

Febre Reumática: Tratamento e Prevenção

Autoria: Sociedade Brasileira de Pediatria

Elaboração Final: 31 de janeiro de 2011

Participantes: Oliveira SKF, Magalhães CS, Goldenstein-Schainberg C, Silva CCA, Paim L, Rodrigues MCF, Hilário MO, Hirschheimer SMS, Robazzi T, Vieira SE

As Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar, iniciativa conjunta Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODOS DE COLETA DE EVIDÊNCIA::

Foram realizadas buscas ativas nas bases de dados primárias Medline e SciELO, utilizando os seguintes termos descritivos (MESH TERMS): *rheumatic fever; hospitalization; arthritis; carditis; rheumatic heart disease; chorea; streptococcal infections, pregnancy; acetaminophen; dipyron; anti-inflammatory agents, non-steroidal; aspirin; naproxen; pulse therapy, drug; methylprednisolone/administration and dosage; glucocorticoids; prednisone; surgical procedures, operative; penicillin V; chloramphenicol; tetracycline; macrolides; erythromycin; clarithromycin; sulfonamides; carbamazepine; valproic acid; haloperidol; rest; prognosis; treatment outcome; diagnosis; adverse effects; prevention and control.*

No método de elaboração, este documento também se baseou nas Diretrizes elaboradas pelo grupo de trabalho composto por membros da Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Pediatria e Sociedade Brasileira de Reumatologia^(D).

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relato de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Fazer recomendações para o tratamento e a profilaxia da febre reumática, baseadas na melhor evidência científica disponível na literatura médica.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

A febre reumática (FR) aguda e suas complicações ainda são frequentes, especialmente em países em desenvolvimento. Enquanto em países desenvolvidos a incidência de FR caiu drasticamente, em países em desenvolvimento, estima-se que a FR afete cerca de 20 milhões de pessoas, sendo, em algumas regiões, a primeira causa de morte por doenças cardiovasculares até os 50 anos de idade.

O tratamento da FR tem por objetivos suprimir o processo inflamatório, minimizando as repercussões sobre o coração, articulações e sistema nervoso central, erradicar o EBCA da orofaringe e promover alívio dos principais sintomas. As medidas de prevenção compreendem a profilaxia primária da FR, que visa ao reconhecimento e ao tratamento das infecções estreptocócicas com a finalidade de prevenir o primeiro surto de FR, e a profilaxia secundária, que tem a finalidade de evitar um novo surto em quem já teve a doença.

Nesta diretriz, serão analisadas as principais medidas terapêuticas e profiláticas da FR.

TRATAMENTO

1. A HOSPITALIZAÇÃO ESTÁ SEMPRE INDICADA NA FASE AGUDA DA FEBRE REUMÁTICA?

A hospitalização não está sempre indicada, porém é frequente, pois é necessária quando há artrites limitantes, cardite moderada à grave ou coreia com limitações das atividades e deve ser uma oportunidade para promover a educação do paciente e de sua família no que se refere à doença e à adesão à profilaxia secundária. A presença de artrite e cardite na apresentação clínica é frequente. Em levantamento retrospectivo de 609 casos de FR hospitalizados entre 1982 e 2002, 61% tinham artrite, 46% cardite e 7% coreia²(C). Em estudo realizado entre a população aborígine da Austrália, onde a incidência de FR é elevada, as taxas de hospitalização são de 80% para os casos agudos e 73% para as recorrências. A duração

da hospitalização é determinada pelo controle dos sintomas, principalmente do quadro de cardite. A duração da hospitalização é, em média, maior nos casos agudos (14,6 vs. 1,5 dias, respectivamente)³(B).

Recomendação

A hospitalização não está sempre indicada, porém a necessidade de hospitalização é frequente, devido à presença de manifestações clínicas limitantes ou graves³(B).

2. OS ANTI-INFLAMATÓRIOS PODEM SER UTILIZADOS PARA O CONTROLE DA FEBRE, NO PACIENTE COM SUSPEITA DE FEBRE REUMÁTICA?

Não é recomendado o uso de anti-inflamatórios não-esteroides, inclusive o ácido acetilsalicílico (AAS), até que se confirme o diagnóstico de FR, uma vez que são drogas com efeito terapêutico e alteram o quadro clínico e laboratorial necessários para o estabelecimento do diagnóstico. A resposta ao uso dos anti-inflamatório não-hormonal (AINH) é rápida, com melhora do quadro de artrite em cerca de 3 dias⁴(A).

Recomenda-se o uso de acetaminofen ou dipirona para o controle da febre, nesta situação. Não há evidência proveniente de ensaios clínicos comparando o uso de AINH e outros antipiréticos em casos de suspeita de FR. De modo geral, o acetaminofen é eficaz para o controle da febre e da dor em crianças. Em revisão sistemática, a comparação de ibuprofen (4-10 mg/kg) e acetaminofen (7-15 mg/kg) demonstrou que, para o alívio da dor, os efeitos das duas drogas são semelhantes. Como antipirético, o acetaminofen é eficaz, porém com efeito menor, aproximadamente

15% mais crianças apresentam redução de temperatura com ibuprofeno⁵(A). O efeito antipirético da dipirona é maior que o do acetaminofen. Ensaio clínico realizado com 628 crianças febris, em 4 países (Brasil, Argentina, Chile e México) mostrou que a normalização da temperatura foi semelhante com o uso de ibuprofen (5 a 10 mg/kg) e dipirona (15 mg/kg) - (78% e 82% das crianças, respectivamente) e menor como uso de acetaminofen (12 mg/kg, em média) (68%, $p=0,004$)⁶(B).

