UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808

Monografia

Efeito a curto prazo do uso de corticoide *versus* salicilato sobre a mortalidade e curso clínico em pacientes com cardite reumática aguda. Uma revisão sistemática da literatura

Jéssica Souza Fraga

Salvador (Bahia)
Junho, 2013

Ficha Catalográfica elaborada pela Bibliotecária Solange Della-Cella, do Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos/SIBI-UFBA.

F811 Fraga, Jéssica Souza

Efeito a curto prazo do uso de corticoide *versus* salicilato sobre a mortalidade e curso clínico em pacientes com cardite reumática aguda.

. Uma revisão sistemática da literatura/Jéssica Souza Fraga. – Salvador,2013.

61f.

Orientador:Edmundo José Nassri Câmara

Monografia(Graduação) Universidade Federal da Bahia.Escola de Medicina,2013.

1.Febre reumática.2.Cardite reumática.3.Tratamento-cardite reumática.4.corticoide.5.Salicilato.I.Câmara,Edmundo José Nassri. II.Universidade Federal da Bahia.III. Título.

CDU: 616.72-002

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808

Monografia

Efeito a curto prazo do uso de corticoide *versus* salicilato sobre a mortalidade e curso clínico em pacientes com cardite reumática aguda. Uma revisão sistemática da literatura

Jéssica Souza Fraga

Professor orientador: **Edmundo José Nassri Câmara**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2013.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Julho, 2013

Monografia: *Efeito a curto prazo do uso de corticoide versus salicilato sobre a mortalidade e curso clínico em pacientes com cardite reumática aguda. Uma revisão sistemática da literatura*, de **Jéssica Souza Fraga**.

Professor orientador: **Edmundo José Nassri Câmara**

COMISSÃO REVISORA

- **Edmundo José Nassri Câmara** (Presidente), Professor Associado do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico (DEPMD) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

  Assinatura: _____

- **Jackson Brandão Lopes**, Professor Adjunto do Departamento de Anestesiologia e Cirurgia (DAC) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

  Assinatura: _____

- **Maria de Fatima Dias Costa**, Professora Titular do Departamento de Biofunção do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia .

  Assinatura: _____

- **Cristiano Ricardo Bastos de Macedo**, Preceptor de Residência Médica cardiologia/COREME do Complexo HUPES e Maternidade Climério de Oliveira.

  Assinatura: _____

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no V Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em____de_____de 2013.

"Eu quase que nada não sei. Mas desconfio de muita coisa."
(extraído do livro "**Grande Sertão Veredas**", de **Guimarães Rosa**)

Aos Meus Pais**, Maria da Silva** e **Osvaldo Júnior;** à Minha Madrinha **Leonice;** aos meus irmãos, **Neto e George**, e à **Victor Hugo**

EQUIPE

- **JÉSSICA SOUZA FRAGA**, Acadêmica de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA).
  Correio-e: jessicasouzaf@hotmail.com.

- **EDMUNDO JOSÉ NASSRI CÂMARA**, Professor orientador. Professor Associado ao Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia. Correio-e: edmundocamara@uol.com.br.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios da graduanda

AGRADECIMENTOS

- Ao meu Professor orientador, Doutor **Edmundo José Nassri Câmara**, pela presença constante e substantivas orientações acadêmicas e à minha vida profissional de futura médica.

- A todos que contribuíram para a realização desse estudo.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE QUADROS **2**

ÍNDICE DE SIGLAS E ABREVIATURAS **3**

I. RESUMO **4**

II. OBJETIVOS **5**

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA **6**

III.1. Aspectos gerais da febre reumática 6

III.2. Cardite reumática e tratamento 11

IV. METODOLOGIA **14**

V. RESULTADOS **16**

V.1. Corticoide *versus* salicilato: mortalidade 17

V.2. Corticoide *versus* salicilato: curso clínico 20

V.2.1. Temperatura 23
V.2.2. Frequência cardíaca 24
V.2.3. Tempo de condução cardíaca 25
V.2.4. Sopros 26
V.2.5. Pericardite 31
V.2.6. Insuficiência Cardíaca 32

V.3. Alterações nos marcadores inflamatórios 35

V.4. Avaliação da área cardíaca 36

V.5. Diferenças entre grupos etários 41

VI. DISCUSSÃO **42**

VII. CONCLUSÕES **46**

VIII. SUMMARY **47**

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS **48**

X. ANEXOS

X.1. Anexo I: Artigos indisponíveis, não incluídos no estudo 51

X.2. Anexo II: Síntese dos artigos incluídos no estudo 52

X.3. Anexo III: *Clinical score. Treatment choice in acute rheumatic fever, Human et al., 1984* 53

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro I. Critérios de Jones modificados para o diagnóstico de febre reumática, pela American Heart Asssociation (1992)..... **09**

Quadro II. Critérios da Organização Mundial de Saúde (2004) para o diagnóstico do primeiro surto, recorrência e cardiopatia reumática crônica (baseado nos critérios de Jones modificados)..... **10**

Quadro 1. Artigos incluídos na revisão sistemática..... **16**

Quadro 2. Mortalidade..... **19**

Quadro 3. Avaliação da melhora clínica..... **22**

Quadro 4. Avaliação do curso clínico em pacientes com febre reumática..... **33**

Quadro 4. Avaliação do curso clínico em pacientes com febre reumática (Continuação)..... **34**

Quadro 5. Análise das alterações do índice de velocidade de hemossedimentação..... **37**

Quadro 6. Análise da área cardíaca..... **40**

ÍNDICE DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACTH – Hormônio adrenocorticotrófico

AHA – *American Heart Asssociation*

APCs – Células apresentadoras de antígenos

CRC – Cardiopatia reumática crônica

EBGA – Estreptococo Beta-hemolítico do grupo A

FR – Febre reumática

FRA – Febre reumática aguda

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IC – Insuficiência Cardíaca

ICC – Insuficiência Cardíaca Congestiva

OMS – Organização Mundial de Saúde

PCR – Proteína C Reativa

RFWP – *Rheumatic Fever Working Party*

VHS – Velocidade de hemossedimentação

I. RESUMO

Efeito a curto prazo do uso de corticoide *versus* salicilato sobre a mortalidade e curso clínico em pacientes com cardite reumática aguda. Uma revisão sistemática da literatura. Fundamentação Teórica: A febre reumática é uma doença inflamatória que acarreta graves consequências ao organismo. Apesar da maioria dos sintomas serem autolimitados, a cardite pode resultar em morbidade e mortalidade significativas. O tratamento específico ainda é controverso. Poucos estudos se propuseram a avaliar os benefícios a curto prazo do uso de corticoterapia. **Objetivo**: Analisar o efeito a curto prazo do uso de corticoide *versus* salicilato sobre mortalidade e curso clínico em pacientes com cardite reumática aguda. **Metodologia**: Revisão sistemática da literatura através de artigos das bases de dados: *Pubmed, Bireme, Scielo e Cochrane*. **Resultados:** Foram incluídos 6 ensaios clínicos, randomizados e não randomizados, comparando esses dois tratamentos. Mortalidade, curso clínico, alterações nos marcadores inflamatórios e avaliação da área cardíaca são descritos detalhadamente. **Discussão:** Apesar de não terem sido demonstradas diferenças estatisticamente significativas, a terapia com corticoide se mostrou melhor no controle de manifestações agudas em pacientes com cardite. Recorrência pós-terapia foi relatada nesses pacientes, com remissão posterior. **Conclusão:** Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de tratamento nos casos de cardite leve a moderada. O corticoide apresentou benefício estatisticamente significativo nos casos de cardite grave.

Palavras-chave: 1. Febre reumática; 2. Cardite reumática; 3. Tratamento; 4. Corticoide; 5. Salicilato.

II. OBJETIVOS

PRINCIPAL

Avaliar o efeito a curto prazo do uso de corticoide *versus* salicilato sobre a mortalidade e curso clínico em pacientes com cardite reumática aguda.

