



Diretrizes Brasileiras para o Diagnóstico, Tratamento e Prevenção da Febre Reumática

REALIZAÇÃO

Sociedade Brasileira de Cardiologia • Sociedade Brasileira de Pediatria • Sociedade Brasileira de Reumatologia

COORDENADORES

Paulo José Bastos Barbosa • Regina Elizabeth Mülle

COORDENADOR DE NORMATIZAÇÕES E DIRETRIZES DA SBC

Jadelson Pinheiro de Andrade

PARTICIPANTES

Adriana Lopes Latado Braga (SBC), Aloyzio Cechella Achutti (SBC), Auristela Isabel de Oliveira Ramos (SBC), Clara Weksler (SBC/INC), Cleonice de Carvalho Coelho Mota (SBP/SBC), Cleusa Cavalcanti Lapa dos Santos (SBC), Deuzeny Tenório Marques de Sá (SBC), Dilce Léa Magno da Silva (SBC), Edmundo José Nassri Câmara (SBC), Fátima Maria da Silva Borges (SBC), Helenice Alves Teixeira Gonçalves (SBR), Geodete Batista Costa (SBC), Joice Cunha Bertoletti (SBC), Jorge Yusef Afiune (SBP), Luiza Guilherme (INCOR), Lurildo Cleano Ribeiro Saraiva (SBC), Marcia de Melo Barbosa (SBC), Maria Cristina Caetano Kuschnir (SBP/INC), Maria Odete Esteves Hilário (SBR), Maria Helena Bittencourt Kiss (SBR), Marta Silva Menezes (SBC), Patrícia Guedes de Souza (SBP), Renato Pedro de Almeida Torres (SBC), Rui Fernando Ramos (SBC), Sheila Knupp Feitosa de Oliveira (SBP/SBR).

GRUPOS DE TRABALHO

Grupo 1 - Apresentação, introdução e epidemiologia: Adriana Lopes Latado Braga – Relatora, Maria Cristina Caetano Kuschnir, Paulo José Bastos Barbosa

Grupo 2 - Etiopatogenia: Luiza Guilherme – Relatora, Helenice Alves Teixeira Gonçalves, Renato Pedro de Almeida Torres

Grupo 3 - Diagnóstico: Maria Odete Esteves Hilário – Relatora, Cleonice de Carvalho Coelho Mota; Dilce Léa Magno da Silva; Lurildo Cleano Ribeiro Saraiva; Marcia de Melo Barbosa; Patrícia Guedes de Souza; Sheila Knupp Feitosa de Oliveira

Grupo 4 - Tratamento: Jorge Yusef Afiune – Relator, Auristela Isabel de Oliveira Ramos, Clara Weksler, Deuzeny Tenório Marques de Sá; Edmundo José Nassri Câmara, Fátima Maria da Silva Borges, Maria Helena Bittencourt Kiss;

Grupo 5 - Prevenção: Cleusa Cavalcanti Lapa dos Santos – Relatora, Geodete Batista Costa, Aloyzio Cechella Achutti, Joice Cunha Bertoletti, Marta Silva Menezes; Regina Elizabeth Müller; Rui Fernando Ramos,

Grupo 6 - Perspectivas futuras - Vacina - Luiza Guilherme – Relatora

Esta diretriz deverá ser citada como: Barbosa PJB, Müller RE, Latado AL, Achutti AC, Ramos AIO, Weksler C, 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.2009;93(3 supl.4):1-18

Correspondência:

Paulo J. B. Barbosa. Rua Amazonas, Loteamento Pituba Ville, Residencial Paul Gauguim, nº229, Apto 302M, Pituba, CEP 41830380 Salvador-Bahia.

FINANCIAMENTO

A elaboração destas Diretrizes foi apoiada pela Secretaria de Saúde do Estado da Bahia (SESAB).

MÉTODOS

Este documento é direcionado aos profissionais e gestores da saúde e visa a auxiliar a elaboração de políticas e planos de ação para o enfrentamento da febre reumática (FR) no Brasil. Não serão abordadas as recomendações sobre o manejo das sequelas crônicas da FR.

A elaboração destas Diretrizes ocorreu mediante um processo amplo de discussão. São descritas, abaixo, de maneira sistematizada, as principais etapas de execução deste trabalho:

1. Identificação de profissionais envolvidos com a atenção à febre reumática e com a pesquisa sobre febre reumática no país;
2. Indicação dos participantes por parte da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR);
3. Definição dos coordenadores;
4. Divisão dos participantes conforme os diferentes tópicos das Diretrizes e escolha de um relator por tópico;
5. Discussão via web e elaboração de um documento preliminar;
6. Reunião presencial dos participantes para aprimoramento do documento, com a apreciação e votação da proposta final por uma plenária geral;
7. Redação do documento final.

Foram utilizadas as seguintes definições para grau de recomendação e nível de evidência:

GRAU DE RECOMENDAÇÃO

Condições para as quais há evidências conclusivas ou, na falta destas, consenso geral de que o procedimento é seguro e útil/eficaz.

II: Condições para as quais há evidências conflitantes e/ou divergência de opiniões sobre a segurança e a utilidade/eficácia do procedimento.

IIA: Peso ou evidência/opinião a favor do procedimento, aprovado pela maioria dos profissionais.

IIB: Segurança e utilidade/eficácia menos bem estabelecida, não havendo predomínio de opiniões a favor do procedimento.

III: Condições para as quais há evidências e/ou consenso de que o procedimento não é útil/eficaz e de que, em alguns casos, pode ser prejudicial.

NÍVEL DE EVIDÊNCIA

Nível A: dados obtidos a partir de múltiplos estudos randomizados, de bom porte, concordantes e/ou de metanálise robusta de estudos clínicos randomizados.

Nível B: dados obtidos a partir de metanálise menos robusta de um único estudo randomizado ou de estudos não randomizados (observacionais).

Nível C: dados obtidos a partir de opiniões consensuais de especialistas.

Vale salientar que níveis de evidência classificados como B ou C não podem ser interpretados como recomendações fracas. Existem muitas recomendações consensuais, portanto com grau de recomendação I, com nível de evidência C (opiniões de experts). Por outro lado, algumas indicações consideradas controversas (grau de recomendação II) poderão estar alicerçadas em ensaios clínicos randomizados (nível de evidência A).

Declaração obrigatória de conflito de interesses

Nos últimos três anos, o autor/colaborador da diretriz*:

Nome do médico	Participou de estudos clínicos e/ou experimentais subvencionados pela indústria farmacêutica ou de equipamentos relacionados à diretriz em questão	Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pela indústria relacionados à diretriz em questão	Foi (é) membro do conselho consultivo ou diretor da indústria farmacêutica ou de equipamentos	Participou de comitês normativos de estudos científicos patrocinados pela indústria	Recebeu auxílio pessoal ou institucional da indústria	Elaborou textos científicos em periódicos patrocinados pela indústria	Tem ações da indústria
Paulo José Bastos Barbosa	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Regina Elizabeth Müller	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Adriana Lopes Latado Braga	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Aloyzio Cechella Achutti	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Auristela Isabel de Oliveira Ramos	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Clara Weksler	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Cleonice de Carvalho Coelho Mota	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Cleusa Cavalcanti Lapa dos Santos	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Deuzeny Tenório Marques de Sá	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Dilce Léa Magno da Silva	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Helenice Alves Teixeira Gonçalves	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Jorge Yusef Afiune	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Marcia de Melo Barbosa	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Maria Helena Bittencourt Kiss	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Renato Pedro de Almeida Torres	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Edmundo José Nassri Câmara	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Geodete Batista Costa	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Luiza Guilherme	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Maria Cristina Caetano Kuschnir	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Marta Silva Menezes	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Rui Fernando Ramos	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Fátima Maria da Silva Borges	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Joice Cunha Bertolotti	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Lurildo Cleano Ribeiro Saraiva	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Maria Odete Esteves Hilário	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Patrícia Guedes de Souza	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Sheila Knupp Feitosa de Oliveira	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não

Introdução

A febre reumática (FR) e a cardiopatia reumática crônica (CRC) são complicações não supurativas da faringoamigdalite causada pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A e decorrem de resposta imune tardia a esta infecção em populações geneticamente predispostas²⁻⁴. Essa é uma doença que está frequentemente associada à pobreza e às más condições de vida. Assim, apesar da reconhecida redução da incidência da FR nas últimas décadas nos países desenvolvidos, com consequente redução na prevalência da CRC, a FR permanece como um grande problema de saúde pública, principalmente nos países em desenvolvimento^{2,4}.

A FR afeta especialmente crianças e adultos jovens. A mais temível manifestação é a cardite, que responde pelas sequelas crônicas, muitas vezes incapacitantes, em fases precoces da vida, gerando elevado custo social e econômico²⁻⁵. Os gastos gerados pela assistência aos pacientes com FR e CRC no Brasil são significativos: em 2007, foram gastos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) cerca de R\$ 157.578.000,00 em internações decorrentes de FR ou CRC, de origem clínica ou cirúrgica, sendo que, das cirurgias cardíacas realizadas neste período, 31% abordaram pacientes com sequelas de febre reumática⁶.

Apesar da reconhecida importância do problema e da existência de estratégias comprovadamente eficazes de prevenção e tratamento da faringoamigdalite estreptocócica, as ações de saúde desenvolvidas até hoje têm se mostrado insuficientes para o adequado controle da FR no Brasil.

Nesse contexto, as sociedades brasileiras de Cardiologia, de Pediatria e de Reumatologia tomaram a iniciativa de discutir e elaborar estas Diretrizes, com objetivo principal de oferecer recomendações sobre as estratégias diagnósticas, terapêuticas e preventivas para a febre reumática, baseadas nas melhores evidências científicas disponíveis na atualidade.

A despeito de iniciativas regionais de programas visando à prevenção da FR nas últimas décadas, a inexistência de um programa de âmbito nacional contribuiu para que a FR mantivesse taxas de prevalência ainda bastante elevadas⁷⁻⁹. Um programa desse tipo certamente deverá envolver ações multissetoriais, tais como: atividades educativas para os profissionais e para a comunidade; treinamento dos profissionais nos seus campos de atuação; melhorias no acesso aos serviços de saúde no âmbito do SUS; investimentos em recursos materiais que visem ao diagnóstico e ao tratamento adequado da doença reumática; além de investimentos em atividades de pesquisa relacionadas ao tema^{2,4}. Estas Diretrizes recomendam a criação de um Programa Nacional de Prevenção e Controle da Febre Reumática¹⁰⁻¹². (I-B)

Epidemiologia

Em países desenvolvidos ou em desenvolvimento, a faringoamigdalite e o impetigo são as infecções mais frequentemente causadas pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A (EBGA). No entanto, somente a faringoamigdalite está associada ao surgimento da FR. O EBGA é o responsável por 15%-20% das faringoamigdalites e pela quase totalidade daquelas de origem bacteriana. As viroses são responsáveis por aproximadamente 80% dos casos^{2,4}. A faringoamigdalite

estreptocócica acomete preferencialmente indivíduos de 5 a 18 anos. Sua incidência varia conforme os países e, dentro do mesmo país, varia de acordo com as diferentes regiões, oscilando, basicamente, em função da idade do indivíduo, das condições socioeconômicas, dos fatores ambientais e da qualidade dos serviços de saúde.

No Brasil, é muito difícil determinar a incidência de faringoamigdalites bacterianas causadas pelo EBGA. Para tanto, seriam necessários profissionais treinados e testes para a detecção da presença da bactéria, bem como um sistema de informação eficiente. Não obstante, seguindo a projeção do modelo epidemiológico da Organização Mundial de Saúde (OMS) e de acordo com o último censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), estima-se que anualmente no Brasil ocorram cerca de 10 milhões de faringoamigdalites estreptocócicas, perfazendo o total de 30.000 novos casos de FR, dos quais aproximadamente 15.000 poderiam evoluir com acometimento cardíaco⁸.