Recomendação

Não é recomendado o uso de AINE para o controle da febre e da dor, na suspeita de FR. É recomendado o uso de dipirona⁵(A) ou acetaminofen⁶(B).

3. O ÁCIDO ACETILSALICÍLICO É MAIS EFICAZ QUE OS OUTROS ANTI-INFLAMATÓRIOS PARA O TRATAMENTO DA ARTRITE NO PACIENTE COM FEBRE REUMÁTICA?

O AAS foi o primeiro AINH a ser usado no tratamento da artrite. Atualmente estão disponíveis outros AINHs que também são eficazes. Ensaio clínico aleatorizado e aberto comparou o uso de AAS (80 a 100 mg/kg/dia inicialmente e a seguir dose ajustada pelo nível sérico) e naproxeno (15 a 20 mg/kg/dia) em pacientes com idade entre 4 e 18 anos. O tempo médio para resolução da artrite foi semelhante nos dois grupos ($2,9 \pm 2,9$ dias). Enquanto a dose de aspirina foi dividida em quatro vezes ao dia, o naproxeno ofereceu a facilidade do esquema de duas doses ao dia⁴(A). O naproxeno é considerado uma boa alternativa ao AAS, com necessidade de apenas duas doses diárias (10 a 20 mg/kg/dia) e com melhor tolerância. O tratamento com

AINH deve ser mantido por um período em torno de quatro semanas, de modo a cobrir o período de atividade inflamatória da doença⁷(C).

A avaliação da ação terapêutica da FR aguda baseia-se na resposta clínica e na normalização dos exames complementares. As provas de atividade inflamatória (velocidade de hemossedimentação-VHS e proteína C reativa-PCR) não são específicas da FR, porém auxiliam no monitoramento da presença de processo inflamatório. O tratamento do quadro agudo com AINH mostrou normalização de VHS em cerca de 24 dias⁴(A).

Recomendação

O AAS e o naproxeno são eficazes para o tratamento da artrite na FR. A incidência de efeitos adversos é menor com o uso de naproxeno⁴(A).

4. É RECOMENDADO O USO DE CORTICOSTEROIDES PARA O TRATAMENTO DO PACIENTE COM FEBRE REUMÁTICA AGUDA SEM CARDITE?

Segundo revisão sistemática de ensaios clínicos aleatorizados, vários agentes esteroides, como cortisona, hidrocortisona, prednisona e dexametasona, foram comparados a aspirina ou placebo para o tratamento do quadro agudo de FR. O risco para doença cardíaca em um ano de seguimento foi semelhante entre os pacientes tratados com corticosteroides ou com aspirina (RR=0,87 -95IC: 0,66-1,15). O uso de prednisona comparado a placebo também foi semelhante (RR= 1,78 95IC: 0,98-3,34). Dos oito ensaios clínicos aleatorizados e controlados selecionados nesta revisão, 6 foram

realizados nas décadas de 50 e 60 do século 20. Assim, novos estudos são necessários⁸(A).

Recomendação

Não é recomendado o uso de corticosteroide para o tratamento do paciente com FR sem cardite⁸(A).

5. O USO DE CORTICOSTEROIDES É EFICAZ NO TRATAMENTO DA CARDITE?

Os corticosteroides são utilizados nas cardites leves, moderadas e graves. O corticosteroide utilizado, preferencialmente, é a prednisona (1 a 2 mg/kg/dia - máximo 60 mg, com redução gradual após 2 semanas e retirada completa após mais um a dois meses). No entanto, são poucos e controversos os estudos que avaliam a real eficácia dos corticosteroides para o tratamento da cardite reumática.

Ensaio clínico comparou o uso de prednisona e aspirina em 24 portadores de cardite reumática moderada a grave. Os resultados foram favoráveis ao uso de prednisona. Oitenta e três por cento dos pacientes que receberam prednisona tiveram melhora clínica mais rápida (pelo menos cinco dias) e, em 17%, a resposta foi semelhante. Nenhum paciente do grupo que recebeu aspirina teve melhora mais rápida que o grupo prednisona ($p < 0,05$). Também, a melhora da velocidade de hemossedimentação (VHS) ocorreu mais rapidamente (5 dias antes) em 75% dos pacientes no grupo prednisona ($p < 0,05$)⁹(B).

Por outro lado, ensaio clínico comparou o uso de prednisona (2 mg/kg/dia em 3 doses) a

placebo em pacientes portadores de cardite reumática com seguimento por 7 anos. Não houve qualquer benefício clínico a curto prazo no grupo que recebeu prednisona. A longo prazo também não houve diferenças na necessidade de cirurgia cardíaca ($p < 0,05$). Adicionalmente, foi observado que um terço dos casos melhorou independentemente do tratamento recebido¹⁰(B).

