

LABORATÓRIO DE ANÁLISES CLÍNICAS
ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE JOAQUIM VENÂNCIO
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

Matheus Fernandes Medeiros

ASPECTOS GERAIS DA FEBRE REUMÁTICA

Rio de Janeiro

2013

Matheus Fernandes Medeiros

ASPECTOS GERAIS DA FEBRE REUMÁTICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio como requisito parcial para aprovação no curso técnico de nível médio em saúde com habilitação em Análises Clínicas.

Orientador: Fernanda Nunes Santos

Co-orientador: Flávia Coelho Ribeiro

Rio de Janeiro

2013

Matheus Fernandes Medeiros

ASPECTOS GERAIS DA FEBRE REUMÁTICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio como requisito parcial para aprovação no curso técnico de nível médio em saúde com habilitação em Análises Clínicas.

Aprovado em: ___/___/_____

BANCA EXAMINADORA

(Fernanda Nunes Santos – IPEC/FIOCRUZ)

(Flávia Coelho Ribeiro – EPSJV/FIOCRUZ)

(Joseli Maria da Rocha Nogueira – ENSP/FIOCRUZ)

Dedico este trabalho
aos meus pais, Cícero e Adriana;
à minha irmã, Vanessa.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus em primeiro lugar por me dar vida, força, disposição e orientação para elaboração deste trabalho. Sou muito grato também aos meus pais, Adriana e Cícero, que tiveram sabedoria em me ensinar, mostrando-me que o conhecimento é uma das melhores coisas que alguém pode obter. Agradeço-lhes pelo apoio. À minha irmã, Vanessa, também, pela motivação proporcionada e por seu companheirismo.

Meus agradecimentos também vão para a minha orientadora, Fernanda, e minha co-orientadora, Flávia, pois me apoiaram bastante, ajudaram-me com muitas ideias para a elaboração da monografia e sempre estiveram disponíveis para esclarecer as ideias. Agradeço por serem, além de grandes profissionais, pessoas maravilhosas. Aproveito para dar meu muito obrigado a minha professora de bacteriologia, Joseli, que fez parte da minha banca e também sempre esteve disposta a ajudar.

Agradeço ao pessoal do laboratório de Imunoparasitologia do Instituto Oswaldo Cruz, mais especificamente a pesquisadora Léa e a aluna de mestrado, Michele. Foram ótimas companhias, aparecendo em minha vida nos meses finais da elaboração desta monografia

Agradeço aos meus colegas de turma, aos professores e aos demais profissionais da Escola Politécnica, instituição pela qual estou desenvolvendo esse trabalho, pelo apoio e pela companhia.

Agradeço ao pessoal da Igreja Assembleia de Deus do campo de Vila Tiradentes, pois além de me ajudarem na vida espiritual, incentivam-me bastante a continuar crescendo nos meus estudos.

Muitíssimo obrigado a todos vocês!

RESUMO

A febre reumática é uma complicação tardia, inflamatória, não supurativa. Ocorre secundariamente à infecção das vias aéreas superiores (faringoamigdalite) pelo *Streptococcus pyogenes*, surgindo como consequência de resposta imune a esta infecção em populações geneticamente predispostas. Ela afeta principalmente crianças e adultos jovens; isto porque a faringoamigdalite estreptocócica acomete principalmente indivíduos de 5 a 15 anos. Apresentam-se várias manifestações, sendo a cardite a mais grave, pois esta pode levar a óbito ou deixar sequelas. Ainda que seja apontada como uma doença de fácil prevenção, a febre reumática ocasiona muitos problemas, com grande incidência, prevalência e morbimortalidade. Além disso, portadores podem apresentar problemas psicológicos decorrentes dos efeitos dela. Vê-se também que as más condições sanitárias têm grande influência para o desenvolvimento da doença e tanto a população quanto profissionais de saúde lidam com a falta de informação. Muitas pesquisas buscam a produção de uma vacina eficaz, pois ela contribuiria significativamente para a erradicação da febre reumática.

Palavras-chave: febre reumática, aspectos gerais, cardite reumática

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Ilustração 1	Incidência de febre reumática aguda no mundo, por 100.000 pessoas, entre 1970 – 1990	17
Ilustração 2	Incidência de febre reumática aguda no mundo, por 100.000 pessoas, em 1991	17
Ilustração 3	Prevalência de doença reumática crônica do coração no mundo, por 1.000 pessoas, entre 1970-1990	18
Ilustração 4	Prevalência de doença reumática crônica do coração no mundo, por 1.000 pessoas, em 1991	18
Ilustração 5	Prevalência de cardiopatia reumática em crianças de 5 a 14 anos de idade (por 1.000)	19
Ilustração 6	<i>Streptococcus pyogenes</i>	21
Ilustração 7	Representação da estrutura da proteína M	23
Ilustração 8	Imagens de eritema marginado e nódulo subcutâneo	26
Ilustração 9	Desenvolvimento da resposta imunológica no tecido cardíaco	29
Ilustração 10	Pericárdio afetado por atividade reumática	31
Ilustração 11	Imagem de estenose mitral	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Relação dos principais fatores de virulência do <i>Streptococcus pyogenes</i> e seus respectivos efeitos	24
Tabela 2	Critérios de Jones (quarta revisão) – 1992	34

LISTA DE SIGLAS

IFN	Interferon
Ig	Imunoglobulina
IL	Interleucina
g	Gramma
HLA	Antígeno leucocitário humano
kg	Quilograma
mg	Miligramma
PREFERE	Programa de Prevenção à Febre Reumática
TGF	Fator de crescimento transformante
TNF	Fator de necrose tumoral
UI	Unidade Internacional
VCAM	Molécula de adesão celular vascular

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
1.1. OBJETIVOS	13
1.1.1. Objetivos gerais	13
1.1.2. Objetivos específicos	13
1.2. JUSTIFICATIVA	13
1.3. METODOLOGIA	14
2. ASPECTOS HISTÓRICOS E TENDÊNCIAS ATUAIS	14
2.1. HISTÓRICO	14
2.2. EPIDEMIOLOGIA	16
3. MECANISMO DE DESENVOLVIMENTO DA FEBRE REUMÁTICA	20
3.1. O ESTREPTOCOCO	20
3.2. SINTOMATOLOGIA CLÍNICA	24
3.3. ASPECTOS IMUNOLÓGICOS	26
3.4. ASPECTOS IMUNOLÓGICOS	30
4. DETECÇÃO E TRATAMENTO DA DOENÇA	33
4.1. DIAGNÓSTICO	33
4.2. TRATAMENTO	37
5. PREVENÇÃO E CONTROLE	40
6. ASPECTOS SOCIAIS	40
7. CONCLUSÃO	42
REFERÊNCIAS	43

1 INTRODUÇÃO

A febre reumática é uma complicação tardia, inflamatória, não supurativa, proveniente de infecção das vias aéreas superiores pelo *Streptococcus pyogenes*. Ocorre devido à resposta imune a esta infecção em populações geneticamente predispostas. Está relacionada frequentemente à pobreza e às más condições de vida, tendo maior presença nos países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento (PEIXOTO et al., 2011). No mundo, estima-se que ocorram a cada ano 500.000 novos casos de febre reumática; que a prevalência seja de mais de 15 milhões de casos de cardite reumática e que aproximadamente 233.000 pessoas, todos os anos, venham a óbito em consequência desta doença (PEIXOTO et al., 2011). Além disso, calcula-se que 21.000 casos desta doença ocorrem anualmente na América Latina e que no Brasil a prevalência seja de aproximadamente 3% entre crianças e adolescentes, sendo responsável por 40% das cirurgias cardíacas no país (PEIXOTO et al., 2011). A doença afeta principalmente crianças e adultos jovens; isso porque a faringoamigdalite estreptocócica acomete principalmente indivíduos de 5 a 15 anos (BERTOLETTI, 2004).

O *Streptococcus pyogenes* é uma bactéria anaeróbia tolerante ao oxigênio, Gram-positiva e considerada beta hemolítica devido à presença de hemólise total observada na cultura de ágar-sangue (NOGUEIRA & MIGUEL, 2009). Foi classificado por Lancefield, na década de 1930, como estreptococo pertencente ao grupo A devido a uma estrutura polissacarídica presente em sua parede celular. Forma cadeias relativamente longas em caldo nutriente contendo glicose e apresenta proteínas responsáveis por sua virulência, além de ser envolto por uma cápsula de ácido hialurônico (TRABULSI & ALTERTHUM, 2005; SHEIBEL, 2001). A febre reumática aparece secundariamente, pelo desenvolvimento de resposta imune contra este agente e que também ataca o hospedeiro, tornando-se uma resposta autoimune por causa de mimetismo molecular (GUILHERME; FAÉ; KALIL, 2005; SPINA, 2008).

A sintomatologia é marcada pela manifestação de poliartrite migratória, cardite, Coreia de Sydenham, eritema marginado, nódulos subcutâneos, artralgia e febre (PEIXOTO et al., 2011). A consequência mais grave da febre reumática é a cardite. Esta inflamação surge por consequência da resposta imune produzida contra o estreptococo e que atinge os tecidos cardíacos de maneira exacerbada. O tecido valvar é o mais prejudicado, sendo que recidivas

de infecção pela bactéria vão danificando as valvas cardíacas, o que pode levar à insuficiência do funcionamento do coração (DEMARCHI & CASTELLI, 2005).

O diagnóstico da febre reumática é baseado nos critérios de Jones modificados em 1992, porém a última revisão dos critérios foi feita pela Associação Americana de Cardiologia em 2002, que reafirmou a validade dos critérios anteriores. Estes critérios são divididos em maiores e menores, separando os fatores mais determinantes para a doença, tanto clínicos como laboratoriais. Os exames laboratoriais não fornecem informações suficientes para diagnóstico definitivo. Sabe-se, porém, que os critérios não são totalmente suficientes, principalmente nos casos em que há grande variabilidade de sintomas e naqueles cujas manifestações não se encaixem com os critérios, o que pode ocasionar erros ou atrasos no diagnóstico. Os critérios de Jones também perdem muito da sua aplicabilidade pelo fato de muitos pacientes só procurarem pelo auxílio médico na fase crônica da doença (PEIXOTO et al., 2011; TERRERI & HILÁRIO, 2005).

O tratamento é dividido em profilaxia primária, secundária e terciária. A primária ocorre pela administração de antibióticos após a detecção do estreptococo, e tem o objetivo de erradicá-lo para que o paciente não venha desenvolver a doença; a secundária consiste no acompanhamento médico e utilização de antibióticos pós-diagnóstico de febre reumática, de modo a evitar recidivas da doença que em longo prazo podem ocasionar danos no tecido cardíaco; a profilaxia terciária é a cirurgia no tecido cardíaco afetado, devido aos danos causados pelas recidivas de febre reumática (BERTOLETTI, 2004).

A prevenção e controle da febre reumática estão associados ao acesso à antibioticoterapia profilática e à melhoria nas condições socioeconômicas. O uso de antibióticos, que corresponde à profilaxia primária, tem como objetivo erradicar o estreptococo causador da inflamação nas vias aéreas superiores. Já a melhoria das condições socioeconômicas tem como objetivo reduzir a exposição ao agente infeccioso (BARBOSA et al., 2009). A informação em saúde também se faz necessária, visto que a incidência de febre reumática é uma consequência da falta de procura por atendimento médico ou da adesão incorreta dos pacientes ao tratamento e pela falta de informação de profissionais de saúde (BERTOLETTI, 2004). Deve-se atentar também para os grupos de risco, ou seja, pessoas que mais estão expostas ao agente etiológico, nos quais se incluem crianças e adolescentes, pais de crianças jovens, professores, médicos, enfermeiras, outros profissionais que tenham

contato com crianças, recrutas militares e outros que passam boa parte do tempo em ambientes cheios e fechados (TARASOUTCHI & SPINA, 2005).

Embora seja uma doença de fácil prevenção, muitos adquirem a febre reumática devido ao não tratamento da infecção por *Streptococcus pyogenes*, verificando-se também dificuldade de adesão à profilaxia secundária (SCHEIBEL, 2001). Isto se deve à falta de informação da população e até mesmo de profissionais de saúde (LIMA; BARROS; SANTOS, 2005). O que se vê também é a escassez de informações sobre a epidemiologia da doença nas diferentes regiões brasileiras (COSTA; DOMICIANO; PEREIRA, 2009).

