

Janaína Santana<sup>1</sup>  
Alessandra Fonseca G.  
Marques<sup>2</sup>  
Luciene L. Campos<sup>2</sup>  
Henrique C. d'Abreu<sup>2</sup>  
Rejane Souza<sup>3</sup>  
Flavio R. Sztajnbock<sup>4</sup>

# Febre reumática: uma revisão com ênfase no comprometimento neurológico

## INTRODUÇÃO

A febre reumática (FR) é uma doença inflamatória que ocorre após uma faringoamigdalite causada pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A (*Streptococcus pyogenes*) em indivíduos geneticamente predispostos, principalmente os da faixa etária entre 5 e 15 anos de idade. As manifestações da doença são variadas e acometem principalmente as articulações, o coração e o sistema nervoso central (SNC). É a enfermidade reumática de maior frequência entre crianças e adolescentes no Brasil, e sua morbimortalidade associa-se principalmente à presença do acometimento cardíaco, que pode ocasionar graves lesões e repercutir física, emocional e socialmente no indivíduo afetado. Nosso objetivo neste artigo é fazer uma revisão sobre FR, dando ênfase ao seu comprometimento neurológico.

## PATOGENIA

O mecanismo patogênico envolvido na origem da doença parece estar ligado a uma reação cruzada de anticorpos produzidos originalmente contra produtos e estruturas dos estreptococos, os quais reconhecem o tecido do indivíduo afetado (como coração, cartilagem articular e SNC), desencadeando assim todo processo inflamatório. Essa reação cruzada, em que células do hospedeiro são alvos para anticorpos produzidos primariamente contra produtos de um agente infeccioso, é também conhecida como mimetismo molecular<sup>(22)</sup>.

## CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Para o diagnóstico da FR utilizamos os critérios de Jones; contudo esses critérios, estabelecidos inicialmente em 1944, já sofreram várias revisões e atualizações. Hoje utilizamos a última revisão de 1992<sup>(5)</sup>. A presença de dois critérios maiores ou um maior e dois menores, quando há evidência de infecção estreptocócica prévia, mostra elevadas sensibilidade e especificidade para o diagnóstico dessa enfermidade (**Tabela 1**).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) propôs, baseada nos critérios de Jones modificados em 1992, que o diagnóstico de FR seja realizado por categorias diagnósticas, ou seja, com base nas suas diferentes formas de apresentação (**Tabela 2**)<sup>(29)</sup>.

## TRATAMENTO E PROFILAXIA

O tratamento da FR consiste em duas etapas: sintomática e profilática. Mais adiante faremos comentários sobre o tratamento da coréia.

1. Aluna do curso de graduação em Medicina da Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO).

2. Médico, pesquisador-associado do Setor de Reumatologia (Atenção Secundária) do Núcleo de Estudos da Saúde do Adolescente da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (NESA/UERJ).

3. Coordenadora da Atenção Secundária; enfermeira do Setor de Reumatologia do NESA/UERJ.

4. Responsável pelo Setor de Reumatologia (Atenção Secundária) do NESA/UERJ; professor-assistente de Pediatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ); professor-assistente de Reumatologia Pediátrica da UNIGRANRIO.

Esta revisão é parte da monografia apresentada por Janaína Santana como requisito para graduação em Medicina.

O tratamento sintomático consiste basicamente no uso de antiinflamatórios não-hormonais (AINHs) nas manifestações articulares e em corticoterapia quando há acometimento cardíaco. A profilaxia primária, ou seja, o tratamento de infecções estreptocócicas na orofaringe com o objetivo de evitar o surgimento da FR, fundamenta-se na aplicação de dose única de penicilina benzatina e/ou na antibioticoterapia oral (amoxicilina, cefalosporina, penicilina oral, ampicilina e macrolídeos) por

dez dias, exceção feita à azitromicina, que pode ser utilizada por cinco dias.

Para a profilaxia secundária, há mais de meio século, em 1952, Stollerman e Rusoff já mostraram que a penicilina benzatina mensal era eficaz para prevenir recidivas de FR<sup>(21)</sup>. Doze anos depois, Wood *et al.* mostraram que a sulfadiazina e a penicilina também o eram<sup>(28)</sup>. Entretanto a superioridade da penicilina benzatina em prevenir recorrências levou a American Heart Association (AHA) e a OMS a recomendarem a sua utilização na profilaxia a intervalos de três semanas nos países com alto risco<sup>(1, 26-27)</sup>. Estudos realizados em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento confirmam a necessidade de que a profilaxia seja realizada a cada 21 dias<sup>(7, 11-12, 14, 16)</sup>.