SECUNDÁRIOS

1. Avaliar o efeito do corticoide na redução dos marcadores inflamatórios;
2. Prover análise da dimensão das câmaras cardíacas após tratamento com corticoterapia;
3. Comparar os resultados obtidos entre grupos etários.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

III.1. Aspectos gerais da febre reumática

A febre reumática (FR) é uma doença inflamatória que afeta crianças suscetíveis e adolescentes com idade entre 3-19 anos (Ayoub, 2001). Ela é mediada por resposta autoimune humoral e celular que ocorrem como sequela tardia da infecção da faringe pelo estreptococo β-hemolítico do grupo A (EBGA) (Azevedo et al., 2012).

Estima-se que, ocorram a cada ano por volta de 500.000 novos casos de FR, determinando uma prevalência de mais de 15 milhões de casos de cardite reumática no mundo (Costa et al., 2009). Ao longo dos anos, têm ocorrido diminuição da incidência de FR nos países desenvolvidos, nos quais a mesma permanece em cerca de 0,2-1,9 a cada 100.000 habitantes, principalmente devido a surtos esporádicos da doença (Hochberg, 2003). Na América Latina, aproximadamente 21.000 casos de FR aguda ocorrem anualmente. Os dados no Brasil relacionados a essa doença ainda são escassos. Em 2002, 5.000 novos casos foram reportados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Dados do Ministério da Saúde estimam uma prevalência de FR ao redor de 3% entre crianças e adolescentes, sendo responsável por 40% das cirurgias cardíacas no país (Carvalho et al., 2009).

Os mecanismos de patogênese da febre reumática aguda (FRA) e da cardiopatia reumática crônica (CRC) ainda não estão totalmente esclarecidos. Contudo, sabe-se que uma determinada cepa de EBGA, associada a um hospedeiro geneticamente suscetível conduz a uma resposta imune anormal do organismo e à autoimunidade (Carapetis et al., 1996).

Auto-imunidade humoral mediada por anticorpos tem um papel importante na iniciação da inflamação cardíaca e atração das células que irão perpetuar e expandir a inflamação, agora, via resposta imune celular. Os linfócitos T CD4+ são os principais agentes

de lesões cardíacas na CRC. Mimetismo molecular de células T é mediado pelo reconhecimento de bactérias e/ou auto-antígenos através da apresentação de antígenos HLA classe II por células apresentadoras de antígenos (APCs), tais como macrófagos, células dendríticas, e os linfócitos B. Epítopos de patógenos que apresentam similaridade estrutural ou seqüencial com auto-epítopos podem por mimetismo molecular ativar o mecanismo de autorreatividade dos linfócitos T que escaparam da tolerância imunológica. Estas células T auto-reativas também podem ativar as células B que irão produzir anticorpos específicos para o patógeno e para auto-antígenos, amplificando o processo inflamatório. Vários autores descreveram também, que células T periféricas e intracardíacas são capazes de reconhecer de forma cruzada um número de estreptococos e auto-epítopos, principalmente, derivados da proteína bacteriana imunodominante M5, a miosina cardíaca, a laminina, e a tropomiosina (Azevedo et al., 2012).

Estreptococos do grupo A são subtipados de acordo com uma proteína de sua superfície celular, a proteína M. Proteínas M são conhecidas por serem altamente antigênicas e desempenham um papel crucial na patogênese de doenças relacionadas ao EBGA (McDonald et al., 2007). Os anticorpos dirigidos contra as proteínas M, foram encontrados reagindo de forma cruzada com várias proteínas próprias do organismos humano e, acredita-se que este seja o mecanismo primário para o desenvolvimento de FRA. No caso da CRC, as proteínas próprias incluem aquelas encontradas no miocárdio, no tecido conjuntivo cardíaco, no tecido valvular, e nas células musculares lisas das artérias (Ellis et al., 2010).

Em 75% dos primeiros ataques de FR ocorre artrite. Cardite ocorre em cerca de 40 a 50% dos casos, a coreia ocorre em 15%, já os nódulos subcutâneos e eritema marginado ocorrem em menos de 10% dos casos. Em adição, cardite reumática é a manifestação mais comum em crianças enquanto que a artrite é mais comum em adultos (Peixoto et al., 2011).

O pico de incidência de FRA ocorre geralmente em crianças com idade entre 5-14 anos. Artrite é geralmente sinal precoce característico da doença, presente em 60-80% dos pacientes, sendo, na maioria vezes, dolorosa e de caráter migratório, acometendo médias e grandes articulações (Carapetis et al., 2005). A coréia de *Sydenham* se apresenta mais tardiamente, geralmente entre 1 e 6 meses após a exposição inicial ao EBGA e se manifesta como movimentos involuntários e irregulares. A proporção de doentes com coreia varia consideravelmente, de 7% a 28% entre os estudos. As manifestações cutâneas são raras e as vezes dificultam o diagnóstico, as mais características são eritema marginado e os nódulos subcutâneos (Marijon et al., 2012).

Os critérios de Jones representam um conjunto de diretrizes clínicas para o diagnóstico da FR. Manifestações de FR nessa diretriz foram divididos em duas categorias: maiores e menores. Os critérios maiores compreenderam as manifestações mais importantes, menos susceptíveis de conduzir a um diagnóstico inadequado e incluiu cardite, sintomas articulares, nódulos subcutâneos e coréia. História prévia de FR ou de CRC constitui também uma importante manifestação, sendo considerada também como critério maior. Manifestações menores foram consideradas sugestivas de FR, mas não suficientes para o diagnóstico, os sinais clínicos incluídos foram febre e eritema marginado, e marcadores laboratoriais de inflamação. A presença de dois critérios maiores, ou um maior e dois menores, fornecem alta probabilidade de FR. No entanto, devido a importância da história prévia de FR ou CRC, apenas critérios menores, nesses casos, são suficientes para o diagnóstico de recorrência de FR (Narula et al., 1999).

Para melhorar a especificidade, estas orientações têm sido periodicamente modificadas. Os critérios diagnósticos para FRA foram desenvolvidos em 1944 por Jones e foram modificados no ano 1992 pela American Heart Association (AHA) (**Quadro I**), revisados e publicados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2004 (**Quadro II**)

(Seckeler et, 2011; Peixoto et al., 2011). Na primeira alteração, artrite objetiva (evidenciada por exame clínico) substituiu os sintomas articulares como critério maior e artralgia foi atribuído à categoria de critério menor. A história de FR prévia ou CRC foi rebaixada à critério menor e, por conseguinte, um critério maior tornou-se necessário ao diagnóstico de recorrência de FR. Por outro lado, o eritema marginado passou a ser considerado como um critério maior. Evidência de infecção prévia de faringe pelo EBGA foi adicionada à lista de manifestações menores nos critérios de Jones modificados de 1992 (Narula et al., 1999).

Os critérios de Jones modificados em 1992 pela AHA devem ser utilizados para o diagnóstico do primeiro surto da doença enquanto que, os critérios de Jones revistos pela OMS e publicados em 2004 destinam-se preferencialmente ao diagnóstico de recorrência em pacientes com cardiopatia reumática crônica estabelecida (Barbosa et al., 2009).

Quadro I- Critérios de Jones modificados para o diagnóstico de febre reumática, pela American Heart Asssociation (1992)

Critérios maiores	***Critérios menores***
Cardite	Febre
Artrite	Artralgia
Coreia de *Sydenham*	Elevação dos reagentes de fase aguda (velocidade de hemossedimentação, proteína C reativa)
Eritema marginado	Prolongamento do intervalo PR no eletrocardiograma
Nódulos subcutâneos	

Nota: 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). Fonte: {Barbosa e cols., 2009}.

Quadro II - Critérios da Organização Mundial de Saúde (2004) para o diagnóstico do primeiro surto, recorrência e cardiopatia reumática crônica (baseado 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* Cardite reumática de início insidioso.†	Não é exigida a presença de outra manifestação maior ou evidência de infecção estreptocócica anterior
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.

Nota: *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: {Barbosa e cols., 2009}.