Revisão sistemática seguida de meta-análise não mostrou eficácia dos corticosteroides quanto ao prognóstico dos pacientes com cardite reumática. O benefício do uso de corticosteroide para prevenir o surgimento de novo sopro cardíaco patológico em um prego de um ano após o tratamento não foi significativo (OR = 0,88, IC 95%: 0,53-1,46). No entanto, a meta-análise mostrou importante heterogeneidade entre os estudos, o que reforça a necessidade de estudos mais consistentes¹¹(A).

Recomendação

A prednisona é habitualmente recomendada para o tratamento da cardite reumática, no entanto, esta indicação é controversa. Há necessidade de estudos que avaliem a eficácia do uso de corticosteroides para o tratamento da cardite reumática¹¹(A).

6. EM QUE CONDIÇÕES PODERIA SER PRESCRITO O USO DE PULSOS ENDOVENOSOS DE METILPREDNISOLONA?

A pulsoterapia com metilprednisolona foi avaliada para o tratamento da cardite reumática grave. A análise dos efeitos a curto prazo da pulsoterapia com metilprednisolona

(30 mg/kg/dia, máximo de 1g/dia, por 3 dias consecutivos na primeira e na segunda semanas e por 2 dias na terceira e na quarta semanas) foi comparada a prednisona oral em pacientes com cardite reumática e insuficiência cardíaca. A comparação após 4 semanas não mostrou benefícios da pulsoterapia nos seguintes desfechos: aumento da fração de ejeção (5% vs. 6%, respectivamente para terapia oral e pulsoterapia, $p = 0,009$). Houve 5 (56%) falhas terapêuticas no grupo pulsoterapia e nenhuma no grupo com terapia oral ($p = 0,03$)¹²(B). Uma possível vantagem da pulsoterapia seria a redução do tempo de corticoterapia e a certeza do tratamento ser completo, pois é realizado durante a hospitalização¹³(C).

Recomendação

A pulsoterapia com metilprednisolona não é recomendada, rotineiramente, para o tratamento da cardite reumática¹²(B). Novos estudos são recomendados para avaliar a eficácia desta terapêutica na cardite reumática grave.

7. O TRATAMENTO CIRÚRGICO PODE SER RECOMENDADO NA VIGÊNCIA DE CARDITE?

A insuficiência cardíaca grave decorrente da cardite em pacientes com FR aguda não é frequente. Relatos de séries de casos indicam que, na vigência de cardite refratária, com lesão valvar grave, pode ser necessária cirurgia na fase aguda, embora o risco de realizar uma cirurgia cardíaca durante o processo inflamatório agudo seja mais elevado. A cirurgia valvar em 6 pacientes com insuficiência cardíaca refratária mostrou melhora clínica em 100% e ausência de mortalidade¹⁴(C).

Recomendação

O tratamento cirúrgico pode ser recomendado na FR aguda em casos de cardite com insuficiência cardíaca grave e refratária¹⁴(C).

8. O USO DE MEDICAÇÃO ESPECÍFICA É EFICAZ PARA O TRATAMENTO DA COREIA?

A coreia é uma manifestação tardia da FR, de evolução benigna e autolimitada na grande maioria dos casos. Nas formas graves da coreia, quando os movimentos incoordenados interferem na atividade habitual do indivíduo, o tratamento específico é recomendado. A comparação de eficácia de haloperidol, ácido valproico e carbamazepina foi avaliada em ensaio clínico. Os tratamentos com ácido valproico e com carbamazepina resultaram, ambos, em remissão dos sintomas em 83% dos casos. A melhora clínica foi um pouco mais rápida no grupo tratado com ácido valproico. O tratamento com haloperidol apresentou remissão em 50% dos casos, no entanto, a diferença não foi estatisticamente significativa. O número de casos avaliados foi pequeno (8 por grupo). No grupo que recebeu haloperidol, 2 pacientes apresentaram efeitos colaterais¹⁵(B). Outro ensaio clínico comparou o uso de ácido valproico (20-25mg/kg/dia) e carbamazepina (15 mg/kg/dia) em 24 pacientes portadores de coreia reumática, sintomáticos há 24 dias em média, e encontrou efeitos semelhantes. A melhora clínica começou após 8 ± 4 dias no grupo que recebeu ácido valproico e $7,4 \pm 8,2$ dias no grupo tratado com carbamazepina ($p=0,88$). O tempo para remissão completa dos sintomas também foi semelhante nos dois grupos ($10,1 \pm 8,6$ semanas $\pm 6,7 \pm 6,4$ semanas,

respectivamente – $p=0,36$). Não houve efeitos colaterais em nenhum dos grupos¹⁶(B).

Recomendação

É recomendado o uso de medicação específica (ácido valproico/carbamazepina/haloperidol) para o tratamento da coreia grave^{15,16}(B).