A doença também traz consigo fatores de ordem socioeconômica e psicossocial. A incapacidade dos portadores de realizar algumas atividades físicas pode trazer, como consequência, problemas psicológicos. Devido ao acompanhamento médico, alguns podem apresentar dificuldades na escola, e isto também afeta a família, pois os responsáveis precisam acompanhar os filhos no tratamento, o que ocasiona falta ao trabalho (LIMA; BARROS; SANTOS, 2005).

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivos gerais

Abordagem dos principais aspectos da doença através de levantamento bibliográfico sobre o tema proposto.

1.1.2 Objetivos específicos

Revisão de temas específicos como: histórico, epidemiologia, etiologia, aspectos clínicos, imunológicos e anatomopatológicos, diagnóstico, tratamento, prevenção, controle e aspectos sociais e econômicos relacionados à presença da doença.

1.2 JUSTIFICATIVA

A febre reumática, mesmo sendo uma doença de fácil prevenção, ainda ocasiona muitos problemas, com grande incidência, prevalência, morbidade e mortalidade. Ela traz consequências psicológicas e sociais devido à transformação que o portador sofre em sua rotina (LIMA; BARROS; SANTOS, 2005; SPINA, 2008). Mesmo assim, continua a ser uma

doença negligenciada, por estar associada a baixo nível socioeconômico ou por ser considerada uma “doença do passado” (SPINA, 2008).

Vê-se que as más condições sanitárias influenciam a suscetibilidade de adquirir a doença e tanto a população quanto profissionais de saúde lidam com a falta de informação (LIMA; BARROS; SANTOS, 2005). Não há muitos dados estatísticos no Brasil quanto ao assunto (COSTA; DOMICIANO; PEREIRA, 2009). Além disso, são despendidos muitos investimentos em cirurgias cardíacas ou no fornecimento de medicamentos (BARBOSA et al., 2009); gastos esses que contribuiriam grandemente para subsidiar as atividades primárias em saúde.

Mesmo que hoje se fale sobre erradicação da doença, é importante que haja conhecimentos sobre os aspectos sociais nos quais os portadores estão envolvidos, para adequado tratamento. É também importante que informações sobre a doença permaneçam em divulgação. A organização da saúde pública influirá na possível erradicação desta doença, a qual virá acompanhada de melhorias socioeconômicas e da qualidade de vida das pessoas, portadoras ou não da enfermidade.

1.3 METODOLOGIA

A metodologia desta monografia fundamentou-se em levantamentos bibliográficos sobre o tema proposto. Nesta perspectiva, foram realizadas pesquisas de dados em livros, artigos, dissertações e teses sobre esta temática e, principalmente, busca de artigos científicos publicados em revistas indexadas.

Portanto, com a escolha dessa metodologia pretendeu-se desenvolver conhecimentos que permitam compreender a importância da febre reumática como questão de saúde pública e os aspectos inerentes à vida dos portadores.

2 ASPECTOS HISTÓRICOS E TENDÊNCIAS ATUAIS

2.1 HISTÓRICO

O início da compreensão sobre a febre reumática se deu no século XVII, onde se encontram os primeiros registros históricos relacionados. Nessa época, Baillou descreveu o reumatismo articular agudo. Em 1848, o médico inglês Thomas Sydenham relatou o quadro clínico da doença, mas sem identificar as manifestações cardíacas; também foi o primeiro a

relacionar a Coreia com a doença reumática - por isso a denominação Coreia de Sydenham. Em 1886, Cheadle descreveu a cardite reumática (SCHEIBEL, 2001). Este observou, em 1889, maior prevalência nos membros de uma mesma família, sugerindo um padrão genético de suscetibilidade (SCHEIBEL, 2001; GUILHERME; FAÉ; KALIL, 2005).

A partir da década de 1930, passou-se a sugerir a doença reumática em questão como manifestação proveniente de infecção por bactéria. Em 1931, Coburn foi o primeiro a relacionar o estreptococo com a etiologia da doença. Com a classificação dos grupos sorológicos dos estreptococos por Rebecca Lancefield, em 1933, associou-se o estreptococo do grupo A com a febre reumática. No período de 1936 a 1943 foram realizados testes com o objetivo de averiguar a eficácia da profilaxia com antibioticoterapia, sendo que as sulfonamidas apresentaram resultados significativos na redução de infecção estreptocócica (SHEIBEL, 2001).

Em 1944, T. Duckett Jones apresentou uma série de critérios com o objetivo de orientar os médicos na investigação diagnóstica. Seus critérios permanecem até os dias atuais, ainda que tenham sofrido modificações e sejam questionados quanto à eficácia no diagnóstico (SHEIBEL, 2001; TERRERI & HILÁRIO, 2005).

Em 1944, Rutstein preocupou-se com a necessidade de se criar um programa de combate à febre reumática, estendendo a problemática para caracteres socioeconômicos e psicossociais. Em 1952, Stollerman sugeriu condutas que evitassem o surgimento da doença e suas recorrências, comprovando a eficácia de tratamento vigoroso da infecção estreptocócica com antibióticos e sua manutenção nos indivíduos portadores de febre reumática (SHEIBEL, 2001).

Após a Segunda Guerra Mundial, com a grande industrialização e maior uso de penicilina, houve queda no índice de febre reumática. Essa queda mostrou-se maior nos países desenvolvidos. Porém, a partir da década de 1980, houve um aumento na incidência de febre reumática, mesmo em países onde ela estava controlada. Isso veio acrescido ao aparecimento de infecções mais invasivas provocadas pelo *Streptococcus pyogenes*. Não se identificou a causa definitiva, mas consideram-se como prováveis fatores o aparecimento de cepas reumatogênicas e a alteração da virulência dessas bactérias (SHEIBEL, 2001; PROKOPOWITSCH & LOTUFO, 2005; TRABULSI & ALTERTHUM, 2005).

Nos dias atuais, estão sendo desenvolvidos métodos de diagnóstico e estão sendo realizadas pesquisas sobre o caráter imunológico e genético da doença, com busca do desenvolvimento de uma vacina que traga a erradicação das faringoamigdalites estreptocócicas (SHEIBEL, 2001; GUILHERME; FAÉ; KALIL, 2005).

2.2 EPIDEMIOLOGIA

A febre reumática atinge principalmente crianças e adultos jovens, isto porque a faringoamigdalite estreptocócica acomete principalmente indivíduos de 5 a 15 anos. Sabe-se que ela se desenvolve em indivíduos geneticamente predispostos. Mesmo que cerca de 3% das infecções estreptocócicas evoluam para a doença, um grande número de pessoas ainda é acometido, apresentando reflexos que vão se agravando para complicações mais sérias (BERTOLETTI, 2004). Cerca de 40% das cirurgias cardíacas no Brasil são decorrentes dos efeitos da febre reumática (PEIXOTO et al., 2011). Em alguns países pobres, chegou-se à estimativa de que a febre reumática era responsável por cerca de 60% de todas as doenças cardiovasculares em crianças e adultos jovens (PROKOPOWITSCH & LOTUFO, 2005). Clinicamente, artrite e cardite são os achados mais frequentes nos surtos (PEIXOTO et al., 2011; PROKOPOWITSCH & LOTUFO, 2005).

Um grande desafio no estudo epidemiológico da febre reumática consiste na escassez de dados conjuntos e atuais sobre a distribuição global, e até mesmo nacional, da doença. A maioria dos dados obtidos é fragmentada e muitos carecem de atualização. Deve-se considerar também que o maior número de casos se encontra em países subdesenvolvidos, restritos principalmente a populações com baixo nível socioeconômico, o que pode gerar um número significativo de casos não notificados. Soma-se a isso também as dificuldades de diagnóstico (SECKELER & HOKE, 2011).

Segundo SECKELER & HOKE, 2011, no período entre 1970 e 1990, a febre reumática aguda se apresentava com bastante intensidade em países asiáticos como Índia, China e Irã; na África, com a Nigéria e Líbia; na Turquia, no Canadá e em algumas ilhas da Oceania (ilustração 1). Esse quadro mudou um pouco em 1991, onde a febre reumática aguda se mostrou com bastante força na Austrália, no México, em algumas ilhas da Oceania e na Turquia, enquanto houve redução do número de casos em países como Índia, China, Canadá e Nigéria (ilustração 2). Na verdade, onde ela apareceu com maior força em 1991, as taxas já deveriam ser altas no período anterior, mas as informações se mostravam escassas. A ilustração 1 e a ilustração 2 demonstram que não houve informação sobre a incidência de febre reumática aguda nos dois períodos analisados em muitos países, enquanto em outros as informações só se mostraram em um momento, o que explica o aparecimento instantâneo de alguns países com grande número de casos em 1991 e que no mapa anterior se mostravam em branco (SECKELER & HOKE, 2011).

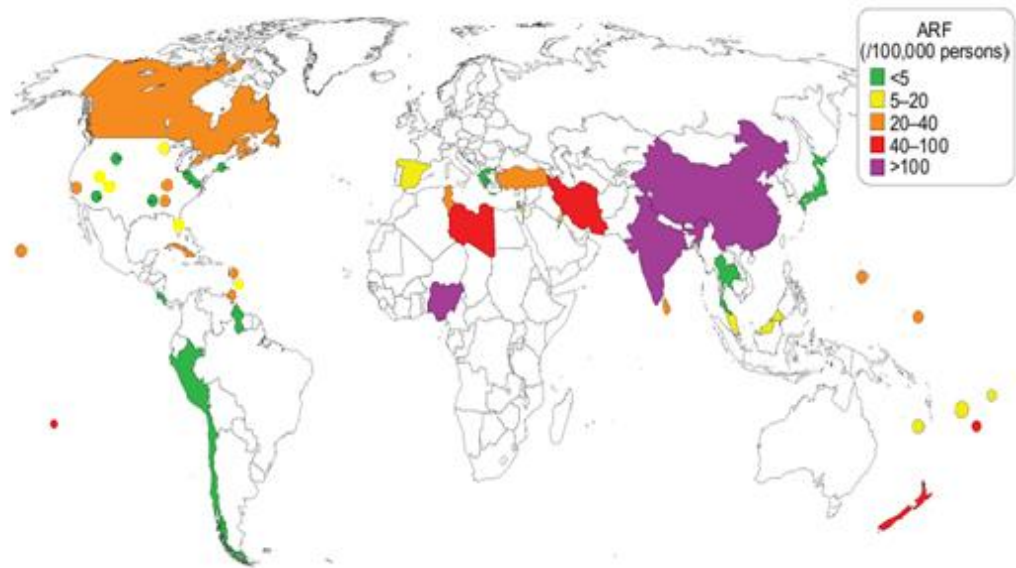


Ilustração 1 – Incidência de febre reumática aguda no mundo, por 100.000 pessoas, entre 1970 – 1990

Fonte: SECKELER & HOKE, 2011

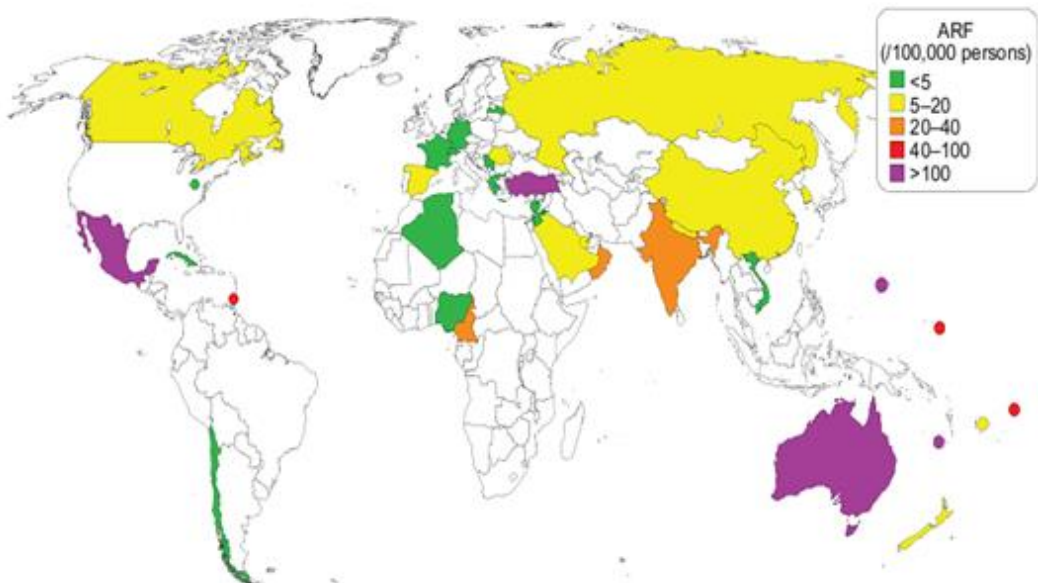


Ilustração 2 – Incidência de febre reumática aguda no mundo, por 100.000 pessoas, em 1991

Fonte: SECKELER & HOKE, 2011

Quanto à doença reumática crônica do coração, segundo SECKELER & HOKE, 2011, mais países se mostraram envolvidos nos dois períodos analisados (ilustrações 3 e 4). Esta aparece com força na África, na Ásia e na Oceania. No Brasil, mostrou-se redução na prevalência.