O tratamento da FRA visa suprimir o processo inflamatório, de forma a minimizar as consequências clínicas sobre o coração, articulações e o sistema nervoso central, além de erradicar o EBGA da orofaringe e aliviar os sintomas (Barbosa et al., 2009). Medidas gerais são instituídas, por exemplo: os pacientes são aconselhados a manter repouso relativo (domiciliar ou hospitalar) até a melhora dos sintomas, normalização ou redução acentuada dos marcadores inflamatórios VHS e proteína C reativa (PCR); nos casos de cardite moderada ou grave, artrite incapacitante ou coreia grave recomenda-se internação hospitalar. É recomendado além disso, a erradicação do estreptococo e tratamento da faringoamidalite na

suspeita clínica da FR independente do resultado da cultura de orofaringe (Barbosa et al., 2009).

II.2. Cardite reumática e tratamento

Cardite ocorre algumas semanas após a infecção inicial em cerca de 50% dos pacientes com FRA e apresenta-se como inflamação valvar, as vezes combinada com pericardite ou miocardite. Os pacientes são examinados em busca de diversas características de cardite aguda, tais como taquicardia sinusal (com maior persistência a noite) e hipofonese da primeira bulha causada por um frequente, prolongamento do intervalo PR verificado por eletrocardiografia (Marijon et al., 2012).

Embora as outras manifestações da FRA sejam auto-limitadas e resolvidas sem deixar sequelas a cardite pode resultar em morbidade significativa, sendo um determinante do prognóstico. A cardite gera regurgitação valvar, que com o tempo pode levar a dilatação e decréscimo da função do ventrículo esquerdo. É relevante ressaltar que a maioria dos pacientes durante o curso clínico da FRA tem função ventricular esquerda preservada (Yilmazer et al., 2012).

A recorrência da FR apresenta um papel-chave na deterioração das lesões valvares. Estudos demonstraram que a severidade do envolvimento valvar no período agudo da FR é um preditor crítico da doença reumática valvar final (Yilmazer et al., 2012).

O diagnóstico clínico é baseado em sopro cardíaco valvar patológico detectado durante a ausculta. Insuficiência valvar mitral é a lesão valvar mais comum em pacientes com cardiopatia reumática, particularmente nos estágios iniciais, a estenose mitral geralmente se desenvolve mais tardiamente, como resultado de valvulite persistente ou recorrente com fusão

bicomissural. Pacientes com insuficiência mitral podem permanecer assintomáticos por até 10 anos como um resultado de compensação atrial esquerda e dilatação ventricular esquerda, antes do início da disfunção sistólica do ventriculo esquerdo. A regurgitação aórtica é mais frequentemente associada com algum grau de regurgitação mitral, mas pode acontecer isolada e ser de alta gravidade. Regurgitação tricúspide é muitas vezes funcional, causada principalmente por estenose mitral com pressões pulmonares altas e conseqüente dilatação ventricular direita. Regurgitação pulmonar e tricúspide isoladas não são características clássicas de cardiopatia reumática. A doença também pode aparecer após uma complicação, como arritmia atrial, um evento embólico, insuficiência cardíaca aguda, ou endocardite infecciosa (Marijon et al., 2012).

Segundo a I Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico, Tratamento e Prevenção da Febre Reumática Aguda (Barbosa et al., 2009), o tratamento da cardite deve ser realizado conforme a gravidade, envolvendo controle da insuficiência cardíaca com medidas higienodietéticas e farmacológicas e da inflamação com o uso de corticoide nos casos de cardite moderada e grave. Na cardite leve as recomendações são controversas, podendo variar desde a não utilização da terapêutica anti-inflamatória, ao uso de ácido acetil-salicílico, além da possibilidade de uso da corticoterapia em doses e durações menores (Barbosa et al., 2009).

Os hormônios esteroides podem exercer um efeito precoce ou tardio sobre doenças inflamatórias que acometem o tecido conectivo. A cortisona é conhecida por agir rapidamente, diminuindo permeabilidade vascular, diminuindo exsudação, e prejudicando a migração de células inflamatórias. A redução nessas manifestações precoces de inflamação poderiam beneficiar a função de um miocárdio acometido por processo inflamatório. Os processos de reparação posteriormente podem também ser inibidos pela cortisona, resultando em um descréscimo na fibloplasia e na deposição de fibras de colágeno (Friedman et al., 1962)

A terapia com esteroides tem sido estudada ao longo dos anos entretanto, seu uso no arsenal terapêutico contra febre reumática e cardite reumática ainda permanecem controversos. Em revisão realizada em 2003 pela *Cochrane*, através da análise de ensaios clínicos randomizados, os autores concluíram que não houve benefícios em se usar corticosteróides ou imunoglobulina intravenosa, para redução do risco de lesões valvares, nos pacientes com FRA. Todavia, ressaltaram que a maioria dos estudos foram antigos, restringindo assim a análise estatística adequada dos dados e a avaliação dos desfechos clínicos pelos padrões atuais (Cilliers et al., 2012). Não existem ainda evidências conclusivas que indicam o uso de corticoide em pacientes com FRA com a finalidade de prevenir a cardiopatia reumática a longo prazo (Cilliers et al., 2003).

Apesar disso, vários estudos realizados demonstraram que corticoides causam incidência mais alta de remissão e desaparecimento de sopros valvares do que a terapia instituída com salicilatos e em pacientes sem uso de terapia anti-reumática específica (Czoniczer, 1964).

Em outros estudos, também foram demonstrados efeitos benéficos do corticoide, superiores ao da aspirina em algumas manifestações agudas de FR, principalmente relativas à cardite. Entretanto, estas ainda permanecem controversas.

IV. METODOLOGIA

Foram avaliados artigos publicados no período entre 1950 a 2013, restritos às línguas inglesa, espanhola e portuguesa.

Os dados para a confecção dessa revisão foram obtidos a partir de revisões sistemáticas, meta-análises e artigos originais. Entretanto, na produção dos resultados foram utilizados apenas os dados de estudos originais que consistiam em ensaios clínicos randomizados e não randomizados.

As fontes de informação utilizadas foram *Pubmed* (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) e *Cochrane* (http://cochrane.bireme.br/portal/php/index.php), *Scielo* (http://www.scielo.org/php/index.php) e *Bireme* (http://www.bireme.br/php/index.php).

Como estratégias de busca foram usadas: *"rheumatic fever and treatment", "rheumatic fever and cortisone", "rheumatic fever and aspirin", "acute rheumatic fever and steroids", "rheumatic carditis and treatment", "rheumatic carditis and aspirin", "rheumatic carditis and steroids", "rheumatic carditis and prednisone", "rheumatic heart disease and aspirin", "rheumatic heart disease and cortisone", "rheumatic heart disease and prednisone".*

Metanálises relacionadas ao tema também foram utilizadas como fonte de busca: *"The treatment of acute rheumatic carditis: A review and Meta-Analysis"* (Albert et al, 1995) e "*Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever*" (Cilliers et al, 2012).

Inicialmente os artigos foram avaliados a partir dos títulos e resumos, excluindo-se aqueles que não correspondiam ao tratamento anti-inflamatório da febre reumática aguda e cardite reumática.

Os critérios de inclusão dos artigos consistiram em: adequação ao tema, serem ensaios clínicos randomizados ou não randomizados comparando aspirina e corticoide, ou corticoide

com outro anti-inflamatório, em adultos e crianças com febre reumática aguda diagnosticada através dos critérios de Jones.

Os desfechos avaliados foram: mortalidade; curso clínico, englobando as variáveis: febre, frequência cardíaca, prolongamento tempo de condução cardíaca, sopros, pericardite e insuficiência cardíaca; alterações nos marcadores inflamatórios e, alterações na área cardíaca.

V. RESULTADOS

Foram encontrados 5.851 artigos nas bases de pesquisa: 1.195 da Bireme, 4.528 da *Pubmed*, 28 da Scielo e 127 *Cochrane*. Foi realizada uma pré-seleção desses artigos através de títulos e resumos, excluindo-se dessa forma artigos em duplicidade e que não se relacionavam à febre reumática, restando por fim 89 artigos. Metanálises também foram utilizadas como fonte de busca, originando 20 artigos.

Após análises e verificação de elegibilidade, foram selecionados 12 artigos para a realização dessa revisão sistemática, entretanto apenas 6 artigos foram utilizados **(quadro 1)**. A não disponibilidade dos outros 6 artigos restantes impossibilitou seu uso na confecção desse estudo, esses encontram-se listados ao final do trabalho (ANEXO 1). Além disso, uma síntese dos estudos incluídos também são descritas ao final dessa revisão (ANEXO 2).