9. NA FASE AGUDA DA FEBRE REUMÁTICA, O REPOUSO É EFICAZ PARA MELHORAR O PROGNÓSTICO DO PACIENTE?

Antes da descoberta da penicilina, o repouso era uma das bases do tratamento da FR. Não há estudos que avaliem a eficácia do repouso recomendado rotineiramente para os quadros agudos de FR em alterar o prognóstico da doença. Nos casos de cardite com insuficiência cardíaca, a recomendação de repouso segue o tratamento da ICC.

Recomendação

Não há estudos que avaliem a eficácia do repouso durante o quadro agudo para melhorar o prognóstico da FR.

PROFILAXIA

Entende-se por profilaxia primária o reconhecimento e tratamento das infecções estreptocócicas com a finalidade de prevenir o primeiro surto de FR. A profilaxia secundária é adotada para evitar um novo surto em que já teve a doença.

10. O USO DE PENICILINA PARA O TRATAMENTO DAS AMIGDALITES ESTREPTOCÓCICAS É EFICAZ PARA A PROFILAXIA PRIMÁRIA DA FEBRE REUMÁTICA?

O tratamento precoce e adequado das faringoamigdalites estreptocócicas do grupo A, com penicilina, pode erradicar a infecção e evitar um primeiro surto de FR num indivíduo suscetível (profilaxia primária). Os estudos que avaliaram esta eficácia são, em sua maioria, provenientes das décadas de 50 e 60 do século 20. A avaliação, feita por meta-análise, do uso de antibióticos para amigdalites mostrou efeito protetor para FR (RR=0,32, 95% IC:0,21-0,48). A redução do risco absoluto foi de 1,67% com um NNT de 53. Também foi feita a análise restrita ao uso de penicilina que mostrou efeito protetor (RR=0,20, 95%IC:0,11-0,36 e NNT de 60)¹⁷(A). A eficácia dessa intervenção preventiva da FR é obtida ainda que se inicie o antibiótico bactericida até nove dias do início do quadro infeccioso¹⁸(A).

Recomendação

É recomendado o uso de penicilina para o tratamento das infecções amigdalíneas como medida de profilaxia primária da FR¹⁷(A).

11. A PROFILAXIA PRIMÁRIA DA FEBRE REUMÁTICA COM PENICILINA BENZATINA É EFICAZ?

A penicilina benzatina utilizada para o tratamento das amigdalites estreptocócicas é capaz de prevenir ataques iniciais da FR. Estudo incluindo 1213 crianças de 3 a 16 anos tratadas para infecção estreptocócica mostrou redução do risco para FR nos que receberam penicilina benzatina em relação aos controles tratados com sintomáticos (RR = 0,20, 95% IC: 0,01 a 4,14)¹⁹(B). Penicilina benzatina é de especial utilida-

de em pacientes que têm problemas para completar um esquema antibiótico por 10 dias (mães e pais ausentes, baixas condições socioeconômicas, etc). Na Costa Rica, após mudança de estratégia nacional para o tratamento das amigdalites, substituindo o tratamento com antibiótico por via oral que apresentava, baixa aderência pelo uso de penicilina benzatina, e excluindo a necessidade de cultura prévia de orofaringe, foi observada queda significativa na incidência de FR²⁰(C). A dose da penicilina benzatina recomendada é de 600.000 UI IM em pacientes com peso até 27 kg e de 1.200.000UI IM em pacientes com peso acima de 27 kg²¹(D).

Recomendação

A penicilina benzatina é recomendada para o tratamento das amigdalites estreptocócicas com o objetivo de prevenir a FR²¹(D).

12. A PROFILAXIA PRIMÁRIA DA FEBRE REUMÁTICA COM ANTIBIÓTICOS POR VIA ORAL É EFICAZ?

A fenoximetilpenicilina (penicilina V) é a droga de escolha para uso oral. Amoxicilina e ampicilina também podem ser opções de tratamento (Tabela 1). Ao se optar pela via de administração oral, dose, intervalo das doses e duração do tratamento de 10 dias devem ser estritamente respeitados, sob pena de não se obter nível sérico adequado para a erradicação do estreptococo, levando ao insucesso da profilaxia. Em comparação aos pacientes tratados com penicilina V por 10 dias, os tratados por período mais curto, como 7

dias, apresentam maior taxa de falha terapêutica: 31% vs. 18% ($p=0,05$). Neste estudo, o sucesso terapêutico considerou a presença de cultura de orofaringe negativa até 21 dias após o término da antibioticoterapia²²(B). Cefalosporinas de primeira geração são alternativas, com taxas semelhantes à amoxicilina quanto à erradicação da bactéria em orofaringe (85,7 vs. 89,6%, respectivamente, $p = 0,348$)²³(B).

As sulfonamidas (trimetopim-sulfametoxazole) não devem ser recomendadas para o tratamento das faringoamigdalites estreptocócicas devido à ausência de eficácia para a erradicação da bactéria²⁴(B). Em virtude da prevalência de resistência do estreptococo à tetraciclina, esta droga não deve ser usada para tratamento da faringoamigdalite estreptocócica²⁵(C). Não há evidência que justifique o uso de Tetraciclina e cloranfenicol para profilaxia da FR.