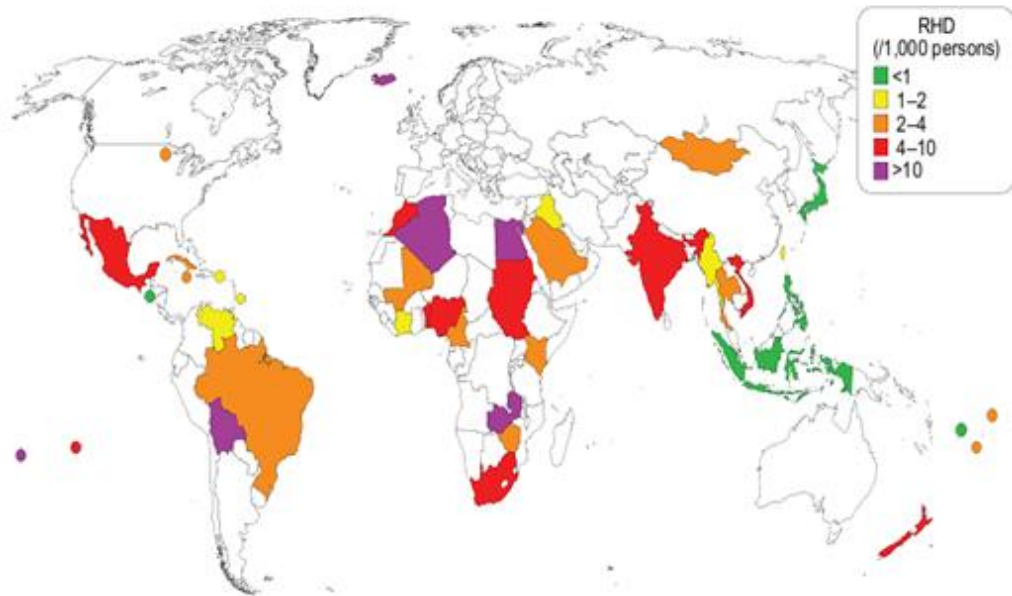


Ilustração 3 – Prevalência de doença reumática crônica do coração no mundo, por 1.000 pessoas, entre 1970-1990

Fonte: SECKELER & HOKE, 2011

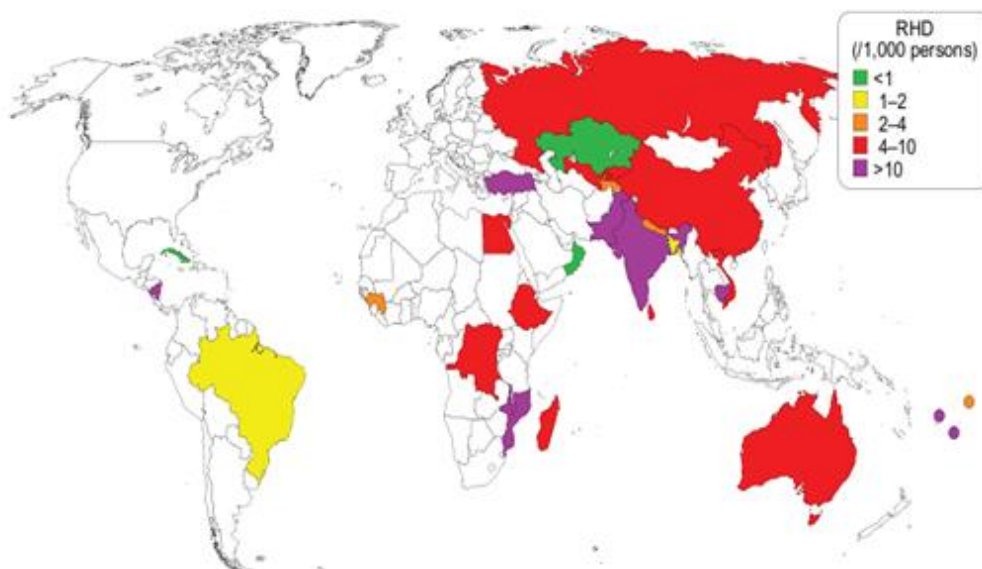


Ilustração 4 – Prevalência de doença reumática crônica do coração no mundo, por 1.000 pessoas, em 1991

Fonte: SECKELER & HOKE, 2011

Em relação à faixa etária, a ilustração 5 representa a distribuição da prevalência de cardiopatia reumática em crianças de 5 a 14 anos de idade. Pode-se notar que a prevalência de cardiopatia reumática, para cada mil crianças de 5 a 14 anos, foi maior na África Subsaariana, em alguns países da Ásia e em algumas regiões da Oceania (demarcadas em lilás). Na Américas do Sul e Central, a prevalência permanece entre 1 e 3 casos por mil crianças.

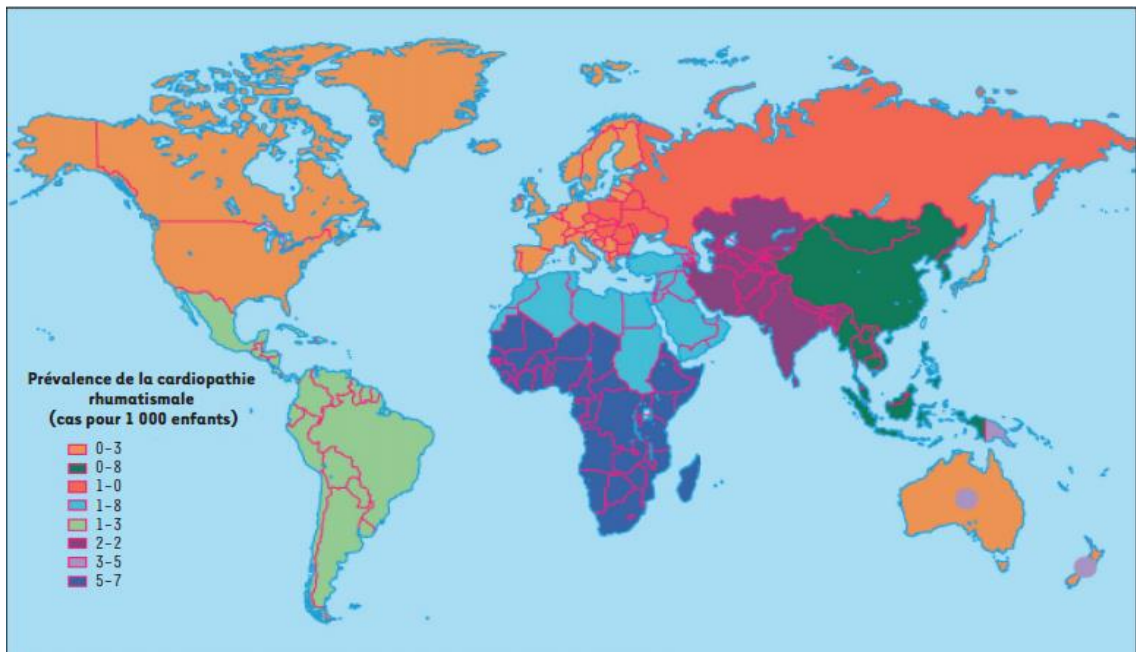


Ilustração 5 – Prevalência de cardiopatia reumática em crianças de 5 a 14 anos de idade (por 1.000)

Fonte: MIRABEL et al., 2012

Os dados epidemiológicos sobre a doença variam bastante entre os países, mas se observa maior incidência em populações de baixo nível socioeconômico, encontradas principalmente nos países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento. Após a Segunda Guerra Mundial, com a industrialização e com o uso difundido da penicilina, houve um decréscimo tanto das taxas de incidência quanto das taxas de mortalidade, chegando a números consideravelmente baixos nos países em desenvolvimento, e variando de níveis razoáveis a altos em outros países (PROKOPOWITSCH & LOTUFO, 2005). Em 2003, a África Subsaariana foi a região que mais contribuiu com casos de cardiopatia reumática no mundo envolvendo crianças de 5 a 14 anos. Nessa região, foram notificados 1.008.207 casos. Grande número absoluto também foi encontrado na Ásia Central e Meridional, 734.786 casos (PROKOPOWITSCH & LOTUFO, 2005).

Segundo SECKELER & HOKE, 2011, num período de 1970 a 2006, a incidência de febre reumática aguda diminuiu em todas as regiões da Organização Mundial de Saúde (Américas, Europa, África, Mediterrâneo Oriental, Pacífico Ocidental, Sudeste da Ásia), exceto para as Américas, onde pareceu aumentar ligeiramente, e no Pacífico Ocidental. Esse aumento nas Américas deveu-se provavelmente ao grande número de casos relatados no México. No caso da região do Pacífico, o aumento seria consequência da melhoria da coleta de dados e na elaboração de relatórios que registram casos notificados; é importante lembrar que essa região é formada principalmente por países insulares, com pequenas populações, o que ocasionou alta porcentagem de incidência na presença de qualquer surto de febre reumática aguda (SECKELER & HOKE, 2011).

Já a prevalência de doença reumática crônica do coração, neste mesmo período, aumentou em todas as regiões, exceto para a Europa, onde pareceu estar diminuindo. Esse aumento provavelmente não foi causado pelo surgimento de novos casos, já que grandes avanços nos tratamentos médicos e cirúrgicos para doença reumática do coração levaram a um aumento da sobrevivência, o que contribuiu para um aumento dessa prevalência. Deve-se considerar também o aprimoramento de métodos de diagnóstico, como o uso da ecocardiografia, que detecta maior número de casos, até mesmo os subclínicos (SECKELER & HOKE, 2011).

É importante salientar que, embora tenha sido observada queda significativa na incidência e nas taxas de mortalidade da doença em vários países, a partir da década de 1980 observou-se o aparecimento de surtos de febre reumática em países desenvolvidos, locais onde a doença parecia já estar controlada. Além disso, apresentou-se um perfil mais invasivo das infecções por *S. pyogenes*, dando conta da ocorrência de bacteremia, sepse, fasciite necrotizante, miosite e síndrome do choque tóxico estreptocócico. Algumas cepas são consideradas reumatogênicas, por estarem associadas a elevado número de casos, enquanto outras estão envolvidas a outras manifestações, como a glomerulofrite, por exemplo (PROKOPOWITSCH & LOTUFO, 2005).

3 MECANISMO DE DESENVOLVIMENTO DA FEBRE REUMÁTICA

3.1 O ESTREPTOCOCO

O *Streptococcus pyogenes* é uma bactéria anaeróbia tolerante ao oxigênio, Gram-positiva e considerada beta hemolítica devido à hemólise total observada na cultura de ágar-sangue (NOGUEIRA & MIGUEL, 2009). Dependendo das condições ambientais, pode se

apresentar em cadeia (ilustração 6) (NOGUEIRA & MIGUEL, 2009; TRABULSI & ALTERTHUM, 2005). Foi classificado na década de 1930 por Rebecca Lancefield, devido à presença de um antígeno polissacarídeo específico na parede celular, N-acetil β D-glicosamina e ramnose, recebendo a classificação de estreptococo beta hemolítico do grupo A (EBHGA). Esse antígeno polissacarídeo é um polímero, no qual ramnose e N-acetil β D-glicosamina aparecem na proporção de 2:1 (TRABULSI & ALTERTHUM, 2005).