A FR possui uma distribuição universal, mas com marcada diferença nas taxas de incidência e prevalência entre os diversos países, constituindo a principal causa de cardiopatia adquirida em crianças e adultos jovens nos países em desenvolvimento^{2,4}. Estimativas da OMS registraram no ano de 2005 cerca de 15,6 milhões de portadores de CRC; cerca de 300.000 novos casos/ano; e 233.000 mortes diretamente atribuíveis à CRC a cada ano no mundo¹³. Na Índia, a prevalência da FR/CRC varia de 0,5 a 11/1000¹⁴.

Os dados disponíveis no Brasil a partir do sistema DATASUS informam basicamente sobre internações hospitalares e intervenções, não correspondendo à totalidade dos casos diagnosticados no país. Estudos realizados na população de escolares em algumas capitais brasileiras estimaram a prevalência de CRC em 1-7 casos/1.000, o que é significativamente maior do que a prevalência da doença em países desenvolvidos, como os Estados Unidos, onde varia entre 0,1-0,4 casos/1.000 escolares^{7,15}.

A frequência da FR aguda no Brasil difere de acordo com a região geográfica, porém em todas as regiões observa-se uma redução progressiva do total de internações por esta doença⁶. A taxa de mortalidade por CRC em pacientes internados pelo SUS foi de 6,8% em 2005 e de 7,5% em 2007, com gasto aproximado no tratamento clínico de 52 milhões de reais em 2005 e de 55 milhões em 2007. Gastos de cerca de 94 milhões de reais em 2005 e de 100 milhões em 2007 em procedimentos intervencionistas, cirurgias e valvotomias percutâneas também foram direcionados ao tratamento das sequelas cardíacas da FR⁶.

Na análise de morbidade, o cálculo do índice DALYS – *disability-adjusted life years* (anos potenciais de vida perdidos ajustados para incapacidade) – demonstrou o total de 55 mil anos de vida perdidos em decorrência da FR, ou seja, 26 anos por paciente anualmente no Brasil, baseado em dados do ano 2000⁸.

Esses dados fornecem algumas informações importantes sobre a FR, mas são insuficientes para o conhecimento da real magnitude dos danos causados por esta doença. Torna-se premente, portanto, a construção de um banco de registro nacional de febre reumática, envolvendo a

participação da rede básica e das redes de média e alta complexidade.

Etiopatogenia da febre reumática

O desenvolvimento da FR está associado à infecção de orofaringe pelo EBGA, principalmente em crianças e adolescentes¹⁶. Fatores ambientais e socioeconômicos contribuem para o aparecimento da doença, uma vez que alimentação inadequada, habitação em aglomerados e ausência ou carência de atendimento médico constituem fatores importantes para o desenvolvimento da faringoamigdalite estreptocócica¹⁶. Paralelamente, fatores genéticos de suscetibilidade à doença estão diretamente relacionados ao desenvolvimento da FR e de suas sequelas¹⁷.

Vários sistemas com polimorfismo genético foram e estão sendo estudados com o intuito de elucidar o desencadeamento da FR e, talvez, futuramente, auxiliar sua prevenção em famílias com casos da doença¹⁷.

Desde o início do século XX, os grupos sanguíneos, o estado secretor e não secretor e os alelos do sistema principal de histocompatibilidade HLA de classe I foram estudados e não mostraram correlação com a doença. Em 1979, identificou-se o antígeno denominado 883, presente em linfócitos B de pacientes com FR, que constituiu-se no primeiro marcador de suscetibilidade descrito para a febre reumática. A partir desses dados, foram produzidos anticorpos monoclonais contra o antígeno 883 e o anticorpo monoclonal denominado D8/17 passou a ser considerado marcador genético. No entanto, esse marcador não foi evidenciado em pacientes de vários países. Posteriormente à descoberta do antígeno 883, na década de 1980, foram descritos os antígenos HLA de classe II e passou-se a pesquisar a associação destes antígenos com FR. Os antígenos HLA de classe II também estão presentes nos linfócitos B, como o antígeno 883. Esse fato pode indicar que o antígeno 883, na realidade, seria uma molécula de classe II (HLA-DR), até então não identificada¹⁷.

Hoje se sabe, por estudos populacionais, que há uma associação da doença com os antígenos de classe II e que cada população tem seu próprio marcador (HLA-DR) para suscetibilidade à FR. É interessante notar que o alelo encontrado com mais frequência, independentemente da origem étnica, é o HLA-DR7. Esse achado, de diferentes marcadores para cada população, é corroborado pela observação de que a incidência de FR após faringoamigdalite estreptocócica é praticamente a mesma em todo o mundo (entre 1%-5%), não variando em populações diferentes. É possível que diferentes cepas de estreptococos estejam envolvidas e que as diversas moléculas HLA de classe II reconheçam peptídeos antigênicos diferentes. Outros marcadores genéticos associados ao desenvolvimento da FR e relacionados com a resposta inflamatória foram identificados, recentemente, por metodologias de biologia molecular, como alelos que codificam para a produção de proteínas pró-inflamatórias, como TNF- α e o alelo responsável pela deficiência na produção da lecitina ligadora da manose (MBL), que tem a função de eliminar a bactéria pela ativação do complemento na fase inicial da infecção¹⁷.

A resposta imune na doença reumática

A existência de processo autoimune na FR foi postulada após a observação de que as lesões no coração estavam associadas a anticorpos que reconheciam tecido cardíaco por mimetismo molecular, cujos dados foram experimentalmente confirmados por Kaplan^{16,17}. Assim, anticorpos e linfócitos T do hospedeiro dirigidos contra antígenos estreptocócicos também reconhecem estruturas do hospedeiro, iniciando o processo de autoimunidade. A resposta mediada por linfócitos T parece ser especialmente importante em pacientes que desenvolvem cardite grave. Os anticorpos na FR são importantes durante sua fase inicial e, provavelmente, pelas manifestações de poliartrite e coreia de Sydenham.

Na cardite reumática, anticorpos reativos ao tecido cardíaco, por reação cruzada com antígenos do estreptococo, se fixam à parede do endotélio valvar e aumentam a expressão da molécula de adesão VCAM I, que atrai determinadas quimiocinas e favorecem a infiltração celular por neutrófilos, macrófagos e, principalmente, linfócitos T, gerando inflamação local, destruição tecidual e necrose^{16,17}.

Estudos histológicos de pacientes com cardite e CRC mostraram células plasmáticas cercadas por linfócitos T CD4⁺ próximos a fibroblastos, sugerindo interação entre a célula plasmática (linfócito B) e o linfócito T. Os nódulos de Aschoff¹⁷, considerados patognomônicos da doença e compostos por agregados de células semelhantes a macrófagos e monócitos, exercem a função de células apresentadoras de antígeno para as células T. Várias citocinas pró-inflamatórias são produzidas nas diversas fases evolutivas dos nódulos de Aschoff. Dessa forma, além da reação cruzada inicial, há apresentação continuada de antígenos no sítio da lesão, o que amplifica a resposta imune e a ativação de grande número de clones autorreativos de linfócitos T^{17,18}.

A presença de linfócitos T CD4⁺ no tecido cardíaco foi demonstrada em grande quantidade em pacientes com CRC e sugere papel direto destas células na patologia da doença. O papel funcional desses linfócitos foi demonstrado a partir do isolamento de clones de linfócitos T infiltrantes do tecido cardíaco (miocárdio e valvas), provenientes de pacientes submetidos à cirurgia para correção valvar e capazes de reconhecer tanto antígenos da proteína M do estreptococo quanto antígenos cardíacos, evidenciando pela primeira vez o mimetismo molecular que ocorre entre o tecido cardíaco e o estreptococo, com ativação de linfócitos T CD4⁺ levando a processo de autoagressão¹⁸.

A produção de citocinas influencia de forma decisiva a resposta imune nos pacientes com FR. O número aumentado de linfócitos T CD4⁺ no sangue periférico de pacientes com cardite está ligado ao aumento de IL-1, TNF- α e IL-2 no soro. No tecido cardíaco de pacientes com cardiopatia reumática grave há predomínio de células mononucleares secretoras de TNF- α e IFN- γ (padrão Th1), enquanto raras células mononucleares infiltrantes das válvulas produzem IL-4 e citocina reguladora da resposta inflamatória. Portanto, a baixa produção de IL-4 está correlacionada com a progressão das lesões valvares na CRC, enquanto no miocárdio, onde há grande número de células produtoras de IL-4, ocorre cura da miocardite após algumas semanas¹⁹.

Com base nesses dados, postula-se que a produção de citocinas direciona para uma resposta celular (Th1), causando quadros de cardite grave e seqüela valvar e, provavelmente, para uma resposta predominantemente humoral (Th2), que causaria quadro clínico com coreia e artrite. Essa diferença de resposta é vista também na apresentação clínica, pois se observou que apenas 5% dos pacientes com cardite grave cursaram com coreia, enquanto a incidência entre os pacientes com cardite leve foi de 65%²⁰.

Diagnóstico

O diagnóstico da febre reumática é clínico, não existindo sinal patognomônico ou exame específico. Os exames laboratoriais, apesar de inespecíficos, sustentam o diagnóstico do processo inflamatório e da infecção estreptocócica. Os critérios de Jones, estabelecidos em 1944²¹, tiveram a sua última modificação em 1992^{22,23} e continuam sendo considerados o “padrão ouro” para o diagnóstico do primeiro surto da FR (Tabela 1). A divisão dos critérios em maiores e menores é baseada na especificidade e não na frequência da manifestação. Outros sinais e sintomas, como epistaxe, dor abdominal, anorexia, fadiga, perda de peso e palidez podem estar presentes, mas não estão incluídos entre as manifestações menores dos critérios de Jones.

A probabilidade de FR é alta quando há evidência de infecção estreptocócica anterior, determinada pela elevação dos títulos da antiestrepolisina O (ASLO), além da presença de pelo menos dois critérios maiores ou um critério maior e dois menores. Com as sucessivas modificações, os critérios melhoraram em especificidade e perderam em sensibilidade devido à obrigatoriedade de comprovação da infecção estreptocócica.

Os critérios de Jones modificados pela *American Heart Association* (AHA) em 1992 devem ser utilizados para o diagnóstico do primeiro surto da doença, enquanto os critérios de Jones revistos pela OMS e publicados em 2004⁽²⁾ destinam-se também ao diagnóstico das recorrências da FR em pacientes com CRC estabelecida (Tabela 2).

Uma vez que outros diagnósticos sejam excluídos, a coreia, a cardite indolente e as recorrências são três exceções em que os critérios de Jones não têm que ser rigorosamente respeitados:

1) Considerando-se a raridade de outras etiologias para a coreia, sua presença implica no diagnóstico de FR, mesmo na ausência dos outros critérios ou da comprovação da infecção estreptocócica anterior;

2) Na cardite indolente, as manifestações clínicas iniciais são pouco expressivas e, quando o paciente procura o médico, as alterações cardíacas podem ser a única manifestação, e os exames de fase aguda, assim como os títulos de anticorpos para o estreptococo, podem estar normais;

3) Nos casos em que o paciente tem história de surto agudo prévio ou de cardiopatia crônica comprovada, o diagnóstico de recorrência pode ser baseado em apenas um sinal maior ou em vários sinais menores²² ou, simplesmente, em dois sinais menores pelo critério da OMS³.

Diagnóstico da faringoamigdalite

O isolamento do estreptococo do grupo A em vias aéreas superiores pode representar uma infecção ou a condição de portador são. Ressalte-se que apenas nos casos de infecção ocorre elevação de anticorpos e, conseqüentemente, risco de desenvolver FR²⁴. Por outro lado, aproximadamente 30%

Tabela 1 - Critérios de Jones modificados para o diagnóstico de febre reumática (1992)

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

Evidência de infecção pelo estreptococo do grupo A por meio de cultura de orofaringe, teste rápido para EBGA e elevação dos títulos de anticorpos (ASLO); Adaptado de Dajani et al, Jones criteria 1992 Update – AHA²².