O esquema clássico de profilaxia secundária adotado no Brasil preconiza penicilina benzatina a cada três semanas, na dose de 600.000U, em pacientes com até 25kg e de 1.200.000U para os de peso superior a 25kg. Se o paciente preferir a penicilina via oral, receberá duas doses diárias, sem falhas, o que é muito difícil de ser conseguido, durante anos seguidos. Nos casos de alergia comprovada à penicilina a sulfadiazina é uma opção, em dose diária de 500mg, para pacientes de até 25kg, e de 1.000 mg, para os com mais de 25kg. O tempo de profilaxia é prolongado.

**Tabela 1**

CRITÉRIO DE JONES (1992) PARA O DIAGNÓSTICO DO SURTO INICIAL DE FEBRE REUMÁTICA

Sinais maiores	Sinais menores
• Artrite	• Artralgia
• Cardite	• Febre
• Coréia	• Aumento da VHS
• Eritema marginado	• Aumento da PCR
• Nódulos subcutâneos	• Aumento do espaço P-R
Evidência de infecção estreptocócica prévia	
ASO e/ou outro anticorpo antiestreptocócico elevado ou em elevação; cultura de orofaringe ou teste rápido para estreptococos positivos	

VHS: velocidade de hemossedimentação; PCR: proteína C-reativa; ASO: antiestreptolisina O.

**Tabela 2**

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA FEBRE REUMÁTICA E CARDIOPATIA REUMÁTICA CRÔNICA – OMS 2002-2003 (COM BASE NOS CRITÉRIOS DE JONES MODIFICADOS)

Categorias diagnósticas	Crítérios
Surto inicial ou recorrente de FR <sup>(a)</sup>	2 maiores* ou 1 maior e 2 menores** + evidência de estreptococcia recente***
Surto recorrente de FR em paciente com cardiopatia reumática	2 menores + evidência de estreptococcia recente <sup>(c)</sup>
Coréia reumática Cardite reumática insidiosa <sup>(b)</sup>	Outras manifestações maiores ou evidência de estreptococcias recentes não-necessárias
Lesões valvares crônicas de cardiopatia reumática (pacientes que se apresentam inicialmente com estenose mitral pura, dupla lesão mitral e/ou doença valvar aórtica) <sup>(d)</sup>	Não é necessário qualquer outro critério para o diagnóstico de CRC

\*Crítérios maiores: cardite, poliartrite, coréia, eritema marginado e nódulo subcutâneo

\*\*Crítérios menores: clínicos – febre/poliartralgia; laboratoriais – elevação dos reagentes de fase aguda (VHS ou leucocitose); ECG – espaço P-R prolongado.

\*\*\*Evidência de estreptococcia recente (nos últimos 45 dias): aumento da ASO, qualquer outro anticorpo estreptocócico, cultura de orofaringe positiva, teste rápido de antígeno ou escarlatina recente.  
a. Os pacientes podem apresentar poliartrite (ou só poliartralgia ou monoartrite) e três ou mais critérios menores, além de evidências de infecção estreptocócica recente. É prudente considerá-los casos de FR provável (após excluir outros diagnósticos) e recomendar a profilaxia secundária, especialmente a faixas etárias vulneráveis e em áreas de alta incidência de FR; b. excluir endocardite infecciosa; c. alguns pacientes com surtos recorrentes não preenchem esse critério; d. excluir cardiopatias congênitas.

FR: febre reumática; CRC: cardiopatia reumática crônica; VHS: velocidade de hemossedimentação; ECG: eletrocardiograma; ASO: antiestreptolisina O.

Pacientes sem cardite deverão receber a profilaxia até os 18 anos de idade, desde que já a tenham recebido pelo período mínimo de cinco anos. Aqueles que contraíram cardite deveriam receber profilaxia até o final da vida, ou, pelo menos, até os 35 ou 45 anos de idade. Há uma proposta chilena de se fazer a profilaxia até os 25 anos de idade em pacientes que tiveram cardite mas não têm seqüelas, ou naqueles que apresentam como seqüela apenas insuficiência mitral leve, desde que já tenham se passado dez anos de profilaxia<sup>(3)</sup>.

## > ACOMETIMENTO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

O espectro de doenças que acometem o SNC associadas a possível etiologia estreptocócica vem aumentando. Além da coréia de Sydenham (CS), tiques, distonias, parkinsonismo, desordens emocionais e distúrbios do sono também têm sido associados a alterações nos gânglios da base por provável mecanismo imune relacionado à infecção estreptocócica prévia<sup>(4)</sup>.