Ilustração 6 – *Streptococcus pyogenes*.

Fonte: WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011

A bactéria possui estruturas em torno de sua parede celular que podem contribuir como fatores de virulência. Além disso, ela produz enzimas e toxinas que ajudam no processo de infecção. Pode-se citar, por exemplo, a cápsula de ácido hialurônico que a envolve, sendo responsável por protegê-la da fagocitose. Outros fatores atuam na inibição do sistema complemento, na adesão da bactéria à mucosa da faringe, nas hemólises, e em demais atividades (TRABULSI & ALTERTHUM, 2005).

Como inibidores do sistema complemento, estão envolvidas duas proteínas produzidas pela bactéria, a peptidase de C5 e a proteína inibidora do complemento. A primeira degrada o componente C5a do complemento, impedindo o recrutamento de leucócitos para o local da infecção; a última inativa o complexo de ataque do complemento (C5-C9), anulando a sua função lítica (TRABULSI & ALTERTHUM, 2005).

As hemólises são provocadas pelas hemolisinas, produzidas pelo *S. pyogenes*: a estreptolisina S e a estreptolisina O. A estreptolisina S é responsável pelo halo de hemólise

em torno de colônias em ágar-sangue, atuando tanto na presença como na ausência de oxigênio; aparentemente não é imunogênica. A estreptolisina O só é ativa na ausência de oxigênio e é antigênica, sendo utilizada para confirmação de diagnóstico (TRABULSI & ALTERTHUM, 2005).

A bactéria também produz toxinas que atuam como fatores de virulência, as exotoxinas pirogênicas, também conhecidas como SPEs (*Streptococcal Pyrogenic Exotoxins*). As três mais frequentes são Spe A, Spe B e Spe C. Elas estão relacionadas com o desenvolvimento de escarlatina e choque tóxico estreptocócico. As duas primeiras atuam como superantígenos, induzindo a produção de IL-1, IL-2, IL-6 por linfócitos e macrófagos, com consequente produção de TNF- α (TRABULSI & ALTERTHUM, 2005).

O estreptococo contém as proteínas M, T e R e ácido lipoteicoico na camada externa da parede celular. Elas podem atuar como adesinas, colaborando para a colonização da orofaringe pelas bactérias (TRABULSI & ALTERTHUM, 2005).

A proteína M é a de maior importância nos estudos pela sua alta antigenicidade, pela sua propriedade antifagocítica, e por estar ligada ao desenvolvimento da cardite reumática, pois sua estrutura apresenta semelhança com proteínas fibrilares dos tecidos humanos como miosina cardíaca, tropomiosina, queratina, laminina e vimentina, despertando resposta auto imune por mimetismo molecular. Sua estrutura é fibrilar em alfa-hélice dupla e se projeta da parede celular. Na ilustração 7, a seguir, apresenta-se um esquema que divide os aproximadamente 450 resíduos de aminoácidos da proteína em quatro regiões (A, B, C e D). As regiões A e B pertencem a região N-terminal, que é a mais polimórfica, já que diferenças nos 11 primeiros resíduos de aminoácidos permite classificar a bactéria em seus mais de 100 subtipos. As regiões C e D fazem parte da porção C-terminal, que se insere a bactéria. Esta região apresenta 80% de homologia entre todas as cepas (GUILHERME; FAÉ; KALIL, 2005). Hoje, esses mais de 100 subtipos são identificados, para fins de pesquisa epidemiológica, pela análise dos genes *emm* da bactéria, que codificam a proteína M (TRABULSI & ALTERTHUM, 2005).

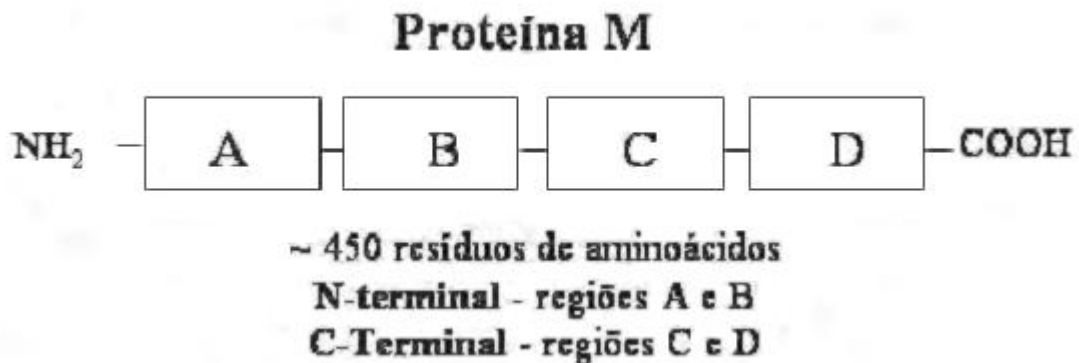


Ilustração 7 – Representação da estrutura da proteína M

Fonte: GUILHERME, FAÉ; KALIL, 2005

A proteína M atua como fator de virulência por funcionar como adesina, por ajudar a mascarar a presença da bactéria no organismo por ser antifagocítica. Ela funciona como adesina ao interagir com fibronectina, presente no tecido da orofaringe. Ajuda também a mascarar a presença da bactéria ao reagir com fibrinogênio. Impede a fagocitose ao se fixar na porção Fc de anticorpos, impedindo a ligação dessa estrutura com os fagócitos (TRABULSI & ALTERTHUM, 2005).

A maioria das amostras de *S. pyogenes* também produz as enzimas estreptoquinase, desoxirribonuclease e hialuronidase. Elas agem, respectivamente, na dissolução de coágulos, na degradação do ácido desoxirribonucleico (DNA) e na dissolução da substância fundamental do tecido conjuntivo (TRABULSI & ALTERTHUM, 2005).

A tabela 1, a seguir, mostra a relação entre os fatores de virulência vistos e os respectivos efeitos que elas podem provocar.

Tabela 1 – Relação dos principais fatores de virulência do *Streptococcus pyogenes* e seus respectivos efeitos

Fatores de virulência	Efeitos
Cápsula de ácido hialurônico	Impede fagocitose
Proteína M	Impede fagocitose, mascara a presença da bactéria no organismo, funciona como adesina e é tem alta antigenicidade.
Proteína F	Funciona como adesina
Ácido lipoteicoico	Funciona como adesina
Estreptolisinas S e O	Promovem hemólise
Peptidase de C5	Inibe C5a, impedindo o recrutamento de leucócitos
Proteína inibidora do complemento	Inibe o complexo de ataque do complemento, impedindo a lise da membrana da bactéria
Exotoxinas pirogênicas	Algumas atuam como superantígenos. Estão bastante ligadas a erisipela e choque tóxico estreptocócico
Estreptoquinase	Dissolve coágulos, pela transformação de plasminogênio em plasmina
Desoxirribonuclease	Degrada ácido desoxirribunucleico (DNA)
Hialuronidase	Dissolve a substância fundamental do tecido conjuntivo

Baseado em: TRABULSI & ALTERTHUM, 2005

Muitos estudos estão sendo realizados e novas técnicas têm surgido com o objetivo de obter informações sobre a estrutura da bactéria (TRABULSI & ALTERTHUM, 2005). Além de contribuir para a eficiência do diagnóstico de infecção, o conhecimento decorrente desses estudos contribui para pesquisas sobre desenvolvimento de vacinas contra esse agente (TARASOUTCHI & SPINA, 2005).

3.2 SINTOMATOLOGIA CLÍNICA

O *Streptococcus pyogenes* está associado a uma série de manifestações clínicas que podem evoluir para doenças não supurativas. Podem surgir como manifestações de infecção pelo estreptococo: piodermite, que é uma infecção purulenta da pele; erisipela, infecção aguda da pele que se caracteriza por vermelhidão, dor local, febre e calafrios; fasciite necrotizante, que se caracteriza por destruição dos tecidos muscular e gorduroso (tecidos subcutâneos); faringite, que é a inflamação da faringe; escarlatina, que se desenvolve por complicação das faringites; e choque tóxico estreptocócico, que se caracteriza por febre, calafrios, mal-estar geral, hipotensão e choque, promovendo a falência de múltiplos órgãos. As duas últimas, escarlatina e choque, são causadas por toxinas bacterianas, as exotoxinas pirogênicas. As doenças não supurativas são a glomerulonefrite e a febre reumática, sendo esta o objeto do estudo (TRABULSI & ALTERTHUM, 2005).

A febre reumática é evidenciada por alguns sinais clínicos que, em ordem decrescente de incidência são: artrite, cardite, Coreia de Sydenham, eritema marginado e nódulos subcutâneos. Porém, a cardite é a decorrência mais séria da infecção por estreptococo e pode levar a óbito em ausência de tratamento. Muitos mecanismos do desenvolvimento da enfermidade ainda não foram descobertos, mas se sabe que esta é uma doença auto imune, com lesões teciduais por mimetismo molecular em indivíduos geneticamente predispostos (BERTOLETTI, 2004).

A poliartrite é o sintoma que mais aparece, todavia seu aparecimento tem sido cada vez mais mascarado pelo uso disseminado e precoce de anti-inflamatórios, antes mesmo que o diagnóstico de febre reumática esteja estabelecido. Esta manifestação se caracteriza por dor e inflamação das grandes articulações, podendo ser assimétrica ou migratória. A poliartrite clássica tem maior ocorrência entre crianças e adolescentes, podendo durar de duas a quatro semanas. Em adultos, especialmente acima dos 25 anos, a artrite pode ser crônica, com duração que pode chegar de oito a dez semanas, e de resposta mais difícil a anti-inflamatórios não-hormonais. Idealmente, diante de uma manifestação de artrite que pode ser suspeita de febre reumática, devem-se utilizar apenas analgésicos como o paracetamol, e não anti-inflamatórios, a fim de que se possa melhor caracterizar a evolução da artrite (SPINA, 2008).

Como manifestação mais grave, e a segunda que mais ocorre, está a cardite. Existem muitos casos assintomáticos e que nem por isso são menos graves, onde os pacientes podem apresentar os sintomas tardios de danos cumulativos ao tecido cardíaco. Além disso, por ser decorrência de uma resposta celular, esta pode não vir acompanhada de poliartrite e Coreia, as quais são decorrentes de respostas humorais, o que pode dificultar ainda mais o reconhecimento da doença reumática cardíaca. Como os nódulos subcutâneos também surgem por resposta celular, estes são associados à cardite grave (SPINA, 2008).

A Coreia decorre de resposta humoral contra o sistema nervoso, mais especificamente gangliosídeos presentes na membrana celular dos neurônios do gânglio basal (SECKELER & HOKE, 2011). Esta manifestação está ligada a movimentos involuntários, labilidade emocional e hipotonia. Os movimentos involuntários tornam-se mais intensos em momentos de estresse e desaparecem com o sono. Falava-se que os casos de Coreia não deixavam sequelas, mas estudos têm associado aparecimento tardio de Transtorno Obsessivo Compulsivo e a recorrência desta, sem novo surto de Doença Reumática, durante a gestação. A Coreia geralmente tem início tardio, ocorrendo de 1 a 6 meses após a infecção estreptocócica (SPINA, 2008).

As manifestações cutâneas são mais raras, ocorrendo tanto por meio celular, no caso dos nódulos subcutâneos (ilustração 8), tanto por resposta humoral, no caso do eritema marginado (ilustração 8). São bastantes características da doença. Os nódulos subcutâneos são formações com diâmetro médio de 1 cm, indolores, formando-se em superfícies extensoras dos braços e das pernas. O eritema marginado é marcado por erupção transitória com palidez central e bordas serpiginosas e vermelhas encontradas no tronco e extremidades (SPINA, 2008; SECKELER & HOKE, 2011).

