends. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, n. 6, p. 64060, 2021. <https://doi.org/10.34117/bjdv7n6-675>.

OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde. Assembleia Mundial da Saúde termina com aprovação de resoluções sobre diversos temas. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/noticias/28-5-2018-assembleia-mundial-da-saude-termina-com-aprovacao-resolucoes-sobre-diversos>>. Acesso em 28 junho de 2023.

PASSOS, L.S.A. *et al.* Rheumatic heart valve disease pathophysiology and underlying mechanisms. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, v. 7, p. 612716, 2021. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.612716>.

PEIXOTO, A. *et al.* Febre reumática: revisão sistemática. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, v. 9, n. 3, p. 234, 2011.

PEREIRA, B.Á.F. *et al.* Febre reumática: atualização dos critérios de Jones à luz da revisão da American Heart Association-2015. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 57, n. 4, p. 364, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2017.03.001>.

RIEDEL, S. *et al.* Microbiologia Médica de Jawetz, Melnick & Adelberg. (28^a edição). Artmed, 2022.

SARAIVA, L.R. Aspectos atuais da doença reumática. Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica, v. 12, n. 1, p. 76, 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA - SBR. Febre Reumática. 2011. Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/orientacoes-ao-paciente/febre-reumatica/>. Acesso em 27 jul. 2023.

WYBER, R. *et al.* The case for global investment in rheumatic heart-disease control. Bulletin of the World Health Organization, v. 92, n. 10, p. 768, 2014. doi: 10.2471/BLT.13.134486.