Quadro 1. Artigos incluídos na revisão sistemática

ARTIGO	AUTOR/ANO	TIPO DE ESTUDO
The use of ACTH, cortisone and salicylates in the treatment of acute rheumatic fever	Rowe et al., 1953	Ensaio clínico controlado, randomizado não cego
Comparative effects of aspirin, ACTH and cortisone on the acute course of rheumatic fever in young adult males	Houser et al., 1954	Ensaio clinico randomizado
Treatment of acute rheumatic fever in children. A cooperative clinical trial of ACTH, cortisone and aspirin	Rheumatic Fever Working Party (RFWP), 1955	Ensaio clinico controlado, randomizado, com observador cego
The treatment of acute rheumatic fever	Dorfman et al., 1961	Ensaio clinico controlado, randomizado, cego, com dois observadores
Therapy of Severe Rheumatic Carditis: Comparison of Adrenocortical Steroids and Aspirin	Czoniczer et al., 1964	Ensaio clinico controlado, não randomizado, não cego
Treatment choice in acute rheumatic carditis	Human et al., 1984	Ensaio clínico controlado, randomizado, não cego

V.1. Corticoide *versus* salicilato: mortalidade

Somente três, dos estudos selecionados apresentavam dados referentes à mortalidade.

Rowe et al. (1953), como parte de um ensaio clínico controlado da *American Heart Association* (AHA), relataram a ocorrência de 1 morte em um total de 41 pacientes com idades variando de 0 a 41 anos. Esse único caso fatal ocorreu em uma paciente do sexo feminino, de 13 anos que havia apresentado ataque prévio de FRA dois anos antes do estudo, sendo tratada na ocasião com salicilato por uma semana. Na admissão do estudo ela se encontrava com sinais de aumento da área cardíaca sem insuficiência, eritema marginado, nódulos subcutâneos, sopros sistólico e diastólico em foco mitral e índice de velocidade de hemossedimentação (VHS) aumentado. Foi tratada com cortisona por seis semanas com melhora do estado geral, mas sem melhora na área cardíaca e nos sopros. A morte ocorreu no 14° dia após suspensão do tratamento. Ela havia apresentado no dia anterior distúrbios de condução cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), poliatrite e epistaxe.

Entre os 497 casos incluídos no estudo cooperativo (RFWP, 1955) foram relatadas 6 mortes durante um ano de seguimento. Estas, ocorreram em pacientes com idades entre 6 e 13 anos, a maioria se encontrava no primeiro ataque de FR, 2 pacientes apresentavam história prévia e um caso já possuía na ocasião cardiopatia reumática crônica. Os casos fatais foram considerados moderados a graves já na admissão do estudo. Três pacientes pertenciam ao grupo tratado com aspirina, dois pertenciam ao grupo tratado com cortisona e um pertencia ao grupo tratado com ACTH. A maioria dos pacientes evoluiu bem durante o tratamento inicial, exceto um paciente muito grave, tratado com cortisona que faleceu 20 horas após a admissão no estudo. As mortes aconteceram em geral, algumas semanas após a finalização do tratamento inicial devido ao agravamento dos quadros cardíaco e reumático. Em dois pacientes tratados com aspirina inicialmente, foi instituído, devido à má evolução do quadro

após fim da terapêutica, tratamento com cortisona e ACTH sem sucesso. Os pacientes evoluíram a óbito na primeira e na quinta semana após os últimos tratamentos. O estudo por sua vez, relatou que não houve diferenças significativas entre os grupos quanto à mortalidade, visto que, correspondeu a apenas seis casos e em todos os grupos manifestações como ICC e/ou pericardite estavam presentes.

Czoniczer et al. (1964) compararam pacientes com cardite reumática severa (acompanhada de IC ou pericardite) tratados com aspirina, cortisona e pacientes sem terapia antirreumática específica. Os resultados foram estratificados, visando aumentar a comparabilidade entre os grupos, em: pacientes que receberam tratamento com penicilina (66), indivíduos tratados entre janeiro de 1953 e dezembro de 1962 (36), pacientes que apresentavam recorrência durante o tratamento (1) e pacientes com pericardite (53).

Foi demonstrado que quase metade dos pacientes (47%) não tratados com terapia antirreumática específica morreram durante a hospitalização. Houve apenas 2 mortes (4%) no grupo dos 53 pacientes tratados com esteroide, apenas uma foi realmente devido à FRA. No grupo de 42 pacientes tratados com aspirina ocorreram 9 mortes (21%). Análises estatísticas mostraram que esse resultado foi altamente significativo ($p<0,0001$). Em pacientes que receberam tratamento prévio com penicilina, a mortalidade foi de 17% e apenas 5% no grupo tratado com esteroide. Essa diferença também foi altamente significativa ($p<0,01$). Nos indivíduos tratados entre 1953 e 1962 ocorreram 2 mortes no grupo tratado com aspirina e nenhuma no grupo tratado com esteroide ($p<0,05$). Apenas um paciente apresentou recorrência de FR durante o tratamento, este era do grupo tratado com aspirina e faleceu. Excluindo-se esse caso, a porcentagem de mortes cairia de 21% para 19% nesse grupo, sendo considerado, portanto, um fator não influente. No grupo de 53 pacientes com pericardite (17 do grupo sem terapia específica, 6 tratados com aspirina e 20 tratados com esteroide), ocorreram 11 mortes. Seis óbitos ocorreram no grupo dos pacientes sem terapia

antirreumática específica e 4 no grupo tratado com aspirina. No grupo dos pacientes tratados com esteroide não houve relato de óbito.

Os resultados apresentados sobre mortalidade são sintetizados no **quadro 2**.

Quadro 2. Mortalidade

AUTOR/ ANO	POPULAÇÃO ESTUDADA	INTERVENÇÃO	DESFECHO	RESULTADOS	CONCLUSÃO
Rowe et al., 1953	41 pctes com diagnóstico de FRA através dos critérios de Jones.	13 pctes 1g/lb/d de AAS; 13 pctes tratados com dose total de 2,46g de ACTH, distribuídas ao longo de 6 semanas; 15 pctes tratados com 300mg/d de cortisona; Tratamento por 6 semanas	Óbitos	1 óbito relatado no grupo tratado com cortisona	Não houve diferença significativa entre os grupos de tratamento
RFWP, 1955	497 pctes com diagnóstico de FRA através dos critérios de Jones, sem terapia prévia e com doença ativa na admissão	162 pctes tratados com 120 unidades diárias de ACTH; 167 pctes tratados com 300mg/d de cortisona; 168 pctes tratados com AAS 60mg/lb/d Tratamento por 6 semanas	Óbitos	6 óbitos relatados: 3 pctes tratados com aspirina; 2 pctes tratados com cortisona, 1 pcte tratado com ACTH	Não houve diferenças significativas entre os grupos de tratamento
Czoniczer et al., 1964	137 pctes com diagnóstico de cardite reumática aguda grave, com IC ou pericardite	42 pctes sem terapia específica; 42 pctes tratados com AAS (40mg/lb/d); 53 pctes tratados com esteroides (prednisona 60mg/d ou dexametasona 6mg/d) Tratamento por 12 semanas	Óbitos	Óbitos em: 47% dos pctes não tratados com terapia específica; 4% no grupo tratado com esteroides e 21% no grupo tratado com AAS	O tratamento com ACTH e cortisona apresentou menor número de óbitos comparado com o grupo tratado com AAS e o grupo sem terapia específica ($p<0,0001$)

Abreviaturas: Pctes=pacientes, FRA=febre reumática aguda, lb=libra, IC=insuficiência cardíaca.

V.2. Corticoide *versus* salicilato: curso clínico

Todos os artigos selecionados apresentavam dados sobre curso clínico dos pacientes. Temperatura (4 artigos), frequência cardíaca (3 artigos), sopros cardíacos (4 artigos), tempo de condução cardíaca (3 artigos), pericardite (3 artigos) e IC (4 artigos), bem como outras manifestações foram analisadas nos estudos. Essas variáveis serão descritas separadamente ao longo desse tópico**.**

Apenas dois artigos (Czoniczer et al.,1964 e Human et al., 1984) não descreveram separadamente estes dados, apresentando seus resultados de acordo com a melhora clínica dos pacientes, caracterizada previamente nos estudos.