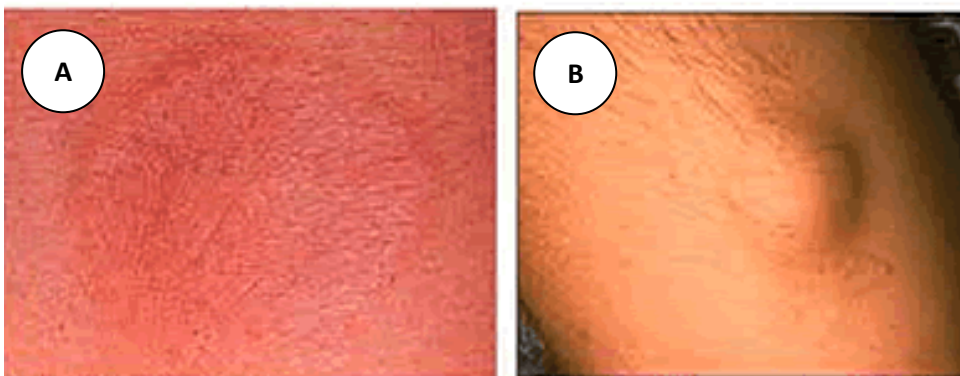


Ilustração 8 - Imagens de eritema marginado (A) e nódulo subcutâneo (B).

Fonte: ZANETTI, 20--.

3.3 ASPECTOS IMUNOLÓGICOS

O desenvolvimento da febre reumática, além de depender da virulência da bactéria, depende de fatores favoráveis presentes nos indivíduos infectados. A suscetibilidade genética, por exemplo, está associada a diversos alelos HLA de classe II, que variam bastante nas populações, mas que principalmente está relacionada aos alelos HLA-DR7. Além dessa predisposição que envolve alelos HLA de classe II no cromossomo 6 humano, notou-se também a predisposição por genes de citocinas, que são moléculas envolvidas diretamente na regulação da resposta imune. TGF- β 2, citocina envolvida na fibrose e calcificação valvar, é produzida com mais intensidade por indivíduos que não possuem a variante alélica que regula a sua produção. Estudos demonstram também que a produção aumentada de TNF- α , citocina pró-inflamatória, também tem relação com expressão alélica (GUILHERME; FAÉ; KALIL, 2005). Os alelos relacionados à produção de TNF- α também se localizam no cromossomo 6, perto dos alelos de HLA (SECKELER & HOKE, 2011).

A infecção por estreptococos na orofaringe desencadeia, nesses indivíduos predispostos, uma resposta imune celular e humoral exacerbada. Devido à similaridade de suas estruturas com componentes teciduais, principalmente da proteína M, a resposta também se desenvolve contra os tecidos corporais, atingindo principalmente o tecido cardíaco. A doença reumática cardíaca é essa fase de ataque ao coração, na qual as valvas mitral e aórtica são as mais atingidas (GUILHERME; FAÉ; KALIL, 2005).

Na resposta celular, os linfócitos T dos indivíduos suscetíveis reconhecem o segmento de proteína M e promovem resposta contra ela, o que afeta outras proteínas como miosina cardíaca, tropomiosina, queratina, laminina e vimentina. No tecido cardíaco encontra-se intenso infiltrado inflamatório, rico em células mononucleares, e grande produção de citocinas inflamatórias do tipo Th1, como IFN- γ e TNF- α (GUILHERME; FAÉ; KALIL, 2005; SPINA, 2008). O tecido valvar é o mais afetado pelas respostas autoimunes por que neles ocorre baixa produção de IL-4, que minimiza os efeitos da inflamação (GUILHERME; FAÉ; KALIL, 2005).

Estudos apontam que as moléculas HLA-II nas células apresentadoras de antígenos, mais especificamente HLA-DR7 e HLA-DR53, estejam envolvidas no desencadeamento da resposta imune por meio da apresentação do peptídeo imunodominante da proteína M (segmento 81-96 de resíduos de aminoácidos) ao linfócito T (GUILHERME; FAÉ; KALIL, 2005).

Na resposta humoral, durante a fase inicial da doença, os anticorpos parecem ter papel importante principalmente na manifestação de artrite, pela presença de imunocomplexos nas articulações, e da Coreia, devido a presença de IgG que reage com os neurônios do gânglio basal, parte do sistema nervoso central que atua na inibição de impulsos motores. Os anticorpos também possuem importante função no desenvolvimento da cardite, mas esta é provocada, em maior parte, por resposta celular (GUILHERME; FAÉ; KALIL, 2005; SPINA, 2008; SECKELER & HOKE, 2011). Estudos demonstram que anticorpos de reação cruzada se ligam ao endotélio valvular reumático, ocasionando o aumento da expressão de moléculas de adesão (VCAM-1), que, por sua vez, facilitam a infiltração de células mononucleares que darão continuidade à resposta Th1 (GUILHERME; FAÉ; KALIL, 2005). O direcionamento para resposta Th1 ou resposta Th2 no indivíduo determina cardite grave ou cardite leve, associada às outras manifestações como poliartrite, Coreia, eritema ou nódulos subcutâneos (SPINA, 2008).

O sistema complemento também está envolvido no desencadeamento da resposta imune, pela via das lectinas, mais especificamente a lectina de ligação a manose (MBL). Esta

se liga a várias moléculas de açúcar na superfície da célula e ajuda a marcar células estranhas para posterior eliminação por células do sistema imunológico. Associa-se maior produção de MBL, e conseqüente aumento de sua concentração no sangue, com danos na valva mitral. Os níveis de MBL se apresentam mais baixos em relação a danos na valva aórtica (SECKELER & HOKE, 2011).

O desenvolvimento de todas essas respostas contra o tecido cardíaco, principalmente o tecido valvar, é ainda mais intensificado, uma vez que no tecido das valvas, quando danificado e inflamado, as proteínas que normalmente são intracelulares ficam expostas, o que leva a uma invasão ainda maior de células imunitárias e a criação de mais auto anticorpos (SECKELER & HOKE, 2011). A ilustração 12, a seguir, ilustra esse processo.

A presença de linfócitos T com a mesma especificidade contra os antígenos, tanto no sangue periférico como no tecido cardíaco, sugere que populações de linfócitos sensibilizados na periferia migram para o coração, permanecendo no tecido e sendo os principais responsáveis pelo desencadeamento das respostas autoimunes (GUILHERME; FAÉ; KALIL, 2005).

O *S. pyogenes* também se utiliza de sua estrutura para escapar da resposta imune, sendo que algumas estruturas funcionam como fatores de virulência. As bactérias mais reumatogênicas se caracterizam por serem mais ricas em proteína M e por apresentarem alto teor de ácido hialurônico em suas cápsulas (TRABULSI & ALTERTHUM, 2005; PROKOPOWITSCH & LOTUFO, 2005). Os episódios de reinfecção pelo estreptococo provocam o desencadeamento de novas respostas, que contribuem para danificar de forma gradativa o tecido valvar. Assim as valvas perdem sua funcionalidade, comprometendo o funcionamento cardíaco (BERTOLETTI, 2004; DEMARCHI & CASTELLI, 2005). Os danos são mais frequentes na valva mitral, sendo seguidos pelos da valva aórtica (DEMARCHI & CASTELLI, 2005).

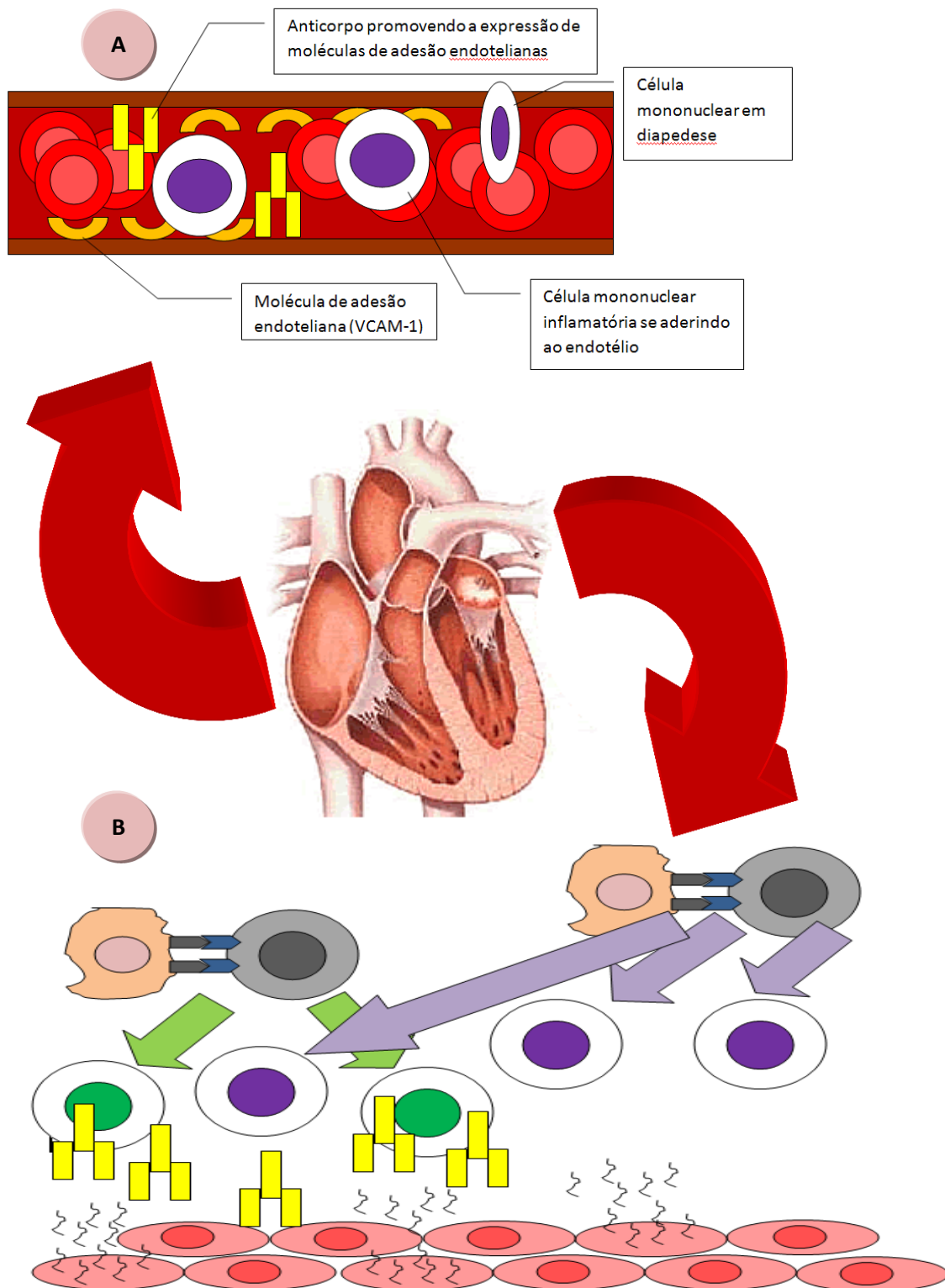


Ilustração 9 – Desenvolvimento da resposta imunológica no tecido cardíaco. Em A, observa-se adesão de anticorpos ao endotélio, processo que promove expressão de moléculas de adesão, que por sua vez facilitam a passagem de células mononucleares para o tecido cardíaco. Em B, é ilustrada a apresentação de antígenos aos linfócitos T CD4 (em cinza), o que provoca posteriormente a ativação de linfócitos B (verdes) e de linfócitos T CD8 (roxos). Os linfócitos B participam na produção de anticorpos e os linfócitos T CD8 secretam substâncias que lisam as células cardíacas (em vermelho). Com a lise dessas células, que ainda é intensificada pela atuação

do sistema complemento (o qual não está na ilustração), substâncias intercelulares são expostas, o que intensifica mais ainda a apresentação de antígenos e a resposta inflamatória como um todo.

Fonte: O autor

3.4 ASPECTOS ANATOMOPATOLÓGICOS

A febre reumática é uma doença sistêmica e recorrente que pode manifestar uma série de sinais clínicos como poliartrite, cardite, Coreia, eritema marginado, nódulos subcutâneos, febre e artralgia. Porém, devido às suas recorrências (fase crônica da doença), ela traz efeitos cumulativos que vão se tornando cada vez mais graves para o coração, o que faz da cardite a manifestação clínica que traz sequelas mais significativas (DEMARCHI & CASTELLI, 2005). Devido a isso, a descrição se aterá somente aos aspectos anatomopatológicos decorrentes da doença reumática no tecido cardíaco.