Recomendação

A terapêutica oral pode ser recomendada para o tratamento da faringoamigdalite com o objetivo de prevenir a FR, desde que realizada com antibióticos capazes de erradicar o estreptococo da orofaringe^{22,23}(B).

13. OS MACROLÍDEOS SÃO RECOMENDADOS PARA A PROFILAXIA EM PACIENTES ALÉRGICOS À PENICILINA?

Eritromicina e claritromicina, durante 10 dias, mostram bons resultados na erradicação do estreptococo da nasofaringe (97,3 vs. 92,5%, respectivamente) e também eficácia clínica semelhante (96,5% vs. 93,9%, respectivamente)²⁶(B)(Tabela 2). O tratamento da amigdalite estreptocócica com claritromicina ou penicilina via oral mostrou-se igualmente eficaz na erradicação da bactéria após 3-4 dias de tratamento (89 vs. 90% - 95%IC: -8,2 a 5,1) e nas visitas de seguimento após o término do tratamento (88 vs. 91%, 95%IC: -10,0 a 4,4)²⁷(A).

Tabela 1

Recomendações para a profilaxia primária com antibiótico oral

Medicamento/Opção	Esquema	Duração
Penicilina V	25-50.000U /kg/dia VO 8/8h ou 12/12h Adulto - 500.000U 8/8 h	10 dias
Amoxicilina	30-50 mg/kg/dia VO 8/8h ou 12/12h	10 dias
Ampicilina	Adulto – 500 mg 8/8h 100 mg/kg/dia VO 8/8h	10 dias

Apesar de semelhante sucesso clínico no tratamento das amigdalites, a azitromicina (10 mg/kg/d), por 3 dias, parece ser menos eficaz que a penicilina via oral para a erradicação do estreptococo (38% vs. 81%, $p<0,001$, respectivamente, 14 dias após o início do tratamento)²⁸(B). O uso de doses elevadas de azitromicina mostrou-se mais eficaz para a erradicação bacteriológica. Estudo multicêntrico incluiu 501 crianças com idade entre 6 e 12 anos, que receberam tratamento para amigdalite com esquema de 3 dias de azitromicina 10 mg/dia ou 20 mg/dia. A avaliação realizada no 14º dia demonstrou que erradicação do estreptococo ocorreu mais frequentemente no grupo que recebeu dose de 20 mg/dia (94,2% vs. 57,8%, $p=0,0001$). Após um mês do tratamento, as recaídas bacteriológicas também foram menos frequentes no grupo que recebeu dose elevada (13,2% vs. 40,5%, $p=0,0001$). Neste estudo, a eficácia clínica e bacteriológica da azitromicina 20mg/d por 3 dias foi semelhante a da penicilina V por 10 dias, no entanto, os efeitos colaterais foram mais frequentes com o uso de azitromicina (23% vs. 3%, $p=0,0001$)²⁹(B).

O uso de antibióticos em esquemas curtos (menos de 10 dias) para o tratamento da amigdalite estreptocócica e sua eficácia na profilaxia da FR, em situação de alta prevalência desta doença, não está esclarecido, atualmente.

Recomendação

Os macrolídeos, usados durante 10 dias, são recomendados para o tratamento da amigdalite estreptocócica em pacientes alérgicos à penicilina²⁷(A).

Em condições de alta prevalência de FR, não são recomendados esquemas de antibioticoterapia de curta duração para as amigdalites estreptocócicas, devido à ausência de evidência que comprove sua eficácia para a prevenção da FR.

14. A PENICILINA É EFICAZ PARA A PROFILAXIA SECUNDÁRIA DA FEBRE REUMÁTICA?

A profilaxia secundária consiste na administração contínua de antibiótico específico ao paciente com FR, com o objetivo de prevenir a colonização ou a infecção da via aérea superior pelo estreptococo β-hemolítico do grupo A de Lancefield (EBGA), com o consequente desenvolvimento de novos episódios da doença. A profilaxia secundária regular previne recorrências da doença, reduz a gravidade da cardiopatia residual e, consequentemente, mortes decorrentes de valvopatias graves³⁰(B).

Revisão sistemática de ensaios clínicos que avaliaram a eficácia da penicilina para a profilaxia

Tabela 2		
Recomendações para a profilaxia primária na alergia à penicilina.		
Medicamento/Opção	Esquema	Duração
Estearato de Eritromicina	40 mg/kg/dia VO 8/8h ou 12/12h	10 dias
	Dose máxima – 1g/dia	
Claritromicina	15 mg/kg/dia – 12/12h	10 dias