A CS, descrita por Thomas Sydenham em 1686, também conhecida como coréia menor, dança de São Vito (*St. Vitus's dance*) e encefalite reumática, é considerada uma das manifestações maiores da FR. Estudos epidemiológicos realizados nos EUA revelaram a ocorrência de CS em aproximadamente 10% dos pacientes portadores de febre reumática<sup>(2)</sup>. Dados epidemiológicos de estudos realizados no Brasil relatam que a CS ocorre em 20% a 30% dos pacientes com FR, podendo ser observada recorrência em cerca de 20% a 30% dos casos com coréia<sup>(9, 24)</sup>.

O diagnóstico da CS é clínico e suas manifestações clínicas podem surgir num período de até seis meses após o quadro agudo de FR. Os sinais e sintomas instalam-se de maneira insidiosa, geralmente em um período de uma a quatro semanas, e são comportamentais, como hiperatividade, desatenção, labilidade emocional e até comportamento obsessivo-compulsivo. O paciente acometido apresenta quadro de movimentos rápidos, incoordenados, arrítmicos e involuntários<sup>(13)</sup>. Menos freqüentemente podem se encontrar outras manifestações neurológicas como fraqueza, cefaléia, convulsões e anormalidades sensoriais<sup>(8)</sup>. Os fenômenos sensoriais – pouco

descritos – são experiências premonitórias relatadas como aparecendo antes dos tiques. Até agora esses fenômenos não têm sido descritos com freqüência em casos de CS. Contudo pretende-se esclarecer se existem fenômenos sensoriais associados com movimentos coréicos em crianças com CS, já que elas podem ter dificuldade em descrevê-los devido à natureza subjetiva das sensações premonitórias<sup>(17)</sup>.

Os sintomas neuropsiquiátricos variam em gravidade, duração e caráter. Alguns deles são encontrados também na síndrome de Tourette (ST) e nos distúrbios obsessivo-compulsivos iniciados na infância. A vulnerabilidade genética se apresenta atuando em todas as três condições, sendo os principais diagnósticos diferenciais da CS os tiques, o lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ), as doenças neurológicas e os tumores do SNC.

A ST é uma doença neuropsiquiátrica crônica que se caracteriza por tiques motores e orais. Seu diagnóstico é basicamente clínico, sua prevalência parece ser de 1:10 por 1.000 crianças e adolescentes e o prognóstico é bom, visto que a maioria dos sintomas regride ao final da adolescência ou no início da vida adulta. Embora muitos a considerem uma doença hereditária, fatores ambientais parecem ser importantes para deflagrar a sua manifestação, sendo a infecção estreptocócica um deles<sup>(18)</sup>.

Crianças com *pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections* (acrônimo PANDAS) apresentam tiques ou distúrbios obsessivo-compulsivos de início agudo associados à infecção estreptocócica prévia<sup>(20)</sup>. Estudos discutem se PANDAS deve ser incluído como uma subdivisão ou um espectro da CS. Assim, as possibilidades de diagnóstico da CS seriam expandidas para incluir manifestações neuropsiquiátricas hoje classificadas como distúrbios obsessivo-compulsivos ou síndrome de Tourette<sup>(15)</sup>.

Crianças com CS e PANDAS apresentam uma série de sintomas neuropsiquiátricos semelhantes, portanto distinguir uma enfermidade da outra, especialmente no início do aparecimento dos sintomas, nem sempre é fácil. Contudo é importante a distinção entre as duas enfermidades, pois difere a resposta terapêutica de cada uma aos medicamentos empregados<sup>(25)</sup>.

A fisiopatologia proposta para CS e PANDAS é que anticorpos contra o estreptococo beta-hemolíti-

co do grupo A façam reação cruzada com os gânglios da base, resultando em comportamentos anormais, movimentos involuntários, distúrbios obsessivo-compulsivos e/ou tiques<sup>(6)</sup>.

Interessantemente, cerca de dois terços das crianças com CS também apresentam comprometimento cardíaco. No entanto um estudo realizado nos EUA entre 1993 e 2002 selecionou 60 crianças que se inseriam nos critérios para PANDAS, segundo protocolos do National Institute of Mental Health (NIMH). Essas crianças foram submetidas a exames ecocardiográficos bidimensionais com *doppler*, objetivando a procura de doenças valvulares cardíacas.