No coração manifesta-se pancardite, com comprometimento dos tecidos cardíacos. A pericardite apresenta aspecto fibrinoso, a miocardite causa aumento cardíaco, principalmente por dilatação ventricular, e a endocardite manifesta-se também pelo espessamento de algumas áreas do tecido. No tecido conjuntivo cardíaco apresentam-se nódulos (nódulos de Aschoff) originados por degeneração fibrinoide do colágeno e por acúmulo de células inflamatórias, que coordenam a resposta inflamatória celular contra o tecido cardíaco (DEMARCHI & CASTELLI, 2005).

Na pericardite, apresenta-se exsudato predominantemente fibrinoso e estéril (conhecido como pericardite em “pão com manteiga”) (ilustração 10), o qual geralmente se organiza sem deixar sequelas funcionais importantes. O coração também apresenta volume aumentado pela miocardite, principalmente pela dilatação dos ventrículos, sendo mais acentuada no ventrículo esquerdo, o que pode gerar insuficiência funcional das valvas atrioventriculares, quadro grave de miocardite aguda. A miocardite é mais evidente na base das cúspides valvares, sendo constituída por infiltrado inflamatório (DEMARCHI & CASTELLI, 2005).

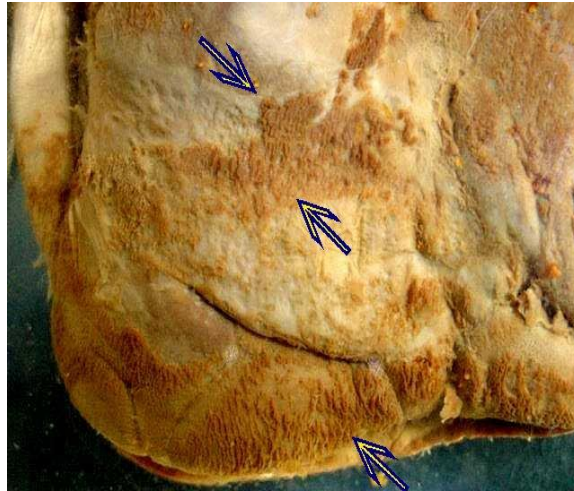


Ilustração 10 - Pericárdio afetado por atividade reumática. *setas apontam exsudato fibrinoso recobrendo o pericárdio, provocando o aspecto em “pão com manteiga”

Fonte: <http://anatpat.unicamp.br/pecascard.html#endocream> (acessado em: 14/11/2013)

Nas valvas cardíacas formam-se pequenas vegetações verrucosas aderidas à superfície endocárdica ao longo da linha de fechamento valvar, sendo isso decorrente de erosão endocárdica e precipitação de fibrina, lesões essas desencadeadas pela resposta imunológica. Histologicamente, essas lesões verrucosas podem ser trombos (constituídos de plaqueta e fibrina) ou projeções de degeneração fibrinoide do colágeno valvar. Essas vegetações ou trombos são abacterianos. Nota-se também fusão das comissuras e fibrose e calcificação das cúspides valvares, o que deixa o aparelho valvar com mobilidade bastante reduzida (DEMARCHI & CASTELLI, 2005).

Os nódulos de Aschoff podem se apresentar nas fases exsudativa, proliferativa e cicatricial sendo encontrados predominantemente no tecido conjuntivo perivascular do miocárdio. Por vezes, são encontrados nos sistemas de condução. Em intensa atividade também são encontrados no tecido conjuntivo subendocárdico, nas valvas cardíacas e no pericárdio. Cerca de 15 a 20 dias após a infecção estreptocócica, surge a fase exsudativa, que também é a inicial; ocorre degeneração ou necrose fibrinoide do colágeno, com aumento da eosinofilia. Cerca de um mês após o início da doença, na fase proliferativa, que é patognomônica de febre reumática, apresenta-se degeneração fibrinoide do colágeno circundada de linfócitos, plasmócitos, macrófagos, células gigantes e fibroblastos; aparecem dois tipos de macrófagos peculiares, caracterizados por seu grande tamanho: as células de Anitshkow e as células de Aschoff, sendo as últimas multinucleadas. Após três a seis meses

do início da doença (fase cicatricial), há organização e cicatrização dos efeitos da fase anterior, com aumento de fibroblastos, formação de fibras colágenas e fibrose perivascular (DEMARCHI & CASTELLI, 2005). Nos nódulos de Aschoff há intensa atividade de apresentação de antígenos, o que intensifica ainda mais a ação imunológica (SPINA, 2008). É importante salientar que estruturas semelhantes podem ser observadas em pacientes tratados com drogas vasoativas e em pacientes com outras doenças infecciosas. Isso pode causar diagnóstico errôneo de febre reumática (DEMARCHI & CASTELLI, 2005).

As alterações reumáticas mais importantes derivam da cicatrização das lesões agudas valvares. A estenose (espessamento do tecido valvar associada à calcificação) da valva mitral é a seqüela mais frequente (ilustração 11), seguida pela estenose mitro-aórtica e pela estenose aórtica isolada. A associação de estenose e insuficiência valvar é mais comum nas valvas aórticas. Não se pode esquecer que na febre reumática podem ser encontradas lesões vasculares na aorta, nas artérias coronárias, nas artérias e arteríolas pulmonares e em algumas veias (DEMARCHI & CASTELLI, 2005).

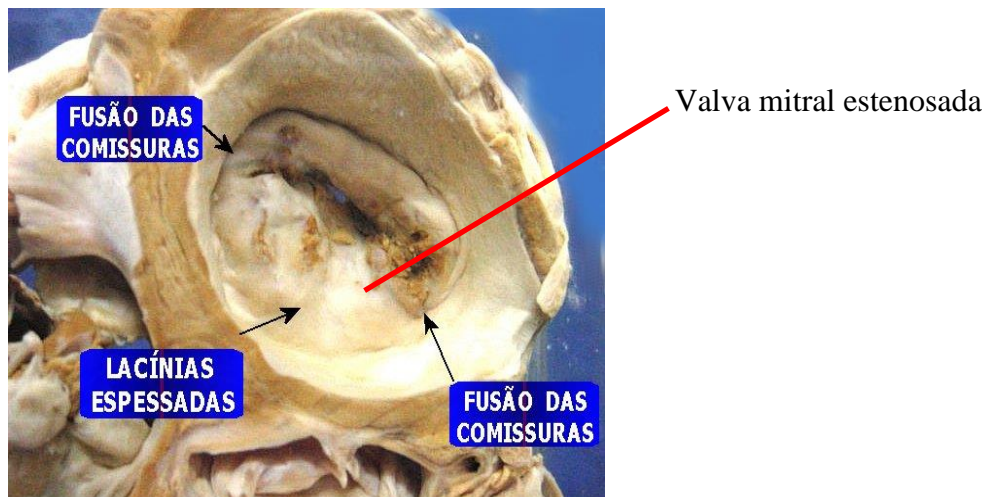


Ilustração 11 – Imagem de estenose mitral

Fonte: <http://anatpat.unicamp.br/pecascard.html#endocream> (acessado em: 14/11/2013).

A fibrose causada pela resolução da inflamação aguda não acarreta comprometimento importante das estruturas cardíacas com exceção das valvas. Deve-se destacar, porém, que as alterações rugosas, espessas e irregulares no endocárdio (formando a conhecida placa de McCallum) são um local propício para o desenvolvimento de endocardite infecciosa

(DEMARCHI & CASTELLI, 2005). Os danos cardíacos são cumulativos, podendo ser ainda mais agravados a cada episódio de recorrência. Isso porque as alterações morfológicas do episódio inicial da febre reumática são as mesmas observadas nos episódios de recorrência (DEMARCHI & CASTELLI, 2005).

4 DETECÇÃO E TRATAMENTO DA DOENÇA

4.1 DIAGNÓSTICO

A febre reumática está associada a várias manifestações, aparecendo de forma tardia à infecção da orofaringe por *S. pyogenes*. Ela se desenvolve de uma a seis semanas após a infecção, sendo que o episódio inicial dura cerca de 12 semanas, podendo se estender a 6 meses (DEMARCHI & CASTELLI, 2005).

Em 1944, T. Duckett Jones criou um conjunto de critérios para orientar os médicos no diagnóstico de febre reumática, dividindo-o em critérios maiores e menores, ou seja, alguns critérios que seriam mais específicos e outros menos específicos na indicação da doença. Inicialmente, esses critérios não tinham somente o objetivo de contribuir no diagnóstico da fase inicial da enfermidade, mas também se referiam às suas recorrências. Mas para que a especificidade e a sensibilidade desses critérios fossem aumentadas, cinco revisões foram feitas até hoje pela Associação Americana de Cardiologia, sendo a última em 2002. Esta última reafirmou os critérios de 1992 (quarta revisão), mostrados na tabela 2, e não sugeriu outras correções. Atualmente, os critérios de Jones são utilizados somente para diagnóstico da fase inicial, que é confirmado pela presença de dois critérios maiores ou de um critério maior e dois menores, associada à evidência de infecção estreptocócica recente. Na presença de Coreia isolada ou cardite insidiosa, o diagnóstico pode ser feito sem haver o preenchimento de outros critérios (TERRERI & HILÁRIO, 2005).

Tabela 2 – Critérios de Jones (quarta revisão) - 1992

Critérios maiores	Critérios menores
Poliartrite	Artralgia
Cardite	Febre
Coreia	Elevação de provas de fase aguda
Eritema marginado	Prolongamento do intervalo PR
Nódulos subcutâneos	
Evidência de infecção estreptocócica precedente: cultura positiva, teste rápido para antígeno estreptocócico ou elevação dos títulos de anticorpos estreptocócicos	

Fonte: TERRERI & HILÁRIO, 2005

Ultimamente os critérios de Jones têm sido bastante questionados, visto que não dão conta da totalidade dos casos. Muitos pacientes apresentam manifestações que não se enquadram nos critérios, o que pode ocasionar erros ou atrasos no diagnóstico. Em vista disso, alguns pesquisadores sugerem modificações nos critérios, de modo que estes se tornem mais abrangentes, mas também mais específicos. O maior problema está no conceito de artrite, visto que esta é a manifestação mais frequente nos casos de febre reumática, mas também é o critério maior menos específico, visto que pode estar associado a muitas outras doenças e causar confusões no diagnóstico. Outro problema está em considerar indispensável para diagnóstico a evidência de infecção estreptocócica recente, sendo que o teste de rotina que permite o achado dessa evidência, o de antiestreptolisina O, não mostra alteração dos títulos em cerca de 20% a 25% dos pacientes com infecção. Isso porque a cultura de orofaringe carece de sensibilidade e os testes rápidos não são utilizados em exames de rotina em todos os lugares. Logo, isto deveria ser importante para o raciocínio diagnóstico, mas não ser considerado como indispensável (TERRERI & HILÁRIO, 2005).

O diagnóstico clínico é baseado na sintomatologia clínica apresentada pelos critérios de Jones e que já foi abordada. Pode-se observar que os critérios maiores só apresentam manifestações clínicas por serem estas mais específicas (TERRERI & HILÁRIO, 2005).

Além das manifestações clínicas, são também utilizados testes laboratoriais, que têm a finalidade de detectar evidências de infecção estreptocócica e sinais de ocorrência de febre reumática aguda. As evidências de infecção estreptocócica são indispensáveis. Já a detecção dos sinais de febre reumática aguda, por meio de provas laboratoriais, está incluída nos critérios menores de Jones (VIDOTTI & SARAIVA, 2005). Para se detectar infecção recente

por estreptococos, são utilizados teste de antiestreptolisina O, cultura de orofaringe e teste rápido para detecção de outros antígenos bacterianos. Já os exames para detectar provas ligadas ao processo inflamatório são velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C reativa (PCR), alfa-1-glicoproteína ácida, além de outros testes que podem ser realizados como eletroforese de proteínas para monitoramento da alfa-2-globulina (VIDOTTI & SARAIVA, 2005; PEIXOTO et al., 2011; BARBOSA et al., 2009).