secundária da FR mostra que os estudos apresentam baixa qualidade metodológica. Três ensaios compararam a penicilina com grupo controle e um destes estudos mostrou redução da recorrência de FR (RR 0,45, 95% IC 0,22 a 0,92) e de amigdalites estreptocócicas (RR 0,84, 95% IC 0,72 a 0,97). A comparação do uso de penicilina intramuscular e por via oral envolveu 1098 pacientes. A via intramuscular foi mais eficaz para a redução da recorrência de FR e de infecções estreptocócicas. A penicilina intramuscular é mais eficaz para reduzir a recorrência de FR quando usada a cada 2 semanas que quando usada mensalmente (RR 0,52, 95% IC 0,33 a 0,83) e também para reduzir a recorrência de infecções estreptocócicas de orofaringe (RR 0,60, 95% IC 0,42 a 0,85). O uso a cada três semanas também é superior ao uso mensal para a redução das infecções estreptocócicas (RR 0,67, 95% IC 0,48 a 0,92)³¹(B). Os níveis séricos da penicilina benzatina podem ficar abaixo dos níveis protetores da droga antes de completar quatro semanas da

administração da mesma, o que explica os índices de recorrências serem menores quando a profilaxia com penicilina benzatina é feita a cada três semanas do que a cada quatro semanas. Por esse motivo, em populações onde a incidência da FR é alta, a profilaxia secundária deve ser realizada a cada três semanas. As doses são as mesmas da profilaxia primária³²⁻³⁴(B).

Nos casos de alergia à penicilina, a sulfadiazina apresenta eficácia comprovada, devendo ser administrada na dose de 500 mg em pacientes com até 30 kg e 1g naqueles com peso acima de 30 kg³⁴(B). Embora a sulfadiazina não seja eficaz para a erradicação do estreptococo, portanto não indicada para o tratamento, é eficaz para a prevenção da infecção²¹(D). Em seguimento durante 3 anos de pacientes com FR, randomizados para receber penicilina G ou sulfadiazina profiláticos, a ocorrência de infecções estreptocócicas e de FR foi semelhante (22% vs. 20% e 4% vs. 3%, respectivamente)³⁵(A).

Tabela 3

Recomendações para a profilaxia secundária da febre reumática,

Medicamento/Opção	Dose / Via de administração	Intervalo
Penicilina G Benzatina	Peso < 27 kg 600.000 UI IM Peso ≥ 27 kg 1.200.000 UI IM	21/21 dias
Penicilina V	250mg VO	12/12h
Em caso de alergia à penicilina: Sulfadiazina	Peso < 30kg – 500mg VO Peso ≥ 30kg – 1g VO	1x ao dia
Em caso de alergia à penicilina e à sulfa Eritromicina	250mg VO	12/12h

A eritromicina também é eficaz para a prevenção secundária, podendo ser usada em casos de alergia à penicilina e à sulfadiazina. A eritromicina comparada a placebo reduz o risco de infecções por estreptococo em pessoas alérgicas à penicilina (RR= 0,44; 95% IC: 0,22-0,89).

Recomendação

A penicilina benzatina é a medicação de escolha para a profilaxia secundária da FR. Em situações de alta incidência de FR, recomenda-se a aplicação em intervalos de 3 semanas. O uso de antibióticos via oral é menos eficaz para a profilaxia secundária da FR³¹(B). Em casos de alergia à penicilina, recomenda-se o uso de sulfadiazina²¹(A).

15. A AMIGDALECTOMIA É RECOMENDADA COMO FORMA DE PROFILAXIA DA FEBRE REUMÁTICA?

Apesar da amigdalectomia diminuir a incidência de infecção por *Streptococcus* β hemolítico, a criança pode continuar tendo infecções pelo *Streptococcus* β hemolítico nas paredes da garganta, mesmo na ausência das amígdalas. Assim, não se indica amigdalectomia como profilaxia da FR, pois os benefícios são poucos comparados com o custo e o risco cirúrgico³⁶(B).

Recomendação

Não é recomendada a amigdalectomia como medida profilática para a FR³⁶(B).

16. É RECOMENDADO O USO DE LIDOCAÍNA PARA A REDUÇÃO DA DOR NA APLICAÇÃO DA PENICILINA BENZATINA?

O uso de 0,5 ml de lidocaína 2%, sem vasoconstritor reduz a dor durante a aplicação, não interfere significativamente nos níveis séricos da penicilina, podendo ser uma medida a ser

usada naqueles pacientes que relutam em fazer uso da penicilina benzatina por queixa de dor. Estudo randomizado comparou o uso de penicilina benzatina diluída em lidocaína ou em água, em pacientes submetidos à profilaxia secundária de FR. A intensidade da dor, segundo escore clínico, imediatamente após a aplicação foi menor no grupo que recebeu penicilina + lidocaína (1,7 vs. 3,7 pontos, P = 0,0002). Após a segunda aplicação, 70,6% das crianças relataram menor sensação de dor com o uso de penicilina + lidocaína e 29,4% não referiram diferenças³⁷(B).

Recomendação

O uso de penicilina benzatina diluída em lidocaína reduz a sensação de dor após a aplicação³⁷(B).