No estudo de Czoniczer et al. (1964), entre os 145 casos de cardite reumática severa, foram avaliados os desfechos: diminuição dos casos graves, piora da cardite e óbito. Demonstrou-se que a proporção de casos com regressão da insuficiência cardíaca congestiva foi de 36% no grupo não tratado, 43% no grupo tratado com aspirina e 92% no grupo tratado com esteroide. Entre os pacientes que haviam sido tratados com penicilina, viu-se que, entre os 66 casos a porcentagem com melhora clínica foi apenas 48% no grupo tratado com aspirina em contraposição a 88% do grupo tratado com esteroide. Entre os pacientes não tratados com penicilina (29), houve 100% de melhora nos pacientes tratados com esteroides e apenas 37% nos pacientes tratados com aspirina sendo a diferença altamente significativa ($p<0.01$). Entre os pacientes que estavam no primeiro ataque de FRA (72), melhora clínica ocorreu em 47% do grupo tratado com aspirina em contraste com 91% dos pacientes tratados com esteroide ($p<0.01$). Com relação aos 23 pacientes que apresentavam história prévia de FR, considerando três graus de efeito (regressão, piora e morte), não houve diferença significativa entre os dois tratamentos. Entretanto, comparando os pacientes com piora da IC (37% no grupo tratado com aspirina e 0 no grupo tratado com esteroide) mais a taxa de mortalidade (26% no grupo tratado com aspirina e 0 no grupo tratado com esteroide) com os pacientes que

tiveram regressão e melhora do quadro (37% nos pacientes tratados com aspirina e 100% tratados com esteroides) a diferença no efeito benéfico do uso de esteroide sobre o uso da aspirina se tornou significante ($p<0.05$). Nos pacientes avaliados entre 1953 e 1962, 90% dos tratados com esteroide em contraste com 58% do grupo tratado com aspirina apresentaram melhora clínica ($p<0.05$). Além disso, em nenhum momento foi observado o aparecimento de atrito pericárdico nos pacientes tratados com esteroides (20). Atrito surgiu durante observação de 4 dos 17 pacientes não tratados e em três dos 16 pacientes durante o tratamento com aspirina.

Estudo de Human et al. (1984) atribuiu um escore para cada paciente admitido através de escala clínica previamente estabelecida (ANEXO 3). Resposta clínica ao tratamento consistiu em queda no pulso durante o sono para valores abaixo de 80 batimentos por minuto, declínio de no mínimo 1 ponto no escore clínico, diminuição do VHS e tempo de internação hospitalar. Foi visto que, em 10 pares a resposta clínica nos pacientes tratados com corticoide foi mais rápida, menos de 5 dias, e dois pares mostraram respostas clínicas iguais. Em nenhum dos pares a resposta clínica foi mais rápida com o uso de salicilato, resultado considerado estatisticamente significante ($p<0.05$).

A duração do tempo de internação hospitalar foi similar em 4 pares de pacientes, com boa resposta. Em oito pacientes nos quais houve falha na reposta à terapia inicial com salicilato, foi administrado corticoide e seu tempo de internação hospitalar refletiu o efeito de ambos os regimes combinados. Cinco pacientes que receberam corticoide como tratamento inicial apresentaram tempo de internação hospitalar mais curto, menos de 5 dias, e em três pares esse tempo foi igual em ambos os tratamentos. Houve tendência a um tempo de internação hospitalar mais curto nos pacientes tratados com corticoide, mas uma diferença significante não pôde ser demonstrada provavelmente pela introdução do tratamento com cortisona em pacientes que foram inicialmente tratados com salicilato.

No **quadro 3** são apresentadas as características principais desses dois estudos.

Quadro 3. Avaliação da melhora clínica

AUTOR/ ANO	POPULAÇÃO ESTUDADA	INTERVENÇÃO	DESFECHO	RESULTADO	CONCLUSÃO
Czoniczer et al., 1964	137 pctes com diagnóstico de cardite reumática aguda, com IC ou pericardite	42 pctes sem terapia específica; 42 pctes tratados com AAS (40mg/lb/d); 53 pctes tratados com esteroides (prednisona 60mg/d ou dexametasona 6mg/d) Tratamento por 12 semanas	Melhora clínica (Diminuição dos casos graves, piora da cardite e óbito)	**Tratados com penicilina: sim,** melhora em 48% aspirina, 88% cortisona; **não tratados**, melhora em 100% esteroide, 37% aspirina (p<0,01). **1º ataque:** 47% aspirina, 91% esteroide (p<0,01). **Pctes entre 1953-1962**: 90% esteroide, 58% aspirina (p<0,05)	O tratamento com esteroides na cardite reumática severa é superior ao tratamento com aspirina
Human et al., 1984	24 pctes com FRA, diagnosticados pelos critérios de Jones modificados, evidência de cardite aguda, sem tratamento prévio	12 pares, um pcte 100mg/kg/d de AAS por 20 dias e o outro com 3mg/kg/d de cortisona Tempo: 20 dias	Melhora clínica (FC <80bpm no sono, queda de 1 ponto ou mais no escore clínico, queda no VHS e tempo de internação hospitalar)	10 pares: resposta clínica mais rápida nos pctes tratados com esteroide, em nenhum dos pares a resposta clínica foi mais rápida com o uso de salicilatos (p<0,05); em 5 pctes tratados com esteroide o tempo de internação hospitalar foi mais curto, em três pares esse tempo foi igual em ambos os tratamentos	A severidade da doença cardíaca aguda é reduzida mais rapidamente com o uso de esteroide do que com salicilato, houve uma tendência a um tempo de internação hospitalar mais curto nos pctes que usaram esteroide

Abreviaturas: pctes=pacientes, FRA=febre reumática aguda, IC=Insuficiência cardíaca, lb=libra, AAS=ácido acetilsalicílico.

V.2.1. Temperatura

Apesar dos pacientes no grupo tratado com cortisona terem apresentado mais febre (temperatura >37,6°C) na admissão do que os pacientes dos grupos tratados com aspirina e ACTH, no estudo envolvendo 41 pacientes de Rowe et al. (1953), houve uma tendência de queda rápida em todos os três grupos de tratamento. Os efeitos da aspirina e do ACTH foram mais rápidos do que o da cortisona. Após o 42° dia do final do tratamento foi verificado aumento na porcentagem dos pacientes com febre em todos os três grupos de tratamento. Nos pacientes tratados com aspirina e ACTH o pico ocorreu antes do final da primeira semana após suspensão do tratamento. Nos pacientes tratados com cortisona esse pico ocorreu durante a segunda semana após o fim do tratamento, entretanto, ao final da terceira semana pacientes desse grupo ainda apresentavam febre.

Entre os 148 casos de FR analisados por Houser et al. (1954), demonstrou-se que a diminuição da incidência de febre foi mais rápida nos pacientes que receberam aspirina e ACTH do que nos pacientes que receberam cortisona. Dentro de 4 horas a partir do início do tratamento, houve diminuição de 50% na incidência de febre no grupo tratado com aspirina. Além disso, foi visto após o fim do tratamento, maior recorrência de febre no grupo tratado com ACTH.

Dos 497 casos incluídos e analisados no estudo cooperativo (RFWP, 1955), a proporção de casos febris diminuiu rapidamente em todos os grupos, embora tenha ocorrido de forma mais rápida, no primeiro dia, no grupo tratado com aspirina. Na segunda metade da primeira semana, o grupo tratado com ACTH, apresentava menor proporção de casos febris. Todavia, ao final da 1ª semana todos os três grupos apresentavam basicamente a mesma proporção. Ao final da 6ª semana, houve aumento dos casos febris no grupo tratado com ACTH, persistindo até a 8ª semana e diminuindo gradualmente. Além disso, esse comportamento foi visto também, no grupo tratado com cortisona com início na 7ª semana e

pico na 8ª semana. Ao final de nove semanas todos os grupos apresentavam a mesma proporção de casos febris e afebris.