Tabela 2 - Critérios da Organização Mundial da Saúde (2004) para o diagnóstico do primeiro surto, recorrência e cardiopatia reumática crônica (baseados nos critérios de Jones modificados)

Categorias diagnósticas	Critérios
Primeiro episódio de febre reumática.*	Dois critérios maiores ou um maior e dois menores mais a evidência de infecção estreptocócica anterior.
Recorrência de febre reumática em paciente sem doença cardíaca reumática estabelecida.†	Dois critérios maiores ou um maior e dois menores mais a evidência de infecção estreptocócica anterior.
Recorrência de febre reumática em paciente com doença cardíaca reumática estabelecida.	Dois critérios menores mais a evidência de infecção estreptocócica anterior.‡
Coreia de Sydenham.	Não é exigida a presença de outra manifestação maior ou evidência de infecção estreptocócica anterior.
Cardite reumática de início insidioso.†	
Lesões valvares crônicas da CRC: diagnóstico inicial de estenose mitral pura ou dupla lesão de mitral e/ou doença na valva aórtica, com características de envolvimento reumático.§	Não há necessidade de critérios adicionais para o diagnóstico de CRC.

**Pacientes podem apresentar apenas poliartrite ou monoartrite + três ou mais sinais menores + evidência infecção estreptocócica prévia. Esses casos devem ser considerados como “febre reumática provável” e orientados a realizar profilaxia secundária, sendo submetidos a avaliações cardiológicas periódicas; †Endocardite infecciosa deve ser excluída; ‡ Alguns pacientes com recidivas não preenchem esses critérios; §Cardiopatia congênita deve ser excluída; Fonte: OMS 2004 ou Adaptado de WHO Technical Report Series 923, Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease, Geneva 2004².*

dessas infecções pelo EBGA são de manifestações subclínicas²⁵. Esse fato pode resultar na não procura de atendimento médico por parte dos pacientes, assim como no subdiagnóstico da doença por parte dos médicos.

O diagnóstico da faringoamigdalite estreptocócica permite o adequado tratamento antimicrobiano e, conseqüentemente, a prevenção primária da FR. O diagnóstico diferencial da infecção estreptocócica de orofaringe, responsável por aproximadamente 30% dos casos de faringoamigdalites²⁶ deve ser feito, particularmente, com as infecções virais. As manifestações clínicas podem auxiliar nessa diferenciação. O diagnóstico de faringoamigdalite estreptocócica pode ser sugerido pela presença dos critérios clínicos validados pela OMS, os quais incluem: mal-estar geral, vômitos, febre elevada, hiperemia e edema de orofaringe, bem como petéquias e exsudato purulento, além de gânglios cervicais palpáveis e dolorosos. Por outro lado, presença de coriza, tosse, rouquidão e conjuntivite sugerem infecção viral².

Recomenda-se a comprovação laboratorial da infecção pelo EBGA. A cultura de orofaringe é o “padrão ouro” para o diagnóstico da faringoamigdalite estreptocócica e tem sensibilidade entre 90%-95%. Quando comparado à cultura, o teste rápido para a detecção de antígeno tem a vantagem da rapidez do resultado e, também, apresenta sensibilidade de 80% e especificidade de 95%. Diante de quadro clínico sugestivo de faringoamigdalite estreptocócica e teste rápido negativo, recomenda-se a realização de cultura de orofaringe^{26,27}.

Exames sorológicos traduzem uma infecção pregressa e não têm valor para o diagnóstico do quadro agudo da faringoamigdalite estreptocócica. Os testes mais comumente utilizados são a antiestreptolisina O (ASLO) e a anti-desoxyribonuclease B (anti-DNase)²⁴. A dosagem dos títulos de ASLO confirma apenas a presença de infecção estreptocócica anterior. A elevação dos títulos se inicia por volta do 7º dia após a infecção e atinge o pico entre a 4ª e a 6ª semana, mantendo-se elevada por meses, às vezes até por um ano após a infecção. Recomenda-se a realização de duas dosagens de ASLO com intervalo de 15 dias (IB). Tem sido observado que aproximadamente 20% dos pacientes com FR não cursam com elevação da ASLO²⁸. Recomenda-se a utilização dos limites-padrão de cada laboratório para a análise dos resultados.

Critérios Maiores

Artrite

A artrite é a manifestação mais comum da FR, presente em 75% dos casos, com evolução autolimitada e sem sequelas. Muitas vezes é o único critério maior presente, principalmente em adolescentes e adultos. Nos casos de associação com cardite, tem sido descrita correlação inversa entre a gravidade das duas manifestações².

A diferenciação entre artrite (critério maior) e artralgia (critério menor) é feita em bases clínicas. Artralgia significa apenas dor articular, enquanto a artrite é definida como a presença de edema na articulação ou, na falta deste, pela associação da dor com a limitação de movimentos.

A artrite típica da FR evolui de forma assimétrica e migratória, ou seja, quando os sintomas melhoram em uma articulação, aparecem em outra. O quadro articular afeta preferencialmente as grandes articulações, particularmente dos membros inferiores. A duração do processo inflamatório em cada articulação raramente ultrapassa uma semana e o quadro total cessa em menos de um mês. A artrite é, em geral, muito dolorosa, apesar de não mostrar sinais inflamatórios intensos ao exame físico. A resposta aos anti-inflamatórios não hormonais é rápida e frequentemente a dor desaparece em 24 horas, enquanto os outros sinais inflamatórios cessam de dois a três dias.

Embora o padrão típico seja observado em cerca de 80% dos casos, existem apresentações atípicas que requerem outras considerações no diagnóstico diferencial, as quais incluem artrite aditiva (envolvimento progressivo e simultâneo de varias articulações, sem cessar a inflamação nas anteriores), monoartrite e acometimento de pequenas articulações e da coluna vertebral. O uso precoce de anti-inflamatórios não hormonais pode ser responsável pela ausência da característica migratória da artrite, já que a excelente resposta impede a progressão dos sinais e sintomas, podendo resultar no quadro monoarticular. Nesses casos, a suspensão dos anti-inflamatórios pode fazer retornar o quadro de artrite e permitir uma melhor avaliação do diagnóstico. As pequenas articulações, como as interfalangeanas e as metacarpofalangeanas, podem estar envolvidas, mas sempre deve haver o acometimento concomitante de grandes articulações. Artrite da coluna, principalmente cervical, pode ser revelada pela presença de dor e limitação de movimentos.

Artrite reativa pós-estreptocócica

A artrite reativa pós-estreptocócica (ARPE) afeta todas as faixas etárias, especialmente adultos, com envolvimento de mais de uma articulação, mas não preenche os critérios de Jones para diagnóstico de FR. O intervalo de tempo entre a infecção de orofaringe e o início do quadro articular é de cerca de 10 dias, portanto mais curto do que na artrite reumática. Alguns autores consideram a ARPE como parte do espectro da FR, enquanto outros a consideram uma entidade distinta.

Habitualmente a ARPE tem caráter cumulativo e persistente, envolvendo grandes e/ou pequenas articulações e não apresenta resposta satisfatória ao uso de salicilatos ou de outros agentes anti-inflamatórios não hormonais⁽²⁹⁾.

O grau de envolvimento cardíaco concomitante é incerto e, provavelmente, incomum. Diante das dificuldades na diferenciação da ARPE e da artrite reumática, os pacientes com ARPE devem ser considerados portadores de FR quando preencherem os critérios de Jones^(2,4). (I-C)

Cardite

A cardite é a manifestação mais grave da FR, pois é a única que pode deixar sequelas e acarretar óbito. A manifestação ocorre entre 40%-70% dos primeiros surtos, embora séries mais recentes, em que a ecocardiografia foi utilizada para avaliação, demonstrem prevalências mais elevadas^{15,30-32}. A cardite tende a aparecer em fase precoce e, mais frequentemente, é diagnosticada nas três primeiras semanas

da fase aguda. O acometimento cardíaco é caracterizado pela pancardite, entretanto são as lesões valvares as responsáveis pelo quadro clínico e pelo prognóstico.

O acometimento pericárdico não é comum, não ocorre isoladamente e não resulta em constrição. A pericardite está sempre associada à lesão valvar e é diagnosticada pela presença de atrito e/ou derrame pericárdico, abafamento de bulhas, dor ou desconforto precordial. Nos casos leves, o acometimento pericárdico é um achado exclusivo do estudo ecocardiográfico. Grandes derrames pericárdicos e tamponamento cardíaco são raros.

A miocardite tem sido diagnosticada com base no abafamento da primeira bulha, no galope protodiastólico, na cardiomegalia e na insuficiência cardíaca congestiva. Apesar das evidências histológicas e imunológicas do envolvimento do miocárdio, a insuficiência cardíaca é causada pela lesão valvar (valvite) e não pelo acometimento miocárdico^{33,34}. Os índices de função sistólica do ventrículo esquerdo estão geralmente preservados nos surtos iniciais.

O acometimento do endocárdio (endocardite/valvite) constitui a marca diagnóstica da cardite, envolvendo com maior frequência as valvas mitral e aórtica. Na fase aguda, a lesão mais frequente é a regurgitação mitral, seguida pela regurgitação aórtica. Por outro lado, as estenoses valvares ocorrem mais tardiamente, na fase crônica. Vale ressaltar que a regurgitação de valva mitral tem maior tendência para regressão total ou parcial do que a regurgitação aórtica.

Três sopros são característicos do primeiro episódio e podem não representar disfunção valvar definitiva: sopro sistólico de regurgitação mitral, sopro diastólico de Carey Coombs e sopro diastólico de regurgitação aórtica. A ausência de sopro não afasta a possibilidade de comprometimento cardíaco. Cardites discretas não acompanhadas de outros sintomas da doença podem passar despercebidas, e a lesão valvar pode somente ser evidenciada em exames médicos de rotina ou por ocorrência de surtos subsequentes.

A cardite subclínica é encontrada em pacientes com artrite isolada e/ou coreia pura, sem achados auscultatórios de lesão valvar, mas com um padrão patológico de regurgitação ao dopplerecardiograma. É importante utilizar critérios rígidos para diferenciar a regurgitação patológica da fisiológica.

A cardite recorrente é suspeitada por meio da detecção de um novo sopro ou pelo aumento da intensidade de sopros previamente existentes, atrito ou derrame pericárdico, aumento de área cardíaca ou insuficiência cardíaca associada à evidência de infecção estreptocócica anterior.

Na cardite indolente, as manifestações clínicas são discretas e o quadro clínico tem evolução prolongada.

A gravidade da cardite, na dependência do grau de envolvimento cardíaco, varia desde a forma subclínica até a fulminante. De acordo com os achados clínicos, radiológicos, eletrocardiográficos e dopplerecardiográficos, a cardite pode ser classificada nas seguintes categorias³⁵⁻³⁷:

- *Cardite subclínica*: exame cardiovascular dentro dos limites normais, associado a exames radiológicos e eletrocardiográficos normais, com exceção do intervalo PR; exame dopplerecardiográfico identificando regurgitação

mitral e/ou aórtica em grau leve, com características patológicas diferenciadas das regurgitações fisiológicas (Tabela 3).

- *Cardite leve*: presença de taquicardia desproporcional à febre, abafamento da primeira bulha, sopro sistólico mitral, área cardíaca normal, exames radiológico e eletrocardiográfico normais, com exceção do prolongamento do intervalo PR; regurgitações leves ou leves/moderadas ao dopplerecardiograma, com ventrículo esquerdo de dimensões normais.

- *Cardite moderada*: dados clínicos mais evidentes do que na cardite leve, com taquicardia persistente e sopro de regurgitação mitral mais intenso, porém sem frêmito, associado ou não ao sopro aórtico diastólico; sopro de Carey Coombs pode estar presente; sinais incipientes de insuficiência cardíaca, aumento leve da área cardíaca e congestão pulmonar discreta podem ser encontrados no raio-x de tórax; extrassístoles, alterações de ST-T, baixa voltagem, prolongamento dos intervalos do PR e QTc podem estar presentes ao eletrocardiograma; ao dopplerecardiograma, a regurgitação mitral é leve a moderada, isolada ou associada à regurgitação aórtica de grau leve a moderado e com aumento das câmaras esquerdas em grau leve a moderado.