O teste de antiestreptolisina O (ASLO) serve como prova que avalia a resposta imunitária no organismo. No plasma dos pacientes, são encontrados elevados títulos de anticorpos liberados contra as estreptolisinas bacterianas. A ASLO é prova obtida pela variação da técnica original de Rantz e Randall, atingindo seu pico de três a seis semanas após a infecção. Seguem-se os critérios determinados por Décourt, considerando-se o nível de 250 unidades Todd (UT) como normal para crianças com menos de 5 anos de idade e como anormais as taxas acima de 333 UT para crianças da mesma faixa de idade e acima de 500 UT para crianças acima dessa idade. A redução dos títulos é geralmente lenta, voltando ao normal depois de 4 a 6 meses após o surto agudo de febre reumática (VIDOTTI & SARAIVA, 2005). Contudo, cerca de 20% a 25% dos pacientes não alteram seus títulos. Dessa forma, o uso conjunto de outras provas de resposta imunitária, como a de antidesoxirribonuclease (anti-DNAse) ajudaria no aumento da sensibilidade diagnóstica (TERRERI & HILÁRIO, 2005; VIDOTTI & SARAIVA, 2005).

A cultura de secreção de orofaringe é o padrão-ouro para o diagnóstico de faringoamigdalite estreptocócica do grupo A. Apresenta sensibilidade de 90 a 95% para a detecção do estreptococo, contudo o tempo de semeadura da secreção deve ser superior a 24 horas, com leitura do resultado em 24 a 48 horas. Devido a esse intervalo de espera, têm-se optado pelo uso de prova rápida (PRE), que é um imunoenensaio para a detecção de antígenos do esteptococo na orofaringe, com especificidade em torno de 95% e sensibilidade de 87% a 96%. Essa prova rápida tem sido muito importante no diagnóstico, evitando o uso desnecessário de antibióticos. Devido a sua alta especificidade, preconiza-se que, quando for positiva, não se realize cultura de orofaringe concomitante. Nesse sentido, a PRE mostrou ser um bom exame de triagem para o diagnóstico, proporcionando um diagnóstico etiológico mais preciso, acompanhado da redução do uso de antibiótico e da identificação de um grupo de risco para as complicações da infecção estreptocócica (CARDOSO et al., 2013).

A velocidade de hemossedimentação (VHS) é uma prova de fase aguda, simples e de baixo custo. O exame consiste na medida da altura da camada dos eritrócitos de uma amostra de sangue venoso anticoagulado, que sedimenta em um tubo de vidro graduado num

determinado período de tempo; é realizado de acordo com a padronização feita por Westergren (HACHEM et al., 2010). A alteração da VHS geralmente ocorre de forma acentuada, sendo os desvios contemporâneos das manifestações iniciais da doença. Valores mais altos são observados em casos mais graves, embora não se tenha uma correlação linear desse achado. Seus valores normais situam-se abaixo de 10 mm a 20 mm (VIDOTTI & SARAIVA, 2005). Vários fatores podem interferir no resultado do teste. Portanto, embora seja importante, não se trata de uma prova fiel (VIDOTTI & SARAIVA, 2005).

Já a prova de proteína C reativa também apresenta um grande aumento, estando elevada em praticamente 100% dos casos antes do final da segunda semana de evolução, sendo por isso de grande sensibilidade. Essa proteína é sintetizada no fígado e ocorre em baixas concentrações no plasma de indivíduos normais, não sofrendo habitualmente interferência da alimentação ou de medicação anti-inflamatória (VIDOTTI & SARAIVA, 2005). A não elevação sequencial da proteína C reativa dosada em dias alternados sugere ausência de febre reumática (VIDOTTI & SARAIVA, 2005). No seguimento do paciente reumático, o reaparecimento dessa proteína no soro pode ser indício de reativação do processo inflamatório, exigindo cuidados na reavaliação do estado clínico (VIDOTTI & SARAIVA, 2005).

Pelo fato da prova de mucoproteínas estar caindo em desuso, devido a dificuldade que a técnica apresenta e a considerável possibilidade de erro, a alfa-1-glicoproteína ácida tem sido mais utilizada. Esta é outro componente mucoproteico que se eleva em qualquer processo inflamatório agudo (VIDOTTI & SARAIVA, 2005).

Na categoria dos exames complementares, aparecem a radiografia do tórax, o eletrocardiograma e o ecocardiograma. Na radiografia do tórax, a presença de cardiomegalia é indício de atividade reumática e a presença de congestão pulmonar caracteriza a cardite grave. No eletrocardiograma, os achados são inespecíficos e geralmente transitórios, representados por taquicardia sinusal, distúrbios de condução, alterações de ST-T e baixa voltagem do complexo QRS e da onda T no plano frontal, e aumento do intervalo PR - sendo este último um critério menor, como é mostrado na tabela 2 (BARBOSA et al., 2009).

A ecocardiografia, citada anteriormente, também é considerada exame complementar, mas, devido à sua importância, a Organização Mundial de Saúde recomenda sua utilização no diagnóstico de cardite subclínica em áreas endêmicas. Ela ajuda na detecção de sopro cardíaco decorrente de regurgitação valvar, na de espessamento valvar, entre outras anormalidades (BARBOSA et al., 2009; PAZIN-FILHO et al., 2005).

Tem-se discutido bastante o uso da ecocardiografia Doppler colorida como uma técnica para diagnóstico, o que a colocaria entre os critérios de Jones revisados. Essa tecnologia tem grande sensibilidade e diagnóstica com precisão as regurgitações valvares e outras lesões ocasionadas por cardite reumática. Porém surgiu o problema de se diferenciar as pequenas regurgitações, decorrentes de patologia na cardite subclínica, das regurgitações fisiológicas, que ocorrem normalmente, sem a presença de lesões nas valvas. Logo, essa alta sensibilidade levaria a um maior número de resultados falso positivos. Pesquisas vêm apontando que o uso criterioso da ecocardiografia pode sim apresentar boa acurácia em distinguir a lesão patológica da fisiológica e diagnosticar, assim, a cardite subclínica (TERRERI & HILÁRIO, 2005; PAZIN-FILHO et al., 2005).

A ecocardiografia Doppler colorida tem sido bastante usada no auxílio para diagnóstico de cardite, principalmente aquelas que não são acompanhadas por outras manifestações clínicas e que trazem dúvidas para o diagnóstico. Essa tecnologia, além de permitir elucidação diagnóstica na fase aguda da doença, ajuda a determinar a extensão do envolvimento cardíaco - o que é importante para adoção da profilaxia secundária -, contribui na indicação de procedimentos cirúrgicos, bem como auxilia no acompanhamento evolutivo dos pacientes (PAZIN-FILHO et al., 2005).

4.2 TRATAMENTO

O tratamento é dividido em profilaxia primária, profilaxia secundária e profilaxia terciária, de acordo com o grau de acometimento do paciente. A profilaxia primária visa erradicar o foco de estreptococcia, de modo que se evite o desenvolvimento de febre reumática no paciente. A profilaxia secundária visa o tratamento do doente (já diagnosticado com febre reumática) para evitar recidivas de febre reumática oriundas de novas infecções pelo estreptococo. A profilaxia terciária envolve o procedimento cirúrgico, de modo a corrigir alguns danos provocados pela atividade reumática no coração (BERTOLETTI, 2004; TARASOUTCHI & SPINA, 2005).

A profilaxia primária é feita com antibiótico bactericida. O tratamento pode ser feito por via oral ou intramuscular. Por via oral, usa-se penicilina V na dose de 500.000 UI de 12 em 12 horas para crianças, ou em menores intervalos para adultos (de 8 em 8 horas ou de 6 em 6 horas), por um período de pelo menos 10 dias. Por via intramuscular, usa-se penicilina G benzatina, em dose única de 600.000 UI para crianças de até 25 kg e de 1.200.000 para pacientes acima desse peso. Para pacientes alérgicos à penicilina, pode-se usar eritromicina 40

mg/kg/dia 2-4 vezes por dia (máximo de 1g/dia) durante 10 dias (TARASOUTCHI & SPINA, 2005).

A profilaxia secundária faz uso de antibióticos bactericidas por tempo mais prolongado, visto que existe maior risco de recorrência de febre reumática principalmente nos dois primeiros anos após o surto reumático. O tratamento segue com a utilização de penicilina G benzatina, na mesma dose que a da vista na profilaxia primária, por via intramuscular, de 15 a 15 dias durante os dois primeiros anos e de 21 a 21 dias após esse período. Pode-se usar também penicilina V, via oral, na dose de 250 mg duas vezes ao dia. Para quem é alérgico à penicilina, usa-se sulfadiazina, por via oral, na dose de 0,5g/dia (para pacientes com menos de 27 kg) ou de 1g/dia (para pacientes acima com peso acima de 27 kg). Para quem também é alérgico a esta última, pode-se usar eritromicina, por via oral, na dose de 250 mg duas vezes ao dia (TARASOUTCHI & SPINA, 2005).

A duração da profilaxia secundária envolve diversos fatores e ela dependerá da avaliação médica, considerando os efeitos provocados pelo surto inicial da doença no paciente, as condições socioeconômicas em que este está inserido, sua atividade ocupacional, entre outros fatores. O tratamento permanece até mesmo após a cirurgia valvar (TARASOUTCHI & SPINA, 2005). O grau de acometimento cardíaco é grande determinante para o período de adoção da profilaxia secundária (TARASOUTCHI & SPINA, 2005). A ecocardiografia Doppler tem ajudado bastante na determinação do grau de acometimento e consequente duração do tratamento (PAZIN-FILHO et al., 2005).

No caso de profissionais cuja ocupação está no grupo de risco de infecção e que tenham sofrido primeiro surto de febre reumática, a profilaxia secundária deve permanecer enquanto estiverem atuando profissionalmente (TARASOUTCHI & SPINA, 2005). O período de profilaxia secundária requer um cuidado especial dos profissionais de saúde devido ao grande número de abandonos ao tratamento. Outro cuidado a ser mantido é a manutenção da saúde oral nos pacientes, principalmente nos portadores de valvopatias ou prótese valvar, os quais apresentam risco maior de endocardite bacteriana (BERTOLETTI, 2004; TARASOUTCHI & SPINA, 2005).

A profilaxia terciária é a recuperação do indivíduo para a sociedade por meio da cirurgia. Esta deve ser feita antes que ocorra comprometimento funcional do ventrículo esquerdo e que se instalem arritmias (BERTOLETTI, 2004).

Um grande problema é que em muitas vezes não se pode tratar o paciente através da profilaxia primária, pois este só procura atendimento médico após desenvolver febre

reumática. Isto está relacionado com infecções da orofaringe assintomáticas ou quando há confusão de infecção bacteriana com infecção viral (BERTOLETTI, 2004).

Além do tratamento para que se evitem novas reinfecções, há também o tratamento específico para os sintomas decorrentes da febre reumática (BARBOSA et al., 2009; SPINA, 2008; KISS, 2005).

O uso de anti-inflamatórios não hormonais, como o ácido acetilsalicílico ou o naproxeno, são indicados para o controle da febre e da artrite, sendo limitados aos casos em que a cardite não vem acompanhada. Caso isso aconteça, o uso de corticosteroide para tratamento cardíaco torna desnecessária a introdução simultânea de anti-inflamatório não-hormonal. Há casos, porém, nos quais não há resposta satisfatória ao tratamento, alcançando-se melhores resultados com o uso de indometacina. Como esse tratamento não interfere no curso de desenvolvimento da febre reumática, deve-se prolongá-lo durante todo o período de atividade da doença ou até que as provas de fase aguda estejam normais (KISS, 2005). Deve-se ressaltar que, diante de uma manifestação de artrite que pode ser suspeita de febre reumática, devem-se utilizar apenas analgésicos como o paracetamol, e não anti-inflamatórios, a fim de que se possa melhor caracterizar a evolução da artrite e estabelecer diagnóstico (SPINA, 2008).

Para tratamento da cardite, são utilizados os corticosteroides, anti-inflamatórios de alta potência, acompanhados de cuidados especiais. Usa-se habitualmente a prednisona, inicialmente em dose alta e fracionada. Com a melhora dos sintomas e a redução das provas de atividade inflamatória, passa-se para dose única pela manhã até completar um mês; logo depois, inicia-se redução lenta até a retirada da droga em um período aproximado de 12 semanas, tempo médio de duração do surto de cardite. A pulsoterapia com metilprednisolona é utilizada para o tratamento das cardites graves, visto que proporciona melhora clínica mais rápida e tempo de internação hospitalar menor. O uso de gamaglobulinas também apresenta resultados semelhantes aos observados com os corticosteroides. Além da medicação, orienta-se repouso no leito e restrição das atividades físicas por um a seis meses, dependendo da gravidade. Restrição hídrica e sódica poderão ser necessárias em casos de insuficiência cardíaca (KISS, 2005).