No estudo de Dorfman et al. (1961), entre os 131 pacientes estudados, viu-se que a febre tornou-se raramente frequente em todos os pacientes. A diminuição da febre pareceu ser mais rápida nos dois grupos tratados com hidrocortisona em comparação com o grupo controle. Após a retirada da terapia hormonal a febre reapareceu e foi realmente mais prevalente do que em pacientes que não haviam sido tratados com este agente.

V.2.2. Frequência cardíaca

Ensaio clínico de Rowe et al. (1953) relatou que, a taquicardia teve uma estreita correlação com a febre. Ela apareceu precedendo a recorrência de febre no grupo tratado com ACTH e cortisona e esteve mais relacionada à diminuição na dosagem dessas drogas. Bradicardia apareceu precocemente e em uma porcentagem maior nos pacientes tratados com hormônio do que no grupo tratado com aspirina. Entretanto, persistiu por mais tempo nesses pacientes que receberam aspirina como terapia.

O estudo cooperativo (RFWP, 1955) avaliou a frequência cardíaca entre meia-noite e 5 horas da manhã. Em geral, entre 31% e 36% dos casos apresentavam taquicardia na admissão e menos de 5% apresentava bradicardia. Houve aumento leve na proporção dos casos com taquicardia entre os pacientes tratados com cortisona durante os primeiros dois dias. A proporção diminuiu aproximadamente à mesma taxa em todos os três grupos, chegando ao mesmo nível nos grupos tratados com cortisona e aspirina e foi um pouco mais alta no grupo tratado com ACTH. Após a terapia foi evidenciado um forte aumento na proporção de casos com taquicardia no grupo tratado com ACTH e um pouco menor no grupo tratado com cortisona. A proporção de casos de taquicardia no grupo tratado com aspirina permaneceu praticamente inalterada.

Com relação à bradicardia, a proporção de casos aumentou bruscamente após o início do tratamento em ambos os grupos dos hormônios, chegando a 14,7% no grupo do ACTH ao final da primeira semana, e quase 25% no grupo tratado com cortisona ao final da segunda semana. A partir dessa semana, a proporção com bradicardia diminuiu ao nível inicial no fim do período de tratamento. Ocorreu, entretanto, mais tardiamente no grupo tratado com aspirina alcançando um pico de 10% entre a segunda e a terceira semana, declinando posteriormente.

No estudo de Dorfman et al. (1961), precocemente após a instituição do tratamento, bradicardia (<60 batimentos/minuto) foi surpreendentemente mais alta nos dois grupos tratados com hidrocortisona. Contudo, a partir da segunda semana a bradicardia durante o sono foi mais frequente em pacientes dos grupos tratados com salicilato. O número de pacientes com bradicardia no grupo não tratado permaneceu pequeno no período de observação do estudo.

Taquicardia foi relativamente rara em pacientes tratados com salicilato. Houve pouca diferença entre aqueles tratados com hormônios e os pacientes não tratados. Retirando-se a terapia hormonal, houve aumento da taquicardia no grupo tratado apenas com hidrocortisona. Em todos os casos as diferenças foram relativamente pequenas.

V.2.3. Tempo de condução cardíaca

O estudo de Rowe et al. (1953) relatou que não foi possível estabelecer conclusões relativas a alterações no intervalo PR. Na pequena série estudada (41 casos) o grupo tratado com ACTH mostrou normalização mais rápida do intervalo PR mas ao fim do tratamento todos os pacientes possuiam praticamente o mesmo tempo de condução dos pacientes dos outros grupos.

O estudo de Houser et al. (1954) mostrou que a duração anormal do intervalo P-R (> 0,21s) foi variada. Os pacientes tratados com cortisona e ACTH apresentaram normalização do intervalo PR em poucos dias após o tratamento, já os pacientes tratados com aspirina exibiram anormalidades no intervalo PR por maior tempo. Ao final do tratamento houve um aumento do número de intervalos PR alterados em todos os grupos e aproximadamente 2% dos pacientes em cada grupo exibiram condução anormal nos primeiros dias após esse período.

No estudo cooperativo (RFWP, 1955) foram avaliados pacientes os pacientes que apresentavam FRA, com intervalo PR maior ou igual a 0,18s. Verificou-se que os intervalos PR aumentados diminuiram incialmente de forma mais rápida entre os pacientes tratados com ACTH ou cortisona. O grupo tratado com ACTH apresentou queda de 38% para 9% na primeira semana e para 7% na segunda semana. O grupo tratado com aspirina apresentou atraso na resposta durante todo o período de tratamento. Na nona semana todos os três grupos possuíam a mesma proporção 13% a 19% de pacientes com intervalo PR aumentado. Ressalta-se que o descréscimo no tempo de condução ocorreu em todos os grupos cardíacos (sem cardite, com cardite, e com CRC), entretanto, foi menos marcante nos pacientes com CRC definida ou questionável.

V.2.4. Sopros

No estudo realizado de Rowe et al. (1953), sopros estavam presentes em um grande número de pacientes e muitos desapareceram após a instituição do tratamento: no grupo da aspirina 11 pacientes, em 6 desapareceram; no grupo da cortisona em 9 pacientes, em 7 desapareceram, no grupo do ACTH em 10 pacientes, desaparecendo em 3. Quando

considerado variação da severidade da doença e curso natural da doença entre os grupos, nenhuma terapia foi superior à outra.

Houser et al. (1954) consideraram os sopros que ocorreram ou desapareceram em 9 e 18 semanas após o início da terapia instituída. Pacientes com CRC foram excluídos da análise, só foram incluídos se apresentassem um sopro considerado novo. Dentre os pacientes que desenvolveram sopros durante a terapia não houve diferenças entre os grupos de tratamento. Essas, foram vistas quando analisou-se a persistência dos sopros. Em 5 casos (3 da aspirina e 2 do ACTH) os sopros aórticos diastólicos que apareceram durante o tratamento persistiram até a 18ª semana. Além disso, foram vistos em mais 7 pacientes (2 do aspirina, 1 do cortisona e 4 do ACTH) durante o tratamento de 6 semanas. Sopros apicais diastólicos haviam desaparecido ao final de 9 semanas em 18 pacientes igualmente distribuídos entre os grupos de tratamento.

Foi concluído que, em um número limitado de pacientes que apresentavam sopros durante a doença aguda no grupo tratado com aspirina, estes tenderam a persistir, embora tenham desaparecido em alguns poucos casos.

O estudo cooperatvo (RFWP, 1955), avaliou a ocorrência de sopros apicais sistólicos e basais diastólicos. Os sopros apicais diastólicos também foram avaliados. Os resultados foram apresentados de forma estratificada nos três grupos existentes no estudo: grupo A, pacientes sem cardite ou CRC; grupo B, pacientes com cardite sem CRC, e no grupo C, pacientes com CRC definida ou questionável. Além disso, foram considerados três períodos de avaliação: 6ª semana (final da terapia), 13ª semana e um ano pós-terapia.

No grupo A, nenhum dos pacientes apresentavam sopros na admissão. Com relação à ocorrência de sopros apicais sistólicos e basais diastólicos, na 6ª semana, entre 36 pacientes do grupo tratado com aspirina 3 haviam desenvolvido sopros. Entre os 39 pacientes do grupo

da cortisona 2 desenvolveram sopros e em 40 pacientes do grupo ACTH 3 desenvolveram. Na 13ª semana poucos casos ainda apresentavam sopros: 2 do aspirina, 3 do cortisona e 5 do ACTH. Em um ano, havia apenas um caso com sopro diastólico basal (grupo da cortisona) e 14 pacientes com sopro apical sistólico (5 aspirina, 4 cortisona e 5 ACTH). Em conclusão, viu-se que em pacientes sem sopros à admissão a chance de se desenvolvê-los, independentemente da terapia instituída, seria de 1 em 8, ou simplesmente 12,5%.