- *Cardite grave*: além dos achados da cardite moderada, encontram-se sinais e sintomas de insuficiência cardíaca; arritmias, pericardite e sopros relacionados a graus mais importantes de regurgitação mitral e/ou aórtica podem ocorrer; no exame radiológico, identificam-se cardiomegalia e sinais de congestão pulmonar significativos; o eletrocardiograma demonstra sobrecarga ventricular esquerda e, às vezes, direita; ao dopplerecardiograma, estão presentes regurgitação mitral e/ou aórtica de grau moderado/importante, e as câmaras esquerdas mostram, no mínimo, aumento moderado.

Coreia de Sydenham

A coreia de Sydenham (CS) ocorre predominantemente em crianças e adolescentes do sexo feminino, sendo rara após os 20 anos de idade. Sua prevalência varia de 5%-36% em diferentes relatos, com início insidioso caracterizado, geralmente, por labilidade emocional e fraqueza muscular que dificultam o diagnóstico².

Trata-se de uma desordem neurológica caracterizada por movimentos rápidos involuntários incoordenados, que desaparecem durante o sono e são acentuados em situações de estresse e esforço. Esses movimentos podem acometer músculos da face, lábios, pálpebras e língua e são, com frequência, generalizados. Disartria e dificuldades na escrita também podem ocorrer. O surto da coreia dura, em média, de dois a três meses, mas pode prolongar-se por mais de um ano. Também foram descritas manifestações neuropsiquiátricas, como tiques e transtorno obsessivo compulsivo.

Embora possa ocorrer como manifestação isolada da FR, a CS se apresenta, com frequência, associada à cardite clínica ou subclínica e, mais raramente, à artrite³⁴. Também pode aparecer no início do surto, mas geralmente ocorre como manifestação tardia até 7 meses após a infecção estreptocócica².

Nos casos em que a coreia é a única manifestação da FR ou é acompanhada somente por artrite, deve ser solicitado, se

possível, o anticorpo antinúcleo para descartar a possibilidade de lúpus eritematoso sistêmico. Anticorpos anticardiolipina têm sido descritos em pacientes com CS.

As recorrências tendem a mimetizar o quadro inicial, ou seja, caracterizam-se por quadros coreicos isolados ou associados a outras manifestações. Em alguns casos, a dificuldade em associar as recorrências com a infecção estreptocócica levanta a possibilidade de que outros estímulos possam desencadear os novos episódios.

Eritema marginatum

Constitui manifestação rara, sendo descrita em menos de 3% dos pacientes. Caracteriza-se por eritema com bordas nítidas, centro claro, contornos arredondados ou irregulares, sendo de difícil detecção nas pessoas de pele escura. As lesões são múltiplas, indolores, não pruriginosas, podendo haver fusão, resultando em aspecto serpiginoso. As lesões se localizam principalmente no tronco, abdome e face interna de membros superiores e inferiores, poupando a face; são fugazes, podendo durar minutos ou horas, e mudam frequentemente de forma. Ocorrem geralmente no início da doença, porém podem persistir ou recorrer durante meses. Essa manifestação está associada à cardite, porém não necessariamente à cardite grave.

Nódulos subcutâneos

Os nódulos subcutâneos são raros, presentes apenas em 2%-5% dos pacientes, e estão fortemente associados à presença de cardite grave. São múltiplos, arredondados, de tamanhos variados (0,5-2 cm), firmes, móveis, indolores e recobertos por pele normal, sem características inflamatórias. Localizam-se sobre proeminências e tendões extensores, sendo mais facilmente percebidos pela palpação do que pela inspeção. Ocorrem preferencialmente em cotovelos, punhos, joelhos, tornozelos, região occipital, tendão de Aquiles e coluna vertebral. O aparecimento é tardio (uma a duas semanas após as outras manifestações), regride rapidamente com o início do tratamento da cardite e raramente persiste por mais de um mês. Os nódulos não são patognômicos de FR, já que estruturas semelhantes podem ser encontradas em outras doenças reumáticas, tais como artrite idiopática juvenil poliarticular, lúpus eritematoso sistêmico e doença mista do tecido conjuntivo.

Crítérios Menores

Os sinais menores abrangem características clínicas e laboratoriais inespecíficas que, em conjunto com as manifestações maiores e com a evidência de estreptococcia prévia, ajudam a estabelecer o diagnóstico de FR.

Artralgia

A artralgia isolada afeta as grandes articulações e se caracteriza pela ausência de incapacidade funcional, cuja presença distingue a artrite. A presença de artralgia com padrão poliarticular migratório e assimétrico envolvendo grandes articulações é altamente sugestiva de febre reumática e frequentemente é associada à cardite³⁸. A presença de artrite

como critério maior não permite a inclusão da artralgia como critério menor.

Febre

A febre é frequente no início do surto agudo e ocorre em quase todos os surtos de artrite. Não tem um padrão característico. Em geral, cede espontaneamente em poucos dias e responde rapidamente aos anti-inflamatórios não hormonais. Pacientes com cardite não associada à artrite podem cursar com febre baixa, enquanto os que se apresentam com coreia pura são afebris.

Intervalo PR

O intervalo PR pode estar aumentado em pacientes com febre reumática, mesmo na ausência de cardite, assim como em indivíduos normais. O eletrocardiograma deve ser solicitado em todos os pacientes com suspeita de FR e repetido para registrar o retorno à normalidade. Na criança, considera-se o intervalo PR aumentado quando apresenta valores acima de 0,18 s e, nos adolescentes e adultos, acima de 0,20 s³⁵.

Reagentes de fase aguda

As provas de atividade inflamatória ou reagentes de fase aguda não são específicas da FR, porém auxiliam no monitoramento da presença de processo inflamatório (fase aguda) e da sua remissão.

A velocidade de hemossedimentação (VHS) se eleva nas primeiras semanas de doença. Ressalte-se que, na presença de anemia, a VHS pode estar superestimada, bem como subestimada, nos pacientes com insuficiência cardíaca.

A proteína C reativa (PCR) se eleva no início da fase aguda e seus valores diminuem no final da segunda ou da terceira semana. Sempre que possível deve ser titulada, sendo mais fidedigna que a VHS.

A alfa-1-glicoproteína ácida apresenta títulos elevados na fase aguda da doença, mantendo-se elevada por tempo mais prolongado. Deve ser utilizada para monitorar a atividade da FR.

Na eletroforese de proteína, a alfa-2-globulina se eleva precocemente na fase aguda e pode ser utilizada também para o seguimento da atividade da doença.

É importante ressaltar que qualquer combinação das provas laboratoriais de fase aguda deve ser considerada como apenas uma manifestação menor da FR.

Exames complementares para avaliação do comprometimento cardíaco na FR

Radiografia de tórax e eletrocardiograma

Recomenda-se a realização do exame radiológico do tórax para investigação de cardiomegalia e de sinais de congestão pulmonar. A análise sequencial caracterizando o aumento da área cardíaca fala a favor de atividade reumática, e a presença de congestão pulmonar caracteriza a cardite grave.

A respeito do eletrocardiograma, os achados são inespecíficos, geralmente transitórios e representados principalmente por taquicardia sinusal, distúrbios de condução, alterações de ST-T e baixa voltagem do complexo QRS e da onda T no plano frontal. O eletrocardiograma normal não exclui o envolvimento cardíaco, e o diagnóstico de cardite não deve ser baseado unicamente em anormalidade eletrocardiográficas. Conforme descrito anteriormente, o intervalo PR aumentado é considerado um critério menor. Pode ser encontrado em pacientes com FR com ou sem cardite e ser observado ainda em crianças normais^{30,33}. O bloqueio AV do 3º grau e o bloqueio do ramo esquerdo são raros na doença reumática ativa.

Observa-se que em crianças e adolescentes portadores de cardite, há uma tendência ao alongamento do intervalo QT^{35,39}. Também foi registrado um aumento na dispersão do QT, assim como sua redução com a melhora dos sintomas⁴⁰. As arritmias cardíacas ocasionalmente encontradas, em geral, são autolimitadas e benignas. Arritmias complexas, incluindo torsades de pointes, são raras.

Ecocardiograma

Estudos recentes utilizando achados ecocardiográficos apontam para maiores prevalências da cardite, quando comparados com as estimativas baseadas exclusivamente na investigação clínica^{15,41-43}.

Persistência ou agravamento das lesões valvares ao ecocardiograma poderão ocorrer, mesmo com regressão dos achados clínicos¹⁵. Assim, a OMS recomenda, nas áreas em que a doença é endêmica, a utilização da ecocardiografia para diagnosticar cardite subclínica^{2,4}. (I-B) Os critérios ecocardiográficos para o diagnóstico de valvite subclínica estão descritos na Tabela 3.

Na fase aguda da doença, a regurgitação mitral é a alteração mais frequente. Para se aumentar a especificidade do diagnóstico ecocardiográfico da regurgitação mitral é necessário que alterações valvares morfológicas também estejam presentes⁴⁵. A regurgitação mitral é causada por dilatação ventricular, dilatação do anel mitral e pelo prolapso mitral. Ruptura de cordoalha envolvendo o folheto anterior pode ocorrer excepcionalmente. A regurgitação aórtica é a segunda lesão mais frequente, e lesões valvares obstrutivas

Tabela 3 - Critérios dopplerecardiográficos para o diagnóstico de valvite subclínica

Tipo	Critérios*
Regurgitação mitral*	Jato regurgitante holossistólico para o átrio esquerdo com velocidade de pico > 2,5 mm/s e com extensão > 1 cm; padrão em mosaico e identificado no mínimo em dois planos.
Regurgitação aórtica*	Jato regurgitante holodiastólico para o ventrículo esquerdo com velocidade de pico > 2,5 mm/s e identificado no mínimo em dois planos.

Adaptado de Veasy LG (1995)⁴⁴; *Espessamento dos folhetos valvares aumenta a especificidade dos achados^{15,34}.

não ocorrem nos episódios iniciais da FR. Espessamento valvar é frequente, e têm sido observados nódulos valvares focais que desaparecem durante a evolução⁴⁶. O diagnóstico da valvite não deve ser baseado em lesões isoladas do lado direito do coração.

A função ventricular esquerda é normal no episódio inicial e, mesmo nas recorrências, a maioria dos pacientes mantém função preservada. Derrame pericárdico, em geral pequeno, ocorre com frequência, mas nem sempre se relaciona com a presença de atrito pericárdico.

Outros exames diagnósticos

A baixa sensibilidade da biópsia endomiocárdica para o diagnóstico da cardite limita o uso desta técnica na investigação clínica. A cintilografia com gálio-67 mostra melhores resultados quando comparada à cintilografia antimiosina, mas a experiência com ambos os métodos para se obter imagem da inflamação miocárdica é limitada⁴⁷.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial da FR deve ser feito com um grande número de doenças (Tabela 4).

Tratamento da febre reumática aguda

Introdução

O objetivo do tratamento da FR aguda é suprimir o processo inflamatório, minimizando as repercussões clínicas sobre o coração, articulações e sistema nervoso central, além de erradicar o EBGa da orofaringe e promover o alívio dos principais sintomas.

Medidas gerais

Hospitalização: (IIa-C) diante de pacientes com suspeita de FR, primeiro surto ou recorrência, a necessidade de hospitalização varia de acordo com a gravidade da apresentação clínica. Indica-se internação hospitalar para os casos de cardite moderada ou grave, artrite incapacitante e coreia grave¹⁴. A hospitalização pode também ter como objetivo abreviar o tempo entre a suspeita clínica e o diagnóstico, bem como iniciar rapidamente o tratamento. Além disso, deve ser uma oportunidade para promover a educação do paciente e de sua família, no que se refere às informações sobre a doença e à necessidade de adesão à profilaxia secundária. O tempo de hospitalização dependerá do controle dos sintomas, principalmente do quadro de cardite.

Repouso: (IIa-C) durante muitos anos, especialmente antes do surgimento da penicilina, alguns estudos mostraram que o repouso no leito estava associado a uma redução na duração e na intensidade da cardite⁴⁸, bem como na redução do tempo do surto agudo⁴⁹. Entretanto, até o momento, não há evidências decorrentes de estudo randomizado que comprovem os benefícios dessa conduta.