17. O USO DE PENICILINA BENZATINA É SEGURO?

As reações anafiláticas graves após o uso de penicilina benzatina são raras. Estudo de coorte multicêntrico realizado em 11 países incluiu 1790 pacientes que usaram penicilina benzatina como profilaxia secundária da FR. Após 32.430 injeções, 57 de 1790 pacientes (3,2%) apresentaram alguma reação alérgica, 4 tiveram reações anafiláticas (0,2%), todas em pacientes com idade acima de 12 anos. Houve um caso de óbito (0,05% - 0,31/10.000 injeções). Estas taxas são semelhantes àsquelas descritas para pacientes sem FR que recebem esquemas de curto prazo com penicilina parenteral. A recorrência de FR foi de 0,45% comparada a 11,5% em pacientes que não seguiram a profilaxia secundária, mostrando que os benefícios a longo prazo suplantaram o risco de reações adversas graves³⁸(A).

Recomendação

As reações anafiláticas graves decorrentes do uso de penicilina benzatina são raras e não contraindicam o seu uso na profilaxia da FR³⁸(A).

18. QUANTO TEMPO DEVE DURAR A PROFILAXIA SECUNDÁRIA?

A duração da profilaxia secundária depende da idade do paciente, intervalo do último surto, presença de cardite no surto inicial, número de recidivas, condição social e gravidade da cardiopatia reumática residual. O tempo recomendado de profilaxia secundária está discriminado na Tabela ²¹(A).

19. DURANTE A GRAVIDEZ, QUAIS OS CUIDADOS QUE SE DEVE TER COM OS MEDICAMENTOS USADOS PARA O TRATAMENTO E PROFILAXIA DA FEBRE REUMÁTICA?

Em geral, os estudos que sustentam as contraindicações de medicamentos na gravidez

são caso-controle ou estudos em animais. Para o tratamento e a profilaxia da FR, durante a gravidez, está contraindicado o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINE). A avaliação retrospectiva de 36.387 mulheres grávidas encontrou 93 casos de anomalias congênitas, 1.056 mulheres (8,8%) que receberam prescrições de AINE durante o primeiro trimestre da gestação, comparadas a 7% (2.478 em 35,331) que não receberam. A OR ajustada foi de 2,21 (95% IC = 1,72-2,85). A OR ajustada para anomalias relacionadas ao fechamento do septo cardíaco foi de 3,34 (95% IC = 1,87-5,98)³⁹(C). Não há evidência que autorize o uso seguro de sulfadiazina durante a gestação. Carbamazepina, ácido valproico e outros anticonvulsivantes atravessam a barreira placentária e isto deve ser considerado na decisão de manter ou não estas medicações durante a gestação⁴⁰(A).

Tabela 4

Recomendações para a duração da profilaxia secundária

Categoria	Duração
FR sem cardite prévia	Até 21 anos ou 5 anos após o último surto, valendo o que cobrir maior período
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
Lesão valvar residual moderada a severa	Até os 40 anos ou por toda a vida
Após cirurgia valvar	Por toda a vida

A profilaxia secundária da FR deve ser mantida durante a gestação. A penicilina é usada em diversas situações clínicas durante a gestação e a ocorrência de reações anafiláticas é rara. Não há evidência de efeitos adversos sobre o feto⁴¹(A).

Recomendação

A profilaxia da FR deve ser mantida durante a gravidez⁴¹(A). O uso de AINE está contraindicado³⁹(C). O uso de carbamazepina, ácido valproico e outros anticonvulsivantes deve ser avaliado individualmente, pois estas drogas atravessam a barreira placentária⁴⁰(A).

REFERÊNCIAS

1. Barbosa PJ, Müller RE, Latado AL, Achutti AC, Ramos AI, 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;93:1-18.
2. Olgunturk R, Canter B, Tunaoglu FS, Kula S. Review of 609 patients with rheumatic fever in terms of revised and updated Jones criteria. *Int J Cardiol* 2006;112:91-8.
3. Richmond P, Harris L. Rheumatic fever in the Kimberley region of Western Australia. *J Trop Pediatr* 1998;44:148-52.
4. 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;143:399-401.
5. Perrot DA, Piira T, Goodenough B, Champion D. Efficacy and safety of acetaminophen vs Ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:521-6.
6. Wong A, Sibbald A, Ferrero F, Plager M, Santolaya ME, Escobar AM, et al. Antipyretic effects of dipyron versus ibuprofen versus acetaminophen in children: results of a multinational, randomized, modified double-blind study. *Clin Pediatr (Phila)* 2001;40:313-24.
7. 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;137:269-71.
8. Cilliers AM, Manyemba J, Saloojee H. Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD003176.
9. Human DG, Hill ID, Fraser CB. Treatment choice in acute rheumatic carditis. *Arch Dis Child* 1984;59:410-3.
10. Haffeejee IE, Moosa A. A double-blind placebo-controlled trial of prednisone in active rheumatic carditis. *Ann Trop Paediatr* 1990;10:395-400.
11. Albert DA, Harel L, Karrison T. The treatment of rheumatic carditis: a review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 1995;74:1-12.
12. Câmara EJ, Braga JC, Alves-Silva LS, Câmara GF, Silva Lopes AA. Comparison of an intravenous pulse of methylprednisolone versus oral corticosteroid in severe acute rheumatic carditis: a randomized clinical trial. *Cardiol Young* 2001;11:119-24.
13. Herdy GV, Couto AA, Fernandes JC, Oliveira MC, Berger R, Elias VE. Pulsoterapia (altas doses de metilprednisolona venosa) em crianças com cardite reumática. Estudo prospectivo de 40 episódios. *Arq Bras Cardiol* 1993;60:377-81.