No grupo B, 181 pacientes não apresentavam sopros basais diastólicos na admissão, estes foram diagnosticados em 20 pacientes na ocasião. Na 6ª semana ele estava presente em 10 pacientes (3 ACTH, 2 cortisona e 5 aspirina) dentre os 181. Esteve presente também em 14 pacientes (6 ACTH, 5 cortisona e 3 aspirina) dentre os 20 que o apresentavam na admissão. Na 13ª semana, 6 dos pacientes (2 em cada grupo) sem sopros à admissão, ainda o apresentavam. Após um ano, este foi caracterizado em 8 pacientes (1 ACTH, 3 cortisona, 4 aspirina) dentre os que não apresentavam incicialmente e em 13 (5 ACTH, 5 cortisona, 3 aspirina) dentre os que apresentavam sopros basais diastólicos.

Ainda referente ao grupo B, a distribuição dos sopros apicais sistólicos por grau não foi uniforme entre os grupos de tratamento, portanto a análise foi feita de acordo com o mesmo. Os casos que não tinham sopros sistólicos à admissão apresentaram o mesmo comportamento relatado para o grupo A. Na maioria dos casos tratados com ACTH ou cortisona, o sopro grau 1 desapareceu em torno da 6ª semana. Houve um leve aumento na frequência de sopros grau 1 no grupo tratado com cortisona na 13ª semana. Apenas 4 casos entre os 18 da aspirina desapareceram na 6ª semana e apenas 7 até a 13ª semana. Em um ano, não foram encontradas diferenças significativas entre os tratamentos. Sopros grau 2 desapareceram um pouco mais nos pacientes tratados com cortisona do que nos pacientes tratados com ACTH ou aspirina. Ao final de 13 semanas, eles tinham desaparecido em 1/6 dos pacientes do grupo tratado com ACTH, 1/5 dos pacientes tratados com aspirina e 1/3 dos

casos tratados com cortisona (diferença não significativa). Em um ano não foi vista diferença significativa entre os tratamentos. Os sopros apicais sistólicos grau 3 em pacientes com cardite não desapareceram com os tratamentos até a 13ª semana ou um ano após, exceto em poucos pacientes. Alguns desses sopros tornaram-se menos audíveis, particularmente no grupo da aspirina, mas o resultado mas uma vez não foi significante.

Em síntese, os resultados do grupo B demonstraram que os sopros apicais sistólicos responderam praticamente da mesma forma em todos os tipos de tratamento, exceto os sopros grau 1. Nesses casos, uma proporção maior de sopros desapareceu durante a terapia com ACTH e cortisona do que com a da aspirina, todavia, não foram vistas diferenças significativas após um ano.

No grupo C, o desaparecimento do sopro sistólico apical graus 1 e 2 durante o ataque agudo foi mais lento no grupo da aspirina, em 8 dos 32 pacientes tratados com ACTH e em 8 dos 23 casos tratados com cortisona estes sopros tinham desaparecido ao final de 13 semanas, em comparação com 2 de 23 casos no grupo tratado com aspirina. Entretanto, em um ano, houve uma diferença muito pequena entre os três grupos de tratamento. Nenhum dos 43 pacientes com sopro grau 3, o sopro sistólico apical havia desaparecido em 13 semanas após início da terapia, e apenas em dois pacientes (1 do ACTH e 1 do cortisona) haviam desaparecido no final de um ano. Nos casos do Grupo C, não foram mostradas diferenças relativas à ocorrência ou desaparecimento de sopros diastólicos basais entre os grupos de tratamento durante o ataque agudo ou um ano após. Alguns novos sopros diastólicos basais apareceram, e um número insignificante desapareceu durante o período de 13 semanas ou de um ano.

Apenas 2 dos 29 casos do grupo C não possuíam sopros basais diastólicos na admissão e nenhum apareceu posteriormente. Quando o sopro esteve presente à admissão,

persistiu um ano após em 7 casos entre 10 do grupo do ACTH, 6 dos 6 casos tratados com cortisona e em 9 de 11 casos tratados com aspirina.

Em síntese, a análise de sopros sistólicos apicais e diastólicos basais entre os casos do grupo C apresentaram apenas uma diferença: o desaparecimento mais rápido de sopros sistólicos apicais de menor grau nos casos que receberam ACTH ou cortisona.

Com relação aos sopros mesodiastólicos apicais não houve ocorrência nos casos do grupo A. No Grupo B, nos casos em que esse sopro foi inicialmente ausente, ele apareceu em apenas alguns pacientes, igualmente em todos os grupos de tratamento. Quando esteve presente no início, tendeu a persistir até a 13 ª semana, em maior quantidade no grupo da aspirina (9 de 17 casos), em comparação com ACTH (3 de 19) e cortisona (5 de 18). Após um ano, no entanto, há havia pouca diferença entre os três grupos (1 de 17 do ACTH, 3 de 18 do cortisona, e 3 de 16 do aspirina). Em casos do grupo C, onde o sopro foi não estava presente à admissão apareceu em alguns casos, em todos os grupos de tratamento ao final de um ano. Já quando o sopro foi evidenciado à admissão, persistiram em todos os grupos de tratamento até a 9ª semana (13 de 20 ACTH, 12 de 19 de cortisona e 15 de 19 de aspirina), tornando-se ligeiramente inferior após um ano (9, 10, 9 casos, respectivamente).

O estudo Dorfman et al. (1961) avaliou os sopros apicais sistólicos, considerados característicos de insuficiência mitral. Ao final de 15 semanas os grupos que receberam tratamento com hidrocortisona (apenas hidrocortisona e o grupo que recebeu hidrocortisona mais aspirina) apresentaram uma incidência menor (zero) de sopros em comparação com o grupo sem terapia específica e o grupo da aspirina. Quando foram comparados os grupos tratados com hidrocortisona com o grupo sem tratamento, essa diferença foi altamente significante ($p<0.01$). Em 15 semanas apenas 3 pacientes desenvolveram sopros e em um ano apenas 1 paciente dentre 46, apresentava sopro significativo.

V.2.5. Pericardite

Em ensaio clínico de Houser et al. (1954) foi demonstrado que, atrito pericárdico presente nos pacientes no início da terapia persistiu por 2 e 4 dias em dois pacientes tratados com cortisona e por 6 dias em um paciente tratado com aspirina. Dor precordial acompanhando a pericardite esteve presente em 10% dos pacientes em cada grupo, no início do tratamento. Sua duração foi de aproximadamente 5 dias em todos os pacientes, independente da forma de tratamento instituída.

O estudo cooperativo (RFWP, 1955) mostrou que pericardite esteve presente no início da terapia em 13 dos 162 pacientes no grupo tratado com ACTH, 16 dos 167 pacientes tratados com cortisona e em 9 dos 168 pacientes tratados com aspirina, desaparecendo aproximadamente do mesmo modo nos grupos de tratamento. Em apenas quatro desses pacientes (2 do cortisona e 2 do aspirina) houve recorrência nos sintomas.

Entre os casos sem pericardite ao início do tratamento, 3 de 149 grupo do ACTH, 3 de 151 do cortisona e 5 de 159 do aspirina, desenvolveram pericardite no período de treze semanas. Em nove desses casos (3 ACTH, 2 cortisona e 4 aspirina) pericardite apareceu durante o período de tratamento (6 semanas). Em todos esses 11 casos relatados, pericardite foi de curta duração, nenhum caso estava presente na nona semana e não houve recorrência após tratamento.

No estudo de Dorfman et al. (1961) o número de pacientes com pericardite (3) e com IC (2) foi muito pequeno para se fazer uma avaliação crítica. Os dois pacientes com pericardite do grupo tratado com hidrocortisona já não apresentavam essa manifestação no 2º e 18º dias. Um paciente do grupo hidrocortisona apresentou atrito pericárdico do primeiro ao 4º dia. Nenhum paciente do grupo da aspirina teve pericardite, enquanto que, no grupo controle um paciente apresentou atrito pericárdico do 64º dia ao 72º dia.

V.2.6. Insuficiência cardíaca

O estudo de Rowe et al. (1953) apresentou 6 casos de IC entre 41 casos, 4 no grupo tratado com ACTH, 2 no grupo tratado com cortisona. Quase todos esses pacientes (exceto um), apresentavam história de ataque prévio de FRA. Em nenhum dos casos o grau de IC piorou durante o tratamento com hormônios.