Não há mais recomendação de repouso absoluto no leito para a maior parte dos pacientes com FR. Os pacientes com

Tabela 4 - Diagnóstico diferencial das principais manifestações da febre reumática

Artrite	Cardite	Coreia	Nódulos subcutâneos	Eritema marginado
Infeciosas virais: rubéola, caxumba, hepatite. Bacterianas: gonococos, meningococos, endocardite bacteriana. Reativas: pós-entéricas ou pós-infecções urinárias. Doenças hematológicas: anemia falciforme. Neoplasias: leucemia linfoblástica aguda. Doenças reumáticas: lúpus eritematoso sistêmico, artrite idiopática juvenil, vasculites.	Infeciosas virais: pericardites e perimicardites. Doenças reumáticas: artrite idiopática juvenil, lúpus eritematoso sistêmico. Outros: sopro inocente, sopro anêmico, aorta bicúspide, prolapso de valva mitral.	Infeciosas: encefalites virais. Doenças reumáticas: lúpus eritematoso sistêmico. Outros: síndrome antifosfolípide, coreia familiar benigna.	Doenças reumáticas: artrite idiopática juvenil, lúpus eritematoso sistêmico. Outros: nódulos subcutâneos benignos.	Infeciosas: septicemias Reações a drogas Doenças reumáticas Idiopático

FR aguda deverão, entretanto, ficar em repouso relativo (domiciliar ou hospitalar) por um período inicial de duas semanas. Nos casos de cardite moderada ou grave, deve-se recomendar repouso relativo no leito por um período de 4 semanas⁵⁰. O retorno às atividades habituais deverá ser gradual⁵¹, dependendo da melhora dos sintomas e da normalização ou redução acentuada das provas de atividade inflamatória (VHS e PCR).

Controle da temperatura: quando a febre for baixa, não há necessidade de administração de medicamentos antitérmicos. Já nos casos de febre mais alta (igual ou superior a 37,8 °C), recomenda-se utilizar o paracetamol, como primeira opção, ou dipirona, como segunda opção. Não é recomendável o uso de anti-inflamatórios não esteroides, inclusive o ácido acetilsalicílico, até que se confirme o diagnóstico de FR.

Erradicação do estreptococo

O tratamento da faringoamigdalite e a erradicação do estreptococo da orofaringe devem ser feitos na vigência da suspeita clínica da FR, independentemente do resultado da cultura de orofaringe. O objetivo é reduzir a exposição antigênica do paciente ao estreptococo e impedir a propagação de cepas reumatogênicas na comunidade. Nos casos de primeiro surto, o tratamento instituído corresponde ao início da profilaxia secundária^{2,4,52}. Os esquemas terapêuticos para a erradicação do estreptococo estão discriminados no subtítulo Profilaxia.

Tratamento da artrite

De modo geral, o uso dos anti-inflamatórios não esteroides (AINE) apresenta bons resultados no controle da artrite, levando ao desaparecimento dos sinais e sintomas entre 24-48 horas. O ácido acetilsalicílico (AAS) se mantém como a primeira opção para o tratamento do comprometimento articular há mais de 50 anos. Em crianças, a dose utilizada inicialmente é de 80-100 mg/kg/dia, dividida em 4 tomadas

diárias. Tal dose deverá ser reduzida para 60 mg/kg/dia após duas semanas de tratamento, caso tenha ocorrido melhora dos sinais e sintomas, devendo ser mantida por um período em torno de 4 semanas, de modo a cobrir o período de atividade inflamatória da doença². (I-A) Em adultos, a dose recomendada é de 6-8 g/dia.

Na presença de algum processo viral agudo, sugere-se que o AAS seja suspenso pelo risco de síndrome de Reye³⁸.

O naproxeno é considerado uma boa alternativa ao AAS, com a mesma eficácia, maior facilidade posológica e melhor tolerância. A dose utilizada é de 10-20 mg/kg/dia, em duas tomadas diárias, com duração de tratamento similar ao AAS^{53,54}. (I-A)

As artrites reativas pós-estreptocócicas podem não apresentar boa resposta clínica ao tratamento com AAS e naproxeno. Nesses casos, está indicado o uso da indometacina^{55,56}.

Na vigência de quadros articulares agudos sem diagnóstico definido, analgésicos deverão ser utilizados como primeira opção, tais como o acetaminofeno ou a codeína, de modo a permitir uma melhor caracterização do quadro articular e, conseqüentemente, um diagnóstico e tratamento mais adequados.

Os corticoides não estão indicados habitualmente nos casos de artrite isolada. Quando houver indicação para o uso de corticosteroide, como no caso da cardite associada, não há necessidade de se manter ou introduzir o AINE.

Tratamento da cardite

O tratamento da cardite é baseado no controle do processo inflamatório, dos sinais de insuficiência cardíaca e das arritmias.

Controle do processo inflamatório: O uso de corticoide e de outros anti-inflamatórios na cardite reumática foi avaliado em uma metanálise recente, que não mostrou

haver redução na incidência de doença valvar cardíaca após um ano de tratamento com corticoides ou imunoglobulinas, quando comparados com placebo ou ácido acetilsalicílico⁵⁷. Os autores chamam a atenção para o fato da maioria dos estudos serem antigos e não possibilitarem análise estatística adequada, e orientam para a realização de novos estudos controlados e randomizados para a avaliação do uso de corticoide oral ou endovenoso na cardite aguda.

Apesar de não haver evidência de melhora da lesão valvar que justifique o uso de corticoide na cardite com perspectiva de melhora do prognóstico da lesão cardíaca, seu uso na cardite moderada e grave, assim como naqueles que cursam com pericardite, tem por objetivo a redução do tempo de evolução do quadro de cardite, bem como uma melhora do processo inflamatório³⁷. Dessa forma, indica-se o tratamento da cardite com corticoide nos casos de cardite moderada e grave. (I-B)

No caso da cardite leve, considerando que o paciente é assintomático, a evidência em favor do tratamento anti-inflamatório é insuficiente e o uso dos salicilatos não estaria recomendado, uma vez que estudos realizados demonstraram não haver redução na incidência de CR^{58,59}. Na prática clínica, não há consenso, observando-se três tipos de orientação: a) não utilizar nenhum tipo de anti-inflamatório³⁸; b) utilizar anti-inflamatório não hormonal (AAS)¹⁴; ou c) utilizar corticoide oral⁶⁰ em doses e duração de tratamento menores.

O esquema de corticoterapia na cardite que tem sido preconizado é com prednisona, 1-2 mg/Kg/dia, via oral (ou o equivalente por via endovenosa, na impossibilidade de via oral), sendo a dose máxima de 80 mg/dia^{2,4,50,61}.

Três aspectos importantes precisam ser considerados no tratamento da cardite:

a) Tempo de uso do corticoide: dose plena durante o período de 2-3 semanas, dependendo do controle clínico e laboratorial (PCR e VHS), reduzindo-se a dose gradativamente a cada semana (20%-25% da dose), sendo indicado um tempo total de tratamento em torno de 12 semanas na cardite moderada e grave e de 4-8 semanas na cardite leve, quando for feita a opção do emprego de corticoide nessa categoria;

b) Pulsoterapia: a pulsoterapia com metilprednisolona endovenosa (30 mg/Kg/dia) em ciclos semanais intercalados pode ser utilizada como terapia anti-inflamatória em casos de cardite reumática grave, refratária ao tratamento inicial^{14,62,63}, ou naqueles pacientes que necessitam de cirurgia cardíaca em caráter emergencial. (I-C) O uso da pulsoterapia como primeira opção terapêutica pode ser indicada nos pacientes com quadro clínico muito grave e insuficiência cardíaca de difícil controle^{2,64}, ou ainda em pacientes que não tenham condições clínicas de receber corticoide por via oral; (IIb-B)

c) Controle da insuficiência cardíaca (IC): nos casos de IC leve ou moderada, o tratamento deve ser feito com uso de diuréticos e restrição hídrica. Indica-se o uso de furosemida na dose de 1-6 mg/kg/dia e espironolactona na dose de 1-3 mg/kg/dia. Estão indicados os inibidores de enzima conversora de angiotensina (IECA), principalmente nas situações de insuficiência aórtica importante, podendo-se utilizar o captopril 1-2 mg/kg/dia, ou enalapril 0,5-1 mg/kg/dia. A digoxina também pode ser utilizada, principalmente

na presença de disfunção ventricular confirmada pelo ecocardiograma ou de fibrilação atrial, sendo recomendada a dose de 7,5-10 mcg/kg/dia em crianças e de 0,125-0,25 mg/dia em adultos⁴⁹. Nos casos de fibrilação atrial, a prescrição de anticoagulação deve ser considerada.

Cirurgia cardíaca na FR aguda: em algumas situações de cardite refratária ao tratamento clínico padrão, com lesão valvar grave, pode ser necessária a realização de um tratamento cirúrgico na fase aguda. Isso ocorre principalmente nas lesões de valva mitral com ruptura de cordas tendíneas ou perfuração das cúspides valvares. Embora o risco da cirurgia cardíaca na vigência de processo inflamatório agudo seja mais elevado, essa pode ser a única medida para o controle do processo⁶⁵. (I-C)

Tratamento da coreia

A coreia é uma manifestação tardia da FR, de evolução benigna e autolimitada na maior parte dos casos. Na coreia leve e moderada, estão indicados repouso e a permanência do paciente em ambiente calmo, evitando-se estímulos externos. Os benzodiazepínicos e fenobarbital também podem ser utilizados¹⁴.

O tratamento específico está indicado apenas nas formas graves da coreia, quando os movimentos incoordenados estiverem interferindo na atividade habitual do indivíduo. Nos casos graves, a hospitalização poderá ser necessária.

Os fármacos mais utilizados no controle dos sintomas da coreia são: a) haloperidol 1 mg/dia em duas tomadas, aumentando 0,5 mg a cada três dias, até atingir a dose máxima de 5 mg ao dia; (I-B) b) ácido valproico 10 mg/kg/dia, aumentando 10 mg/kg a cada semana até dose máxima de 30 mg/Kg/dia; (I-B) e c) carbamazepina 7-20 mg/kg/dia^{66,67}. (I-B)

Alguns estudos mais recentes têm mostrado a eficácia do uso de corticosteroides no tratamento sintomático da coreia⁶⁸ (IIb-B) Não existem ainda evidências suficientes para a indicação de outras terapias, tais como a plasmafereze e a administração de gamaglobulina endovenosa⁶⁹.

Monitorização da resposta terapêutica

Para avaliar a resposta terapêutica é fundamental observar se houve o desaparecimento da febre e das principais manifestações clínicas. Deve-se estar atento ainda à normalização das provas inflamatórias – PCR e/ou VHS –, que devem ser monitorizadas a cada 15 dias.

Nos pacientes com comprometimento cardíaco, recomenda-se a realização de ecocardiograma, radiografia de tórax e eletrocardiograma após 4 semanas do início do quadro.

Profilaxia

A incidência de FR tem apresentado redução progressiva em todo o mundo, principalmente em países com melhores índices de desenvolvimento humano, onde tem chegado a níveis de controle quase pleno. Essa tendência foi observada mesmo antes da existência da penicilina e de certos agentes

quimioterápicos, que mais tarde passaram a ser usados para controle das infecções estreptocócicas.

É possível que o controle da doença em países desenvolvidos esteja mais relacionado à melhoria das condições socioeconômicas do que tão somente à introdução de esquemas terapêuticos profiláticos.

No entanto, nos países em desenvolvimento, enquanto não se conseguir um melhor nível de desenvolvimento humano para a população, com menos desigualdade social, as profilaxias (primária e secundária) na atenção à saúde individual precisam ser adequadamente ministradas^{2,13}.