14. 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;94:830-3.
15. 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;60(2-B):374-7.
16. 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;24:73-6.
17. Robertson KA, Volmink JA, Mayosi BM. Antibiotics for the primary prevention of acute rheumatic fever: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2005;5:11.
18. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM Jr, Kaplan EL, Schwartz RH. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 2002;35:113-25.
19. Siegel AC, Johnson EE, Stollerman GH. Controlled studies of streptococcal pharyngitis in a pediatric population. *N Engl J Med* 1961;265:559-65.
20. Arguedas A, Mohs E. Prevention of rheumatic fever in Costa Rica. *J Pediatr* 1992;121:569-72.
21. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, Rowley AH, Shulman ST, et al. 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: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2009;119:1541-51.
22. Schwartz RH, Wientzen RL Jr, Pedreira F, Feroli EJ, Mella GW, Guandolo VL. Penicillin V for group A streptococcal pharyngotonsillitis. A randomized trial of seven vs ten days' therapy. *JAMA* 1981;246:1790-5.
23. Esposito S, Marchisio P, Bosis S, Droghetti R, Mattina R, Principi N, et al. Comparative efficacy and safety of 5-day cefaclor and 10-day amoxycillin treatment of group A streptococcal pharyngitis in children. *Int J Antimicrob Agents* 2002;20:28-33.
24. Morris AJ, Chamovitz R, Catanzaro FJ, Rammelkamp CH Jr. Prevention of rheumatic fever by treatment of previous streptococcal infections; effect of sulfadiazine. *J Am Med Assoc* 1956;160:114-6.
25. Kaplan EL, Johnson DR, Del Rosario MC, Horn DL. Susceptibility of group A beta-hemolytic streptococci to thirteen antibiotics: examination of 301 strains isolated in the United States between 1994 and 1997. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:1069-72.

26. Scaglione F. Comparison of the clinical and bacteriological efficacy of clarithromycin and erythromycin in the treatment of streptococcal pharyngitis. *Curr Med Res Opin* 1990;12:25-33.
27. Takker U, Dzyublyk O, Busman T, Notario G. Comparison of 5 days of extended-release clarithromycin versus 10 days of penicillin V for the treatment of streptococcal pharyngitis/tonsillitis: results of a multicenter, double-blind, randomized study in adolescent and adult patients. *Curr Med Res Opin* 2003;19:421-9.
28. Schaad UB, Kellerhals P, Altwegg M; Swiss Pharyngitis Study Group. Azithromycin versus penicillin V for treatment of acute group A streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:304-8.
29. 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;21:297-303.
30. Srámek J, Kopecák B, Bosmans K, Riegel J, Pechl L. Rheumatic fever situation in Czechoslovakia with special reference to long-term prognosis for rheumatic carditis. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 1981;25:449-64.
31. Manyemba J, Mayosi BM. Penicillin for secondary prevention of rheumatic fever. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD002227.
32. Lue HC, Wu MH, Hsieh KH, Lin GJ, Hsieh RP, Chiou JF. Rheumatic fever recurrences: controlled study of a 3-week versus 4-week benzathine penicillin prevention programs. *J Pediatr* 1986;108:299-304.
33. 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 every four weeks. *J Pediatr* 1994;125:812-6.
34. Lue HC, Wu MH, Wang JK, Wu FF, Wu YN. Three- versus four-week administration of benzathine penicillin G: effects on incidence of streptococcal infections and recurrences of rheumatic fever. *Pediatrics* 1996;97:984-8.
35. Feinstein AR, Wood HF, Spagnuolo M, Taranta A, Tursky E, Kleinberg E. Oral prophylaxis of recurrent rheumatic fever. Sulfadiazine vs a double daily dose of penicillin. *JAMA* 1964;188:489-92.
36. Paradise JL, Bluestone CD, Colborn DK, Bernard BS, Rockette HE, Kurs-Lasky M. Tonsillectomy and adenotonsillectomy for recurrent throat infection in moderately affected children. *Pediatrics* 2002;110:7-15.
37. Amir J, Ginat S, Cohen YH. Lidocaine as a diluent for administration of benzathine penicillin G. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:890-3.
38. International Rheumatic Fever Study Group. Allergic reactions to long-term benzathine penicillin

- prophylaxis for rheumatic fever. *Lancet* 1991;337:1308-10.
39. Ofori B, Oraichi D, Blais L, Rey E, Bérard A. Risk of congenital anomalies in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a nested case-control study. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2006;77:268-79.
40. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, Hovinga CA, Gidal B, Meador KJ, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy: focus on pregnancy (an evidence-based review): vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 2009;73:142-9.
41. Wolff T, Shelton E, Sessions C, Miller T. Screening for syphilis infection in pregnant women: evidence for the U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009;150:710-6.