No estudo de Houser et al. (1954), os três pacientes com sinais de insuficiência cardíaca na admissão melhoraram rapidamente. Todos os sinais tinham desaparecido em 2 dias no paciente tratado com aspirina, em três dias no paciente tratado com cortisona e em sete dias no paciente tratado com ACTH. Insuficiência cardíaca ocorreu em três pacientes, ambos tratados com aspirina, em 22 e 76 dias após a suspensão do tratamento.

Dados do estudo cooperativo (RFWP, 1955) mostraram que entre os casos com IC no início da terapia, essa desapareceu aproximadamente à mesma taxa em todos os grupos de tratamento. Entretanto, houve recorrência de IC em 3 casos do grupo tratado com ACTH. Entre os casos sem IC no início da terapia, 7 de 139 do grupo do ACTH, 7 de 152 do grupo da cortisona e 10 de 158 do grupo da aspirina, desenvolveram IC no período de treze semanas. Em 21 casos (7 ACTH, 6 cortisona e 8 aspirina), IC apareceu durante o tratamento de seis semanas mas desapareceu na 13ª semana em todos os casos, exceto em 5 pacientes (1 cortisona, 2 ACTH e 2 aspirina).

No estudo de Dorfman et al. (1961), não houve IC no grupo tratado com hidrocortisona e no grupo que fez uso de terapia combinada, mas, nos grupos controle e da aspirina houve dois casos em cada. No grupo da aspirina IC estava presente do 1º ao 14º em um paciente e do 1º ao 6º dia em outro. No grupo controle, IC ocorreu do 24º ao 42º dia em um paciente e do 24º ao 72º dia em outro.

Os resultados do capítulo sobre curso clínico são sintetizados no **quadro 4**.

Quadro 4. Avaliação do curso clínico em pacientes com febre reumática

AUTOR/ ANO	POPULAÇÃO	INTERVENÇÃO	DESFECHOS	RESULTADOS	CONCLUSÕES
Rowe et al., 1953	41 pctes com diagnóstico de FRA através dos critérios de Jones	- 13 pctes, AAS 1g/lb/dia de; - 13 pctes, ACTH 2,46g (dose total), distribuída em 6 semanas; - 15 pctes, cortisona, 300mg/dia Tempo: 6 semanas	Febre (T.oral >37,6° C), intervalo PR (≥0,125s), sopros, insuficiência cardíaca (IC)	Houve queda rápida na febre em todos os grupos de tratamento, com tendência a elevação pós-terapia, nos três grupos; normalização rápida do PR, IC em poucos casos, apenas em pacientes tratados com hormônios.	Não houve diferença significativa entre os tratamentos. Salicilato provavelmente seria melhor no manejo geral do paciente com FRA moderada
Houser et al., 1954	148 pctes, com FRA diagnosticados pelos critérios de Jones, sem tratamento prévio	-61 pctes, AAS 65mg/lb; -45 pctes, cortisona 300mg/d; - 42 pctes, ACTH 120mg/dia Tempo: 6 semanas	Febre (T.retal >37,9° C), FC (≥90bpm ou <60bpm), intervalo PR (≥0,21s) sopro aórtico diastólico e apical diastólico, IC e pericardite	Queda mais rápida da febre em pctes tratados com aspirina e ACTH, recorrência no grupo ACTH pós-terapia; TC relacionada com meia-vida das drogas, BC mais frequente nos pctes tratados com hormônios. Pctes da aspirina tiveram anormalidades PR por mais tempo e maior persistência de sopros	Não foram mostradas diferenças significativas entre os grupos. Entretanto os grupos dos hormônios apresentaram-se um pouco melhor que o da aspirina em algumas manifestações agudas

Abreviaturas: Pctes=pacientes, AAS=ácido acetilsalicílico, TC=taquicardia, BC=bradicardia, lb=libras, FRA=febre reumática aguda.

Quadro 4. Avaliação do curso clínico em pacientes com febre reumática (Continuação)

AUTOR/ ANO	POPULAÇÃO	INTERVENÇÃO	DESFECHOS	RESULTADOS	CONCLUSÕES
RFWP, 1955	497 pctes com diagnóstico de FRA através dos critérios de Jones, sem uso de terapia prévia, com doença ativa	- 162 pctes, ACTH 120 unidades diárias; - 167 pctes, cortisona 300mg/d; - 168 pctes, AAS 60mg/lb/d Tempo: 6 semanas	Febre (T.oral≥38°C), FC (≥100 ou <60bpm), intervalo PR (≥0,18s), sopros sistólico apical, diastólicos basal e apical, IC e pericardite	Queda rápida da febre nos três grupos, tendência a aumento pós terapia, maior no ACTH; IC desapareceu à mesma taxa, houve recorrência no grupo do ACTH; intervalos PR aumentados diminuíram rapidamente nos grupos dos hormônios, desaparecimento de sopros graus leves mais rápido no grupo dos hormônios; pericardite foi de curta duração, sem recorrência em todos os grupos	Não se pôde afirmar superioridade de nenhum dos tratamentos. O tratamento com hormônios pareceu mais eficaz no controle de algumas manifestações agudas, mas essa tendência foi balanceada devido à recorrência das mesmas após a terapia
Dorfman et al., 1961	129 pctes diagnosticados pelos critérios de Jones, no 1º ataque de FR, sem tratamento prévio	- 32 pctes(F), cortisona 250mg - 32 pctes(A), AAS 20-30 mg/%* - 32 pctes(F+A), aspirina + cortisona; - 35 pctes, grupo controle (O) Tempo: 12 semanas	Febre (T≥38ºC), FC (≥90bpm ou <60bpm), sopro sistólico apical, pericardite e IC	Febre teve queda mais rápida nos grupos tratados com cortisona, houve recorrência após terapia; TC foi rara em pctes tratados com salicilato, pouca diferença entre os pacientes não tratados e tratados com cortisona, BC foi mais alta nos dois grupos tratados com cortisona, na 2ª semana passou a ser mais alta nos pctes tratados com salicilato; nº de pctes com pericardite foi muito pequeno; IC esteve presente no grupo da aspirina e no não tratado; sopro sistólico apical teve menor incidência em pctes tratados com cortisona (quando comparados ao grupo sem tratamento (p<0,01)	Tratamento com cortisona pareceu resultar na diminuição da incidência de sopro sistólico apical. Não foi encontrada nenhuma vantagem na terapia combinada. Recomenda-se o tratamento da febre reumática na presença de cardite com hormônios.

*Nível sérico mantido. Abreviaturas: Pctes=pacientes, AAS=ácido acetilsalicílico, TC=taquicardia, BC=bradicardia, lb=libras, IC=insuficiência cardíaca.

V.3. Alterações nos marcadores inflamatórios

Alterações nos marcadores inflamatórios foram descritas em 5 artigos selecionados, a maioria caracterizou o índice de velocidade de hemossedimentação.

Estudo de Rowe et al. (1953) relatou as alterações no VHS e no hematócrito de 41 casos de febre reumática aguda. Foi visto que o VHS caiu rapidamente no grupo tratado com ACTH em relação aos grupos tratados com aspirina e cortisona. Entretanto, após o final do tratamento, o índice permaneceu normal no grupo tratado com aspirina, mas, nos grupos tratados com hormônios dois terços dos pacientes apresentaram rápida elevação.

O VHS subiu de níveis subnormais (<30 mm) durante as primeiras cinco semanas de tratamento com cortisona para um nível nitidamente superior do que os notados nos grupos tratados com aspirina e ACTH – a elevação foi um pouco menor no grupo tratado com ACTH.

Ensaio clínico de Houser et al. (1954) foi outro estudo que comparou o VHS entre os três grupos de tratamento (aspirina, ACTH e cortisona) e demonstrou variações no padrão de alteração. O aumento na incidência de VHS alterados nos grupos tratados com cortisona e ACTH durante a terapia foi relacionado à diminuição na dosagem das drogas. Sete semanas após a interrupção do tratamento a incidência dos índices alterados foi a mesma entre os três grupos de tratamento.

O estudo cooperativo (RFWP, 1955) mostrou que durante o tratamento, a proporção de casos com VHS elevado diminuiu muito mais rapidamente nos grupos tratados com hormônios (cortisona e ACTH), do que no grupo tratado com aspirina, mas aumentou temporariamente no grupo tratado com hormônios, em comparação com a desprezível

mudança verificada no grupo