O uso sistemático de penicilina, adotado oficialmente desde 1954 pela OMS para a profilaxia da FR, é um exemplo de eficácia de intervenção preventiva, em razão dos excelentes resultados observados⁷⁰. Sabe-se que o tratamento precoce e adequado das faringoamigdalites estreptocócicas do grupo A com penicilina até o nono dia de sua instalação pode erradicar a infecção e evitar um primeiro surto de FR em um indivíduo suscetível – profilaxia primária²⁶ – ou um novo surto em quem já teve a doença anteriormente – profilaxia secundária⁷¹.

Profilaxia primária

A profilaxia primária é baseada no reconhecimento e tratamento das infecções estreptocócicas, com a finalidade de prevenir o primeiro surto de FR por meio da redução do contato com o estreptococo e tratamento das faringoamigdalites⁷².

Enquanto a redução do contato é medida de difícil execução nos países em desenvolvimento – por demandar melhora dos indicadores sociais, como habitação, nível de escolaridade, infraestrutura de saneamento e acesso ao sistema de saúde –, o tratamento da faringoamigdalite é relativamente simples e eficaz, sendo baseado na administração de antibiótico bactericida, com manutenção de nível sérico por 10 dias. A eficácia dessa

intervenção preventiva da FR é obtida ainda que se inicie o antibiótico até 9 dias após o início do quadro infeccioso.

Recomenda-se, em casos de faringoamigdalite estreptocócica em países com alta prevalência de FR, que esses pacientes sejam prontamente tratados, a fim de se evitar desenvolvimento de novos casos da doença, já que a taxa de transmissão do EBCA em pacientes não tratados é de aproximadamente 35% nos contatos próximos (famílias, escolas ou outras aglomerações populacionais). Ressalta-se que, 24 horas após o início do tratamento com penicilina, o indivíduo torna-se minimamente contagioso⁷³.

A penicilina benzatina continua sendo a droga de escolha para o tratamento desses pacientes, (I-B) em virtude da comprovada suscetibilidade do EBCA, da ação bactericida, da eficácia clínica e bacteriológica da droga, da baixa incidência de efeitos colaterais, da boa aderência ao esquema instituído, do baixo espectro e do baixo custo^{74,75}. Além disso, até o momento, não foi registrada resistência do EBCA à penicilina^{74,76}.

A fenoximetilpenicilina (penicilina V) é a droga de escolha para uso oral. (I-B) Amoxicilina e ampicilina também podem ser opções de tratamento, embora não tenham superioridade, do ponto de vista de eficácia, em relação à penicilina (Tabela 5). Ao se optar pela via de administração oral, a dose, o intervalo das doses e a duração do tratamento de 10 dias devem ser estritamente respeitados, sob pena de não se obter nível sérico adequado para a erradicação do estreptococo. Erros em algum desses itens são observados na prática médica e levam ao insucesso do tratamento.

Cefalosporinas de primeira geração são alternativas aceitáveis, apesar de serem drogas de custo significativamente mais elevado que a penicilina. As cefalosporinas podem causar reações de hipersensibilidade similares às das penicilinas, incluindo anafilaxia. A frequência de alergenidade cruzada entre os dois grupos de fármacos é incerta, relatando-se taxas

Tabela 5 - Recomendações para a profilaxia primária da febre reumática

Medicamento/Opção	Esquema	Duração
Penicilina G Benzatina	Peso < 20 kg 600.000 UI IM	Dose única
	Peso ≥ 20 kg 1.200.000 UI IM	
Penicilina V	25-50.000 U/Kg/dia VO 8/8h ou 12/12h	10 dias
	Adulto – 500.000 U 8/8 h	
Amoxicilina	30-50 mg/Kg/dia VO 8/8h ou 12/12h	10 dias
	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	10 dias
	Dose máxima – 1 g/dia	
Clindamicina	15-25 mg/Kg/dia de 8/8h	10 dias
	Dose máxima – 1.800 mg/dia	
Azitromicina	20 mg/Kg/dia VO 1x/dia (80)	3 dias
	Dose máxima – 500 mg/dia	

na ordem de 5%-10%. Naqueles pacientes com história nítida de anafilaxia às penicilinas, é preferível evitar a prescrição de cefalosporinas⁷⁷.

Nos pacientes que apresentam comprovada alergia à penicilina, eritromicina é a droga de primeira escolha. (I-B) Nos raros casos de alergia à penicilina e eritromicina, a clindamicina pode ser a droga alternativa. (I-B) Podem ainda ser utilizados outros macrolídeos, como a claritromicina e a azitromicina⁷⁶, conforme explicitado na Tabela 5.

Tetraciclina, sulfas e cloranfenicol não devem ser usados para tratamento da faringoamigdalite estreptocócica, em virtude da alta prevalência de resistência do estreptococo a essas drogas e/ou por não erradicarem o EBCA da orofaringe⁷⁸.

Embora a profilaxia primária seja, teoricamente, a melhor maneira de prevenir o aparecimento da doença, a FR pode ocorrer independente dos esforços despendidos na prevenção primária. Uma importante dificuldade encontrada na execução dessas medidas são as formas assintomáticas ou oligossintomáticas das infecções estreptocócicas e os casos de tratamento inadequado, seja pelo uso de antibióticos bacteriostáticos, seja pela administração da medicação adequada por período inferior a 10 dias.

Por fim, salienta-se que a amigdalectomia não é medida recomendada para profilaxia primária da FR^{2,79}.

Profilaxia secundária

A profilaxia secundária consiste na administração contínua de antibiótico específico ao paciente portador de FR prévia ou cardiopatia reumática comprovada, com o objetivo de prevenir colonização ou infecção de via aérea superior pelo EBCA, com consequente desenvolvimento de novos episódios da doença².

A profilaxia secundária regular previne recorrências da doença e reduz a severidade da cardiopatia residual, de modo a prevenir, consequentemente, mortes decorrentes de valvopatias severas.

Após o diagnóstico de FR ser realizado, a profilaxia secundária deve ser prontamente instituída, permanecendo a penicilina benzatina como a droga de escolha. (I-A) Sua eficácia para prevenir a doença está bem estabelecida^{2,75,81-83}. Outras vantagens do uso da penicilina são o baixo custo, a pouca incidência de efeitos colaterais, o baixo espectro

antimicrobiano e inexistência de cepas do EBCA resistentes à penicilina⁷⁶.

A dose recomendada de penicilina é de 1.200.000 U por via intramuscular profunda nos pacientes acima de 20 Kg e 600.000 U naqueles abaixo de 20 Kg^{75,81}, com intervalo a cada três semanas^{84,85}, (I-A) conforme discriminado na Tabela 6.

A prescrição da profilaxia secundária com drogas por via oral só deve ocorrer excepcionalmente em função das dificuldades de aderência a esta alternativa. Pacientes com contraindicação para administração de medicação injetável podem utilizar para profilaxia secundária a própria penicilina V por via oral⁷⁶. (I-B)

Nos casos de alergia à penicilina, a sulfadiazina apresenta eficácia comprovada (I-B) para profilaxia secundária, devendo ser administrada na dose de 500 mg, até 30 kg, e dose de 1 g, acima de 30 kg, segundo recomendações². Pacientes em uso dessa droga devem fazer controle de hemograma a cada 15 dias nos primeiros dois meses de uso e, posteriormente, a cada 6 meses. Leucopenia discreta é achado habitual, não justificando interrupção da droga. Em caso de redução expressiva, abaixo de 4.000 leucócitos/mm³ e menos de 35% de neutrófilos, o antibiótico deve ser substituído.

Nos casos comprovados de alergia à sulfá e à penicilina, a eritromicina deve ser empregada² (Tabela 6). (I-C)

Medidas para diminuir a dor durante aplicação da penicilina benzatina devem ser observadas, objetivando uma melhor aderência à profilaxia: usar agulha 30x8 mm ou 25x8 mm para aplicar a medicação, injetar o líquido lenta e progressivamente (2-3 min.) e evitar friccionar o local³⁸. O uso de 0,5 ml de lidocaína 2% sem vasoconstrictor reduz a dor durante a aplicação e nas primeiras 24 horas, além de não interferir significativamente nos níveis séricos da penicilina⁸⁶, podendo ser uma medida a ser usada naqueles pacientes que relutam em fazer uso da penicilina benzatina por queixa de dor.

Duração da profilaxia

A duração da profilaxia depende da idade do paciente, do intervalo do último surto, da presença de cardite no surto inicial, do número de recidivas, da condição social e da gravidade da cardiopatia reumática residual. O tempo recomendado de profilaxia secundária está discriminado na Tabela 7.

Tabela 6 - Recomendações para a profilaxia secundária

Medicamento/Opção	Dose/Via de administração	Intervalo
Penicilina G Benzatina	Peso < 20 kg 600.000 UI IM	21/21 dias
	Peso ≥ 20 kg 1.200.000 UI IM	
Penicilina V	250 mg VO	12/12h
Em caso de alergia à penicilina:		
Sulfadiazina	Peso < 30 Kg – 500 mg VO	1x ao dia
	Peso ≥ 30 Kg – 1 g VO	
Em caso de alergia à penicilina e à sulfá:		
Eritromicina	250 mg VO	12/12h

Tabela 7 – Recomendações para a duração da profilaxia secundária

Categoria	Duração	Nível de evidência
FR sem cardite prévia	Até 21 anos ou 5 anos após o último surto, valendo o que cobrir maior período ⁸²	I-C
FR com cardite prévia; insuficiência mitral leve residual ou resolução da lesão valvar	Até 25 anos ou 10 anos após o último surto, valendo o que cobrir maior período ²	I-C
Lesão valvar residual moderada a severa	Até os 40 anos ou por toda a vida ^{2,82}	I-C
Após cirurgia valvar	Por toda a vida ²	I-C

Alergia e anafilaxia com o uso de penicilina benzatina

Penicilinas são de extrema utilidade na terapia e na prevenção da FR, e a possibilidade do benefício com a sua utilização na profilaxia primária e secundária supera, em muito, os riscos de reações alérgicas. É fundamental a realização de anamnese específica a respeito de reações alérgicas prévias à penicilina e/ou outros antibióticos betalactâmicos.

Embora existam relatos regulares de reações à administração de penicilina injetável, reações anafiláticas verdadeiras à penicilina são raras, ocorrendo em cerca de 0,01% dos casos, mais frequentemente em adultos entre 20 e 49 anos de idade, sendo raras antes dos 12 anos⁸⁷. Pacientes com síndrome de alergia a múltiplas drogas, antibióticos ou outras classes de medicamentos apresentam risco aumentado de reações.

No entanto, são comuns as reações do tipo vasovagal durante a administração da penicilina, e todo cuidado deve ser tomado para não confundir estes episódios com quadro real de reação anafilática.

A reação anafilática verdadeira é uma reação do tipo imediata, que ocorre até 20 minutos após a administração de penicilina por via parenteral ou em até uma hora quando por via oral. Pode surgir em poucos minutos, com vasodilatação, hipotensão, edema de laringe, broncoespasmo, prurido, angioedema, náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal. Nesses casos, é fundamental o início rápido de tratamento com administração de adrenalina intramuscular⁸⁸, ou rediluída por via endovenosa em casos muito graves, com resposta terapêutica em poucos minutos.

O Ministério da Saúde, por meio da Portaria n° 156 de 19 de janeiro de 2006, normatizou o uso da penicilina benzatina em toda a rede de saúde, incluindo as unidades básicas, determinando que todo paciente permaneça em observação por 30 minutos após a aplicação da injeção na unidade de saúde. Essa portaria contém um anexo, que orienta a identificação e o tratamento detalhado das reações à penicilina⁸⁹.

Situações especiais

Cuidados na gestação

1) Não há restrição ao uso de corticosteroide, penicilina e eritromicina (estearato) na gestação.

2) Durante a gestação, está contraindicado o uso de: anti-inflamatórios não hormonais (AINE), carbamazepina,

haloperidol, ácido valproico, inibidores de ECA e bloqueadores de receptores de angiotensina II.

3) Sulfadiazina não deve ser usada na gravidez, devido aos riscos potenciais para o feto (hiperbilirrubinemia fetal), devendo ser substituída por outro antibiótico². (III-C)

4) Na coreia, benzodiazepínicos em doses baixas poderão ser utilizados.