Dos resultados obtidos, nenhuma evidência significativa de lesão foi encontrada ao ecocardiograma, exceto em um paciente no qual se encontrou evidência de regurgitação leve da válvula mitral. Todos os pacientes tinham átrio esquerdo de tamanho normal e ventrículo esquerdo de função e tamanho normais. Ecocardiogramas de acompanhamento em 20 dessas crianças não mostraram regurgitação valvular significativa. Assim, a falta de evidência de cardite reumática nessas crianças sustenta a hipótese de que PANDAS possa ser um diagnóstico neuropsiquiátrico fora do espectro da coreia de Sydenham<sup>(19)</sup>.

Não existe consenso em relação ao tratamento da CS. As duas drogas mais utilizadas são o haloperidol e o ácido valpróico, ambos acompanhados de seus potenciais efeitos colaterais. O haloperidol é indicado na dose de 1mg/dia, com aumentos progressivos de 0,5-1mg a cada três dias, até que se consiga a remissão dos sintomas, sem ultrapassar a dose máxima de 4 a 6mg/dia. O ácido valpróico é usado na dose de 20 a 30mg/kg/dia, tem ação mais lenta nos primeiros dias, mas é igualmente eficaz. A redução da dose deve ser iniciada após três semanas de ausência dos sintomas. A carbamazepina tem sido usada com sucesso no tratamento de diferentes casos de distúrbios de movimentos e foi recentemente descrita como efetiva para o tratamento da coreia<sup>(10)</sup>.

Um estudo mostrou que cinco crianças que receberam o diagnóstico de CS foram tratadas num curto espaço de tempo com corticosteróides. Observou-se melhora dos movimentos involuntários num período de 24 a 48 horas, com completa resolução do quadro entre sete e 12 dias após iniciado o tratamento com corticosteróides, não havendo reci-

diva. Embora o tratamento com corticosteróides em pacientes com CS deva ser considerado, mais estudos acerca desse tema são necessários<sup>(26)</sup>. Devemos lembrar que pacientes acometidos por febre reumática, que desenvolveram CS e fazem a profilaxia secundária com penicilina benzatina de forma irregular estão sujeitos a alto risco de recorrência da CS<sup>(23)</sup>.

A eficácia da profilaxia secundária em pacientes com PANDAS no intento de reduzir tiques e distúrbios obsessivo-compulsivos não está estabelecida. Esses pacientes parecem beneficiar-se do tratamento com gamaglobulina endovenosa ou plasmáfereze<sup>(25)</sup>.

## CONCLUSÃO

Ainda é controversa, segundo diferentes estudos, a associação de CS com PANDAS. Por apresentarem uma série de sintomas neuropsiquiátricos comuns, alguns as consideram uma mesma enfermidade. No entanto, mesmo apresentando fisiopatologia e quadro clínico semelhantes, quando usados os mesmos medicamentos para pacientes com CS e para aqueles com PANDAS, a resposta terapêutica é diferente.

A frequência em relação ao comprometimento cardíaco associado aos pacientes acometidos pela CS difere daquela que envolve os portadores de PANDAS. Esses fatos levam alguns autores a pensarem em CS e PANDAS como enfermidades diferentes. É necessário realizar mais estudos a respeito desse assunto, tanto por ser pouco abordado, bem como para que se propicie melhor qualidade de vida aos pacientes acometidos por CS e PANDAS.

Em nosso país, o número de pacientes com FR ainda é grande. O acesso da população ao atendimento médico é precário e esse fato, somado à difícil realidade socioeconômica em que vivem essas pessoas, contribui para que a FR seja um problema de saúde pública. Assim, fica evidente que a medicina preventiva, realizada de forma mais efetiva e voltada para o pronto atendimento das infecções de vias aéreas superiores (IVAS) em crianças e adolescentes, propiciaria uma diminuição na prevalência da FR, bem como diminuiria o impacto que a doença causa em termos emocionais, físicos e financeiros.