Para o tratamento da Coreia, é importante que os pacientes sejam mantidos em ambientes tranquilos, com poucos estímulos externos. Sedativos ou tranquilizantes podem ser usados de forma isolada ou em associação. Usa-se haloperidol, que provoca melhora clínica em um tempo médio de 5 dias e desaparecimento dos sinais em 37 dias, mas quando se requer altas doses, o tratamento deve ser feito em ambiente hospitalar para monitoração contínua,

pelos riscos de impregnação. O ácido valproico pode ser uma alternativa válida para crianças que apresentem toxicidade ou que não podem ser supervisionadas durante a administração do haloperidol. Pode-se utilizar também fenobarbital (KISS, 2005).

5 PREVENÇÃO E CONTROLE

A prevenção e controle da febre reumática estão associados ao acesso à antibioticoterapia profilática e à melhoria nas condições socioeconômicas (BARBOSA et al., 2009). A informação em saúde também se faz necessária, visto que a incidência de febre reumática é uma consequência da falta de procura por atendimento médico ou da adesão incorreta dos pacientes ao tratamento e pela falta de informação de profissionais de saúde (BERTOLETTI, 2004). Deve-se atentar também para os grupos de risco, ou seja, pessoas que mais estão expostas ao agente etiológico, nos quais se incluem crianças e adolescentes, pais de crianças jovens, professores, médicos, enfermeiras, outros profissionais que tenham contato com crianças, recrutas militares e outros que passam boa parte do tempo em ambientes cheios e fechados (TARASOUTCHI & SPINA, 2005).

A descoberta de uma vacina eficaz contra o estreptococo e sua consequente aplicação seria um grande passo para a erradicação da febre reumática. Estudos estão buscando a sua produção tendo como alvo primário a proteína M, mas as principais dificuldades consistem no grande número de sorotipos da bactéria e na possibilidade de a vacina poder despertar resposta imune que ocasione a doença. As pesquisas se baseiam no estudo da região hipervariável da proteína M, onde são considerados somente os estirpes mais reumatogênicos, segundo dados epidemiológicos; ou no estudo da região conservada da proteína, o que poderia trazer imunidade contra uma gama maior de estirpes (SECKELER & HOKE, 2011).

6 ASPECTOS SOCIAIS

A febre reumática atinge principalmente crianças, adolescentes e adultos jovens, e por isso muitos estudos estão voltados para as condições sociais em que estes estão inseridos, para as consequências psicológicas com que estes lidam, e para as consequências econômicas nas suas famílias. Visa-se, dessa forma, aplicar o conceito ampliado de saúde, entendendo que a promoção desta não se limita somente ao tratamento, mas também em proporcionar um suporte que permita aos pacientes uma melhor adesão ao tratamento e uma possibilidade de melhor convivência com as limitações físicas decorrentes da enfermidade. Com base nisto,

alguns grupos têm sido criados com o objetivo de promover a saúde para os pacientes em um âmbito interdisciplinar (LIMA; BARROS; SANTOS, 2005; NASCIMENTO et al., 2009).

Deve-se destacar a atuação do PREFERE, projeto do Instituto Nacional de Cardiologia Laranjeiras, que adota tratamento não só à doença, acompanhando os pacientes com projetos interdisciplinares, de forma a promover integração social e maior capacitação quanto a algumas exigências do mercado de trabalho (NASCIMENTO et al., 2009).

Sabe-se que a profilaxia secundária para febre reumática é longa e com tratamento doloroso (constantes aplicações de penicilina G benzatina por via intramuscular). Também interfere na vida do paciente e da sua família, com acompanhamento médico frequente, através de consultas, exames, além de, em não raros casos, internações prolongadas, que podem ocasionar dificuldades no acompanhamento das atividades escolares e, no caso dos pais, a falta ao trabalho, por precisarem acompanhar seus filhos até o hospital (LIMA; BARROS; SANTOS, 2005; NASCIMENTO et al., 2009). Muitos pacientes, por falta de informação e de acompanhamento, fazem adesão incorreta à profilaxia secundária (LIMA; BARROS; SANTOS, 2005).

O trajeto constante de casa até o hospital também é outro fator limitante na adesão ao tratamento, em decorrência do pagamento de passagens no transporte e da longa distância de percurso no caso de muitos pacientes (LIMA; BARROS; SANTOS, 2005).

A febre reumática também pode trazer consequências psicológicas, tanto aos portadores quanto à família. No caso dos primeiros, oriundas das limitações físicas, do longo tratamento e da incapacidade de realização de algumas atividades. No caso da família, os pais podem se mostrar afetados psicologicamente pela culpa de não terem conseguido evitar o surgimento da doença em seu filho (LIMA; BARROS; SANTOS, 2005).

A doença traz efeitos negativos tanto na economia do país quanto na economia das próprias famílias dos pacientes. A febre reumática é uma doença incapacitante, dificultando a entrada dos portadores no mercado de trabalho, que podem necessitar de assistência previdenciária e/ou permanência na economia informal. O tratamento também pode oferecer grandes custos aos órgãos de saúde, principalmente na realização de cirurgias cardíacas (LIMA; BARROS; SANTOS, 2005; NASCIMENTO et al., 2009). A exclusão social costuma ser aumentada nessa população, visto que grande parte dos pacientes tem dificuldade no acompanhamento escolar, com casos de abandono dos estudos, e têm restrições em atividades físicas, típicas de trabalhos braçais, menos remunerados e que requerem menor qualificação (LIMA; BARROS; SANTOS, 2005).

7 CONCLUSÃO

- Seu aparecimento é maior entre os países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, o que a faz ser considerada como uma doença negligenciada.
- Está associada a condições de vida desfavoráveis e perde muito do seu alcance quando há melhora no acompanhamento dos serviços de saúde e nas condições de moradia da população.
- A febre reumática é uma doença que ainda atinge milhões de pessoas por isso é necessário que seja elaborado um programa eficaz de prevenção para que se evitem os gastos promovidos por tratamentos prolongados e cirurgias cardíacas.
- A doença aparece de uma a duas semanas após a infecção bacteriana por *Streptococcus pyogenes* e pode apresentar sinais clínicos variados, sendo a cardite a que mais deixa sequelas e que pode levar a óbito.
- A variabilidade de manifestações clínicas e sua similaridade a sintomatologia relacionada com outras doenças provoca erros, confusões e atrasos no diagnóstico definitivo. Por isso, deve-se haver maior informação para profissionais na área da saúde.
- O papel do Estado na promoção de infraestrutura é importante, para proporcionar melhores condições socioeconômicas e de qualidade de vida para a população, já que estas medidas não só evitam o aparecimento de febre reumática, mas um grande número de doenças infectoparasitárias.

REFERÊNCIAS

- BARBOSA, P.J.B. et al. Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico, Tratamento e Prevenção da Febre Reumática da Sociedade Brasileira de Cardiologia, da Sociedade Brasileira de Pediatria e da Sociedade Brasileira de Reumatologia. **Arq. Bras. Cardiol.** p. 1-18, 2009.
- BERTOLETTI, J. C. Profilaxia da Febre Reumática: Quando e como fazer. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul.** Porto Alegre, ano 13, n. 1, Jan./Abr.2004.
- COSTA, L. P.; DOMICIANO, D. S.; PEREIRA, R. M. R. Características demográficas, clínicas, laboratoriais e radiológicas da febre reumática no Brasil: revisão sistemática. **Rev. Bras. Reumatol.** São Paulo, p. 606-616, 2009.
- CARDOSO, D.M. et al. Impacto do uso da prova rápida para estreptococo beta hemolítico do grupo A no diagnóstico e tratamento da faringotonsilite aguda em pronto socorro de pediatria. **Rev. Paul. Pediatr.** São Paulo, p. 4-9, 2013.
- DEMARCHI, L.M.M.F.; CASTELLI, J.B. Aspectos anatomopatológicos da febre reumática. **Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo.** São Paulo, p. 18-27, 2005.
- GUILHERME, L.; FAÉ, K.C.; KALIL, J. Etiopatogenia da febre reumática. **Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo.** São Paulo, p. 7-17, 2005.
- HACHEM, R.H. et al. Velocidade de hemossedimentação (VHS) sem diluição: metodologia confiável. **Visão acadêmica.** Curitiba, v. 11, n. 2, p. 67-74, Jun./Dez.2010.
- KISS, M. H. B. Tratamento clínico da febre reumática. **Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo.** São Paulo, p. 53-58, 2005.
- LIMA, A. B. R.; BARROS, M.; SANTOS, M. Descrição dos indicadores sociais em adolescentes portadoras de febre reumática. **Revista da SOCERJ.** Rio de Janeiro, v.18, n.1, jan./fev. 2005.
- MIRABEL, M. et al. Rhumatisme articulaire aigu: perspectives. **Médecine/sciences.** Paris, v.28, n. 6-7, p.633-638, jun./jul. 2012.
- NOGUEIRA, J.M.R.; MIGUEL, L.F.S. Bacteriologia. In: MOLINARO, E. M; CAPUTO, L.; AMENDOEIRA, R. (Org.). **Conceitos e métodos para a formação de profissionais em laboratórios de saúde.** EPSJV, IOC. Rio de Janeiro, v.4, 325-326, 2009.

- NASCIMENTO, F. et al. O trabalho pedagógico com pacientes de febre reumática e cardiopatias: uma experiência no Instituto Nacional de Cardiologia. **Revista Adolescência & Saúde**. Rio de Janeiro, v.6, n.2, p. 25-29, ago. 2009.
- PAZIN-FILHO, A. et al. Papel da Doppler ecocardiografia no diagnóstico e no prognóstico da febre reumática aguda. **Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo**. São Paulo, p. 40-46, 2005.
- PEIXOTO, A. et al. Febre reumática: revisão sistemática. **Rev. Bras. Clin. Med.** São Paulo, p. 234-238, maio/jun.2011.
- PROKOPOWITSCH, A.S.; LOTUFO, P.A. Epidemiologia da febre reumática no século XXI. **Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo**. São Paulo, p. 1-6, 2005.
- SCHEIBEL, I. M. **Avaliação da adesão ao acompanhamento ambulatorial dos pacientes em profilaxia secundária da febre reumática no hospital de clínicas de Porto Alegre**. Dissertação (Mestrado em Medicina: Pediatria). Universidade do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2001.
- SECKELER, M. D.; HOKE, T.R. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. **Clinical epidemiology**. [S.l.]: Dove Medical Press, Feb.2011.
- SPINA, G. S. Doença reumática: negligenciada, mas ainda presente e mortal. **Rev. Med. São Paulo**, p. 128-141, Abr./Jun.2008.
- TARASOUTCHI, F.; SPINA, G. S. Profilaxia da febre reumática. **Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo**. São Paulo, p. 85-91, 2005.
- TERRERI, M.T.R.A.; HILÁRIO, M.O.E. Diagnóstico clínico da febre reumática: os critérios de Jones continuam adequados. **Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo**. São Paulo, p. 28-33, 2005.
- TRABULSI, L.R.; ALTERTHUM, F. **Microbiologia**. 4 ed. rev. Atual. São Paulo: Atheneu, 2005.
- UNIVERSIDADE DE CAMPINAS. Disponível em: <http://anatpat.unicamp.br/pecascard.html#endocreum>>. Acesso em: 14 nov. 2013.

VIDOTTI M.H.; SARAIVA J.F.K. Valor dos exames laboratoriais no diagnóstico e no seguimento de pacientes com febre reumática. **Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo**. São Paulo, p. 34-39, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global atlas on cardiovascular disease prevention and control**. Geneva, 2011.

ZANETTI, M. Febre reumática: o que é? Quais seus sintomas?. **Medfoco**. [S.l.], 20--.
Disponível em: <<http://www.medfoco.com.br/febre-reumatica-o-que-e-quais-seus-sintomas/>>. Acesso em: 14 nov. 2013.