5) A profilaxia secundária deve continuar durante toda a vigência da gravidez para evitar a recorrência FR².

Profilaxia secundária e anticoagulação

Uso de anticoagulante oral não contraindica a profilaxia com penicilina benzatina. Em vigência de hematoma muscular, deve ser observada a faixa ideal de INR³⁸.

Estratégias para medidas preventivas

A FR é uma doença passível de prevenção, a qual requer vigilância constante por parte do paciente, dos familiares e do serviço de saúde.

Programas multidisciplinares de prevenção e controle da doença devem ser desenvolvidos com o objetivo de promover uma perfeita adesão à profilaxia, o controle das lesões residuais e cuidados relacionados ao bem-estar físico e mental desses pacientes.

Perspectivas futuras - estado da arte da vacina contra o *S. pyogenes*

Atualmente existem 12 modelos de vacinas, a maioria em fase pré-clínica. Os antígenos candidatos à confecção dessas vacinas têm como base a proteína M do estreptococo (regiões N e C-terminal) e outros antígenos conservados da bactéria.

A vacina derivada da proteína M da região N-terminal é uma vacina sorotipo específico, multivalente, que inclui 26 sorotipos de *S. pyogenes*, os mais prevalentes nos Estados Unidos, a saber: M24, M5, M6, M19, M29, M14, M1, M12, M28, M3, M1.2, M18, M2, M43, M13, M22, M11, M59, M33, M89, M101, M77, M114, M75, M76 e M92. É construída como proteína recombinante, licenciada como StreptAvaxTM, originária da América do Norte^{90,91}.

Na região C-terminal da proteína M, três modelos de vacina foram construídos:

1) Utiliza a região C-terminal inteira, aproximadamente 200 resíduos de aminoácidos, em 3-4 cópias na forma de proteína recombinante, inserida em uma bactéria comensal,

o *S. gordonii*^{92,93}. Foi testada em modelos de camundongos e encontra-se em fase I⁹⁰.

2) Contém alguns segmentos da região C-terminal, identificada como epitopo B, por induzirem anticorpos protetores em modelos experimentais de camundongos e sobrevida de 10 dias após o desafio com *S. pyogenes*. Vários segmentos com tamanhos diferentes (P145, J14 e J8) estão em avaliação, combinados com outros segmentos (epitopo T universal), a fim de induzir melhor resposta de anticorpos e alguns segmentos da região N-terminal de sorotipos prevalentes nos aborígenes australianos, combinadas com diferentes adjuvantes^{90,94,95}. Encontra-se em fase pré-clínica e é um dos modelos em fase I nas ilhas Fiji. Origem australiana.

3) Contém 55 resíduos de aminoácidos da região C-terminal, correspondente aos epitopos indutores de resposta imune T e B, importante para indução de anticorpos protetores dependentes de linfócitos T, selecionados a partir de material ex vivo de indivíduos normais e pacientes com

FR (620 amostras)⁹⁶. O epitopo vacinal induz proteção em camundongos (anticorpos neutralizantes e sobrevida de 21 dias). Vários adjuvantes foram testados e estão atualmente em testes com adjuvante indutor de resposta imune de mucosa pós-administração oral/nasal. Apesar dos resultados iniciais promissores e seguros, não há indução de reações de autoimunidade nos modelos experimentais, e testes in vitro com linfócitos T infiltrantes de lesões cardíacas de pacientes portadores de CRC sugerem que o epitopo vacinal é seguro. Origem brasileira.

Outros modelos de vacinas de regiões conservadas da bactéria compreendem os seguintes antígenos: polissacarídeo do grupo A, C5a peptidase, cisteína protease (SpeB), proteínas ligadoras da fibronectina, fator de opacidade, lipoproteínas, superantígenos (SPEs), novos antígenos obtidos a partir do genoma da bactéria, como, por exemplo, pili do *S. pyogenes*. Esses modelos de vacina têm origem em diversos países e a maioria está em fase pré-clínica⁹⁰.

Referências

1. American College of Cardiology Foundation, American Heart Association. Methodology Manual for ACCF/AHA Guideline Writing Committees: methodologies and policies from the ACCF/AHA task force on practice guidelines. 2009 Mar. Disponível em: www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3039683.
2. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: report of a WHO expert consultation on rheumatic fever and rheumatic heart disease. World Health Organization. Geneva, 2001 Oct 29 - Nov 1. Geneva: WHO; 2004.
3. Kaplan EL. Recent epidemiology of group A streptococcal infections in North America and abroad: an overview. *Pediatrics*. 1996 Jun; 97 (6 Pt. 2): 945-8.
4. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: report of a WHO expert consultation on rheumatic fever and rheumatic heart disease. World Health Organization. Geneva: 2001.
5. Terreri MT, Ferraz MB, Goldenberg J, Len C, Hilario MO. Resource utilization and cost of rheumatic fever. *J Rheumatol*. 2001 Jun; 28 (6): 1394-7.
6. Ministério da Saúde (BR) [Internet]. Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). Disponível em: <http://w3.datasus.gov.br/datasus/datasus.php>.
7. Xavier RMA, Nolasco M, Muller R, Santos M, Lima ABR, Lucas MJ, et al. PREFERE: da informação à prevenção. *Editorial Laranjeiras*. 2004; 1(4): 61-63.
8. Muller RE. Estudo longitudinal de pacientes portadores de cardiopatia reumática no Rio de Janeiro [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde/FIOCRUZ; 2008.
9. Meira ZMA, de Castilho SR, Barros MVL, Vitarelli AM, Capanema FD, Moreira NS, et al. Prevalence of rheumatic fever in children from a public high school in Belo Horizonte. *Arq Bras Cardiol*. 1995 Oct; 65 (4): 331-4.
10. Nordet P, Lopez R, Duenas A, Sarmiento L. Prevention and control of rheumatic fever and rheumatic heart disease: the Cuban experience (1986-1996-2002). *Cardiovasc J Afr*. 2008 May-Jun; 19 (3): 135-40.
11. Arguedas A, Mohs E. Prevention of rheumatic fever in Costa Rica. *J Pediatr*. 1992 Oct; 121 (4): 569-72.
12. Bach JF, Chalons S, Forier E, Elana G, Jouanelle J, Kayemba S, et al. 10-year educational programme aimed at rheumatic fever in two French Caribbean islands. *Lancet*. 1996 Mar 9; 347 (9002): 644-8.
13. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis*. 2005 Nov; 5 (11): 685-94.
14. Saxena A, Kumar RK, Gera RP, Radhakrishnan S, Mishra S, Ahmed Z. Consensus guidelines on pediatric acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Indian Pediatr*. 2008 Jul; 45 (7): 565-73.
15. Meira ZM, Goulart EM, Colosimo EA, Mota CC. Long term follow up of rheumatic fever and predictors of severe rheumatic valvar disease in brazilian children and adolescents. *Heart*. 2005 Aug; 91 (8): 1019-22.
16. Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin Microbiol Rev*. 2000 Jul; 13 (3): 470-511.
17. Guilherme L, Ramasawmy R, Kalil J. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: genetics and pathogenesis. *Scand J Immunol*. 2007 Aug-Sep; 66 (2-3): 199-207.
18. Guilherme L, Cunha-Neto E, Coelho V, Snitcowsky R, Pomerantzeff PM, Assis RV, et al. Human heart-infiltrating T-cell clones from rheumatic heart disease patients recognize both streptococcal and cardiac proteins. *Circulation*. 1995 Aug 1; 92 (3): 415-20.
19. Guilherme L, Cury P, Demarchi LM, Coelho V, Abel L, Lopez AP, et al. Rheumatic heart disease: proinflammatory cytokines play a role in the progression and maintenance of valvular lesions. *Am J Pathol*. 2004 Nov; 165 (5): 1583-91.
20. Guilherme L, Oshiro SE, Fae KC, Cunha-Neto E, Renesto G, Goldberg AC, et al. T-cell reactivity against streptococcal antigens in the periphery mirrors reactivity of heart-infiltrating T lymphocytes in rheumatic heart disease patients. *Infect Immun*. 2001 Sep; 69 (9): 5345-51.
21. Jones TD. The diagnosis of rheumatic fever. *JAMA*. 1944; 126: 481-4.
22. Dajani AS. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever: Jones Criteria, 1992 update. Special writing group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease on the Council of Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association. *JAMA*. 1992; 268: 2069-73.
23. Dajani AS, Ayoub E, Bierman FZ. Guidelines for diagnosis of rheumatic fever: Jones Criteria, 1992 updated. *Circulation*. 1993; 87: 302-7.
24. Gray GC, Struewing JP, Hyams KC, Escamilla J, Tupponce AK, Kaplan EL. Interpreting a single antistreptolysin O test: a comparison of the "upper limit of normal" and likelihood ratio methods. *J Clin Epidemiol*. 1993 Oct; 46 (10): 1181-5.
25. Dajani AS. Current status of nonsuppurative complications of group A streptococci. *Pediatr Infect Dis J*. 1991; 10 (Suppl.): S25-S7.

26. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney Jr JM, Kaplan EL, Schwartz RH; Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis*. 2002; 35: 113-25.
27. American Academy of Pediatrics. Group A streptococcal infections. In: Pickering LK, editor. Red Book 2003: report of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003. p. 573-84.
28. Machado CSM, Ortiz K, Martins ALB, Martins RS, Machado NC. Antistreptolysin O titer profile in acute rheumatic fever diagnosis. *J Pediatr (Rio J)*. 2001 Mar-Apr; 77 (2): 105-11.
29. Barash J, Mashiach E, Navon-Elkan P, et al. Differentiation of post-Streptococcal reactive arthritis from acute rheumatic fever. *J Pediatr*. 2008; 15 (3): 696-9.
30. Homer C, Shulman ST. Clinical aspects of acute rheumatic fever. *J Rheumatol Suppl*. 1991 Apr; 29: 2-13.
31. Veasy LG, Tani LY, Daly JA, Korgenski K, Miner L, Bale J, et al. Temporal association of the appearance of mucoid strains of *Streptococcus pyogenes* with a continuing high incidence of rheumatic fever in Utah. *Pediatrics*. 2004 Mar; 113 (3 Pt. 1): e168-72.
32. Juneja R, Tandon R. Rheumatic carditis: a reappraisal. *Indian Heart J*. 2004 May-Jun; 56 (3): 252-5.
33. Lanna CC, Tonelli E, Barros MV, Goulart EM, Mota CC. Subclinical rheumatic valvitis: a long-term follow-up. *Cardiol Young*. 2003 Oct; 13 (5): 431-8.
34. Caldas AM, Terreri MT, Moises VA, Silva CM, Carvalho AC, Hilario MO. The case for utilizing more strict quantitative Doppler echocardiographic criterions for diagnosis of subclinical rheumatic carditis. *Cardiol Young*. 2007 Feb; 17 (1): 42-7.
35. Décourt LV. Doença reumática. São Paulo: Editora Savier; 1972.
36. Meira Z. Cardiopatia reumática crônica em crianças e adolescentes: aspectos clínicos e ecoDopplercardiográficos, evolução e prognóstico. Belo Horizonte: UFMG; 2000.
37. Mota CCC, Anderson RH, editors. Rheumatic fever. In: Anderson R.H, et al (Orgs.). *Pediatric Cardiology*. Londres: Elsevier; 2008.
38. Carapetis JR, Brown A, Walsh W; National Heart Foundation of Australia (RF/RHD guideline development working group), Cardiac Society of Australia and New Zealand. Diagnosis and management of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease in Australia: an evidence-based review. *Heart Foundation*; 2006.
39. Saraiva LR, Santos CL, de Aguiar IR. The prolongation of the QT interval in the acute rheumatic carditis: an enigma. *Arq Bras Cardiol*. 2006 Dec; 87 (6): e254-6.
40. Polat TB, Yalcin Y, Akdeniz C, Zeybek C, Erdem A, Celebi A. QT dispersion in acute rheumatic fever. *Cardiol Young*. 2006 Apr; 16 (2): 141-6.
41. Carapetis JR, Brown A, Wilson NJ, Edwards KN; Rheumatic Fever Guidelines Writing Group. An Australian guideline for rheumatic fever and rheumatic heart disease: an abridged outline. *Med J Aust*. 2007; 186: 581-6.
42. Tubridy-Clark M, Carapetis JR. Subclinical carditis in rheumatic fever: a systematic review. *Int J Cardiol*. 2007 Jun 25; 119 (1): 54-8.
43. Meira ZMA, Goulart EMA, Mota CCC. Comparative study of clinical and Doppler echocardiographic evaluations of the progression of valve diseases in children and adolescents with rheumatic fever. *Arq Bras Cardiol*. 2006 Jan; 86 (1): 32-8.
44. Veasy LG. Rheumatic fever: T. Duckett Jones and the rest of the story. *Cardiol Young*. 1995; 5: 293-301.
45. Marijon E, Ou P, Celermajer DS, Ferreira B, Mocumbi AO, Jani D, et al. Prevalence of rheumatic heart disease detected by echocardiographic screening. *N Engl J Med*. 2007; 357 (5): 470-6.
46. Vasan R, Shrivastava S, Vijayakumar M, Narang R, Lister B, Narula J. Echocardiographic evaluation of patients with acute rheumatic fever and rheumatic carditis. *Circulation*. 1996; 94: 73-82.
47. Narula J, Malhotra A, Yasuda T, Talwar KK, Reddy KS, Chopra P, et al. Usefulness of antimyosin antibody imaging for the detection of active rheumatic myocarditis. *Am J Cardiol*. 1999 Oct 15; 84 (8): 946-50, A7.
48. Taran LM. The treatment of acute rheumatic fever and acute rheumatic heart disease. *Am J Med*. 1947; 2: 285-95.
49. Barlow JB, Marcus RH, Pocock WA, Barlow CW, Essop R, Sareli P. Mechanisms and management of heart failure in active rheumatic carditis. *S Afr Med J*. 1990 Aug 18; 78 (4): 181-6.
50. Da Silva NA, Pereira BA. Acute rheumatic fever. Still a challenge. *Rheum Dis Clin North Am*. 1997 Aug; 23 (3): 545-68.
51. Atatoa-Carr P, Lennon D, Wilson N. Rheumatic fever diagnosis, management, and secondary prevention: a New Zealand guideline. *N Z Med J*. 2008 Apr 4; 121 (1271): 59-69.
52. Mortimer EA Jr, Vaisman S, Vignau A, Guasch J, Schuster A, Rakita L, et al. The effect of penicillin on acute rheumatic fever and valvular heart disease. *N Engl J Med*. 1959 Jan 15; 260 (3): 101-12.
53. Uziel Y, Hashkes PJ, Kassem E, Padeh S, Goldman R, Wolach B. The use of naproxen in the treatment of children with rheumatic fever. *J Pediatr*. 2000 Aug; 137 (2): 269-71.
54. Hashkes PJ, Tauber T, Somekh E, Brik R, Barash J, Mukamel M, et al. Naproxen as an alternative to aspirin for the treatment of arthritis of rheumatic fever: a randomized trial. *J Pediatr*. 2003 Sep; 143 (3): 399-401.
55. Aviles RJ, Ramakrishna G, Mohr DN, Michet CJ Jr. Poststreptococcal reactive arthritis in adults: a case series. *Mayo Clin Proc*. 2000 Feb; 75 (2): 144-7.
56. Dzhuzenova BS, Nasonova VA. The results of the indomethacin treatment of patients with acute rheumatic fever. *Ter Arkh*. 1991; 63 (12): 95-9.
57. Cilliers AM, Manyemba J, Saloojee H. Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (2): CD003176.
58. Illingworth RS, Lorber J, Holt KS, Rendle-Short J. Acute rheumatic fever in children: a comparison of six forms of treatment in 200 cases. *Lancet*. 1957 Oct 5; 273 (6997): 653-9.
59. Bywaters EC, Thomas GT. Bed rest, salicylates, and steroid in rheumatic fever. *Br Med J*. 1961 Jun 10; 1 (5240): 1628-34.
60. Pereira BAF; Associação Médica Brasileira, Conselho Federal de Medicina, Sociedade Brasileira de Pediatria. Projeto Diretrizes: febre reumática [Internet]. 2002. Disponível em: http://www.projetoDiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/051.pdf.
61. Alsaied K, Majeed HA. Acute rheumatic fever: diagnosis and treatment. *Pediatr Ann*. 1998 May; 27 (5): 295-300.
62. Herdy GV, Pinto CA, Oliveira MC, Carvalho EA, Tchou H, Cosendey R, et al. Rheumatic carditis treated with high doses of pulsetherapy methylprednisolone. Results in 70 children over 12 years. *Arq Bras Cardiol*. 1999; 72 (5): 601-6.
63. Camara EJ, Braga JC, Alves-Silva LS, Camara GF, da Silva Lopes AA. Comparison of an intravenous pulse of methylprednisolone versus oral corticosteroid in severe acute rheumatic carditis: a randomized clinical trial. *Cardiol Young*. 2002 Mar; 12 (2): 119-24.
64. Herdy GV. Pulse therapy (high venous of venous methylprednisolone) in children with rheumatic carditis. Prospective study of 40 episodes. *Arq Bras Cardiol*. 1993; 60 (6): 377-81.
65. Al Kasab S, Al Fagih MR, Shahid M, Habbab M, Al Zaibag M. Valve surgery in acute rheumatic heart disease: one-to-four-year follow-up. *Chest*. 1988 Oct; 94 (4): 830-3.
66. Pena J, Mora E, Cardozo J, Molina O, Montiel C. Comparison of the efficacy of carbamazepine, haloperidol and valproic acid in the treatment of children with Sydenham's chorea: clinical follow-up of 18 patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002 Jun; 60 (2-B): 374-7.
67. Genel F, Arslanoglu S, Uran N, Saylan B. Sydenham's chorea: clinical findings and comparison of the efficacies of sodium valproate and carbamazepine regimens. *Brain Dev*. 2002 Mar; 24 (2): 73-6.
68. Paz JA, Silva CA, Marques-Dias MJ. Randomized double-blind study with prednisone in Sydenham's chorea. *Pediatr Neurol*. 2006 Apr; 34 (4): 264-9.
69. Garvey MA, Snider LA, Leitman SF, Werden R, Swedo SE. Treatment of

- Sydenham's chorea with intravenous immunoglobulin, plasma exchange, or prednisone. *J Child Neurol*. 2005 May; 20 (5): 424-9.
70. Stollerman GH, Rusoff JH, Hirschfield I. Prophylaxis against Group A streptococci in rheumatic fever. The use of single monthly injections of benzathine penicillin G. *N Engl J Med*. 1955; 252 (10): 787-92.
71. Bland EF, Jones TD. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: a twenty year report on 1.000 patients followed since childhood. *Circulation*. 1951; 4: 836-43.
72. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM Jr., Kaplan EL, Schwartz RH; Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis*. 2002 Jul 15; 35 (2): 113-25.
73. Martin JM, Green M. Group A streptococcus. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2006 Jul; 17 (3): 140-8.
74. Robertson KA, Volmink JA, Mayosi BM. Antibiotics for the primary prevention of acute rheumatic fever: a meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2005; 5: 11.
75. Beggs S, Peterson G, Tompson A. Antibiotic use for the prevention and treatment of rheumatic fever and rheumatic heart disease in children. Report for the 2nd Meeting of World Health Organization's subcommittee of the Expert Committee of the Selection and Use of Essential Medicines; 2008 Oct 29-Sept 3; Geneva: WHO; 2008.
76. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, Rowley AH, Shulman ST, et al; American Academy of Pediatrics. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. *Circulation*. 2009; 119: 1541-51.
77. Pichichero ME. A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin-allergic patients. *Pediatrics*. 2005 Apr; 115 (4): 1048-57.
78. Gerber MA. Antibiotic resistance in group A streptococci. *Pediatr Clin North Am*. 1995; 42: 539-51.
79. Stollerman GH. Treatment and management in rheumatic fever and streptococcal infection. New York Grune & Stratton, Inc; 1975. p. 227-76.
80. Cohen R, Reinert P, De La Rocque F, Levy C, Boucherat M, Robert M, et al. Comparison of two dosages of azithromycin for three days versus penicillin V for ten days in acute group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2002 Apr; 21 (4): 297-303.
81. Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute rheumatic fever. *Lancet*. 2005; 366: 155-68.
82. Dajani A, Taubert K, Ferrieri P, Peter G, Shulman S; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the American Heart Association. Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals. *Pediatrics*. 1995 Oct; 96 (4 Pt. 1): 758-64.
83. Manyemba J, Mayosi BM. Penicillin for secondary prevention of rheumatic fever. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (3): CD002227.
84. Meira ZMA, Mota CCC, Tonelli E. Evaluation of secondary prophylactics schemes based on benzathine penicillin G for rheumatic fever in children. *J Pediatr*. 1993; 123: 156-7.
85. Lue HC, Wu MH, Wang JK, Wu FF, Wu YN. Long-term outcome of patients with rheumatic fever receiving benzathine penicillin G prophylaxis every three weeks versus four weeks. *J Pediatr*. 1994; 125 (5 Pt. 1): 812-6.
86. Amir J, Ginat S, Cohen YH, Marcus TE, Keller N, Varsano I. Lidocaine as a diluent for administration of benzathine penicillin G. *Pediatr Infect Dis J*. 1998 Oct; 17 (10): 890-3.
87. International Rheumatic Fever Study Group. Allergic reactions to long-term benzathine penicillin prophylaxis for rheumatic fever. *Lancet*. 1991; 337: 1308-10.
88. Simons FE, Roberts JR, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 1998 Jan; 101 (1 Pt. 1): 33-7.
89. Ministério da Saúde. Portaria nº. 156 de 20 de janeiro de 2006. Dispõe sobre o uso da penicilina na atenção básica à saúde e nas demais unidades do Sistema Único de Saúde (SUS). *Diário Oficial da União*. 2006; 15 (1): 54.
90. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute of Allergy and Infectious Diseases (USA) [Internet]. *Jordan Reporter 2007: accelerated development of vaccines*. Disponível em: <http://www3.niaid.nih.gov/about/organization/dmid/PDF/Jordan2007.pdf>.
91. McNeil SA, Halperin SA, Langley JM, Smith B, Warren A, Sharratt GP, et al. Safety and immunogenicity of 26-valent group A streptococcus vaccine in healthy adult volunteers. *Clin Infect Dis*. 2005 Oct 15; 41 (8): 1114-22.
92. Medaglini D, Pozzi G, King TP, Fischetti VA. Mucosal and systemic immune responses to a recombinant protein expressed on the surface of the oral commensal bacterium *Streptococcus gordonii* after oral colonization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995 Jul 18; 92 (15): 6868-72.
93. Kotloff KL, Wasserman SS, Jones KF, Livio S, Hruby DE, Franke CA, et al. Clinical and microbiological responses of volunteers to combined intranasal and oral inoculation with a *Streptococcus gordonii* carrier strain intended for future use as a group A streptococcus vaccine. *Infect Immun*. 2005 Apr; 73 (4): 2360-6.
94. Pruksakorn S, Currie B, Brandt E, Martin D, Galbraith A, Phornphutkul C, et al. Towards a vaccine for rheumatic fever: identification of a conserved target epitope on M protein of group A streptococci. *Lancet*. 1994 Sep 3; 344 (8923): 639-42.
95. Olive C, Hsien K, Horvath A, Clair T, Yarwood P, Toth I, et al. Protection against group A streptococcal infection by vaccination with self-adjuvanted lipid core M protein peptides. *Vaccine*. 2005 Mar 18; 23 (17-18): 2298-303.
96. Guilherme L, Fae KC, Higa F, Chaves L, Oshiro SE, Freschi de Barros S, et al. Towards a vaccine against rheumatic fever. *Clin Dev Immunol*. 2006 Jun-Dec; 13 (2-4): 125-32.