## REFERÊNCIAS

1. Ayoub EM. Prophylaxis in patients with rheumatic fever: every three or every four weeks? *J Pediatr* 1989; 115: 89-91.
2. Barash J, Margalith D, Matitiau A. Corticosteroid treatment in patients with Sydenham's chorea. *Pediatr Neurol* 2005; 32(3): 205-7.
3. Berrios X, Del Campo E, Guzman B, Bisno AL. Discontinuing rheumatic fever prophylaxis in selected adolescents and young adults. *Ann Intern Med* 1993; 118: 401-6.
4. Dale RC. Post-streptococcal autoimmune disorders of the central nervous system. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47(11): 785-91.
5. Djani AS, Ayoub E, Bierman FZ, et al. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever: Jones criteria, updated 1992. *Circulation* 1993; 87(1): 302-7.
6. Garvey MA, Giedd J, Swedo SE. PANDAS: the search for environmental triggers of pediatric neuropsychiatric disorders. Lessons from rheumatic fever. *J Child Neurol* 1998; 13(9): 413-23.
7. Ginsburg CM, McCracken GH, Zweighaft TC. Serum penicillin concentration after intramuscular administration of benzathine penicillin G in children. *Pediatrics* 1982; 69: 452.
8. Goldenberg J, Ferraz MB, Fonseca ASM, Hilário OM, et al. Sydenham chorea: clinical and laboratory findings: analysis of 187 cases. *Rev Paul Med* 1992; 110(4): 152-7.
9. Guilhoto, LMFF, Pereira, RMR, Schainberg, CG, et al. Sydenham's chorea: literature review. *Rev Bras Reumatol* 1997; 37(5): 267-70.
10. Harel L, Zecharia A, Straussberg R, Volovitz B, Amir J. Successful treatment of rheumatic chorea with carbamazepine. *Pediatr Neurol* 2000; 23(2): 147-51.
11. Lamas MCP, Hilario MOE, Francisco W, Goldenberg J, et al. Serum penicillin concentration after intramuscular administration of benzathine penicillin G in children with rheumatic fever and controls. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1992; 2(5): 268-73.
12. Lue HC, Wu MH, Hsieh KH, et al. Rheumatic fever recurrences: controlled study of 3 week versus 4 weeks benzathine penicillin prevention program. *J Pediatr* 1986; 108: 299-304.
13. Marques DMJ, Paz JA. Aspectos clínicos e tratamento da coreia reumática. *Rev Soc Cardiol São Paulo* 1993; 3(6): 7-10.
14. Meira ZMA, Mota CCC, Tonelli E, Nunan EA, et al. Evaluation of secondary prophylactic schemes based on benzathine penicillin G for rheumatic fever in children. *J Pediatr* 1993; 123(1): 156-8.
15. Murphy TK, Goodman WK, Ayoub EM, Voeller KK. On defining Sydenham's chorea: where do we draw the line? *Biol Psychiatry* 2000; 47(10): 851-7.
16. Pereira BAF. Febre reumática. Projeto Diretrizes AMB/CFM, II: 221-8.
17. Rodopman-Arman A, Yazgan Y, Berkem M, Eraksoy M. Are sensory phenomena present in Sydenham's chorea? Evaluation of 13 cases. *Neuropediatrics* 2004; 35(4): 242-5.
18. Singer HS. Tourette's syndrome: from behaviour to biology. *Lancet Neurol* 2005; 4(3): 149-59.
19. Snider LA, Sachdev V, MaCkaronis JE, St Peter M, Swedo SE. Echocardiographic findings in the PANDAS subgroup. *Pediatrics* 2004; 114(6): 748-51.
20. Snider LA, Swedo SE. PANDAS: current status and directions for research. *Mol Psychiatry* 2004; 9(10): 900-7.
21. Stollerman GH, Rusoff JH. Prophylaxis against group A streptococcal infections in rheumatic fever patients-use of a new repository penicillin preparation. *JAMA* 1952; 150: 15-71.
22. Sztajn bok FR. Febre reumática. In: A saúde de adolescentes e jovens. 1 ed. Ministério da Saúde. 2000.
23. Terreri, Ascensão MTR, Roja, Campos S, et al. Sydenham's chorea: clinical and evolutive characteristics. *São Paulo Med J* 2002; 120(1): 16-9.
24. Tumas, Vitor. Sydenham's chorea: diagnostic and therapeutic aspects. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2005; 15(1): 61-70.
25. Van Toom R, Weyers HH, Schoeman JF. Distinguishing PANDAS from Sydenham's chorea: case report and review of the literature. *Eur J Pediatr Neurol* 2004; 8(4): 211-6.
26. WHO Expert Committee. Prevention of rheumatic fever. Geneva: World Organization, WHO Technical Report Series. 1966; 342.
27. WHO Study Group. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. Geneva: World Organization, WHO Technical Report Series. 1998; 764.
28. Wood HF, Feinstein AR, Taranta A, et al. Rheumatic fever in children and adolescents: III Comparative effectiveness-prophylactic regimens in preventing streptococcal infections and rheumatic recurrences. *Ann Intern Med* 1964; (suppl. 5): 31-46.
29. World Health Organization, WHO Expert Consultation on Rheumatic Fever and Rheumatic Disease. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. WHO Technical Report Series. 2004; 923: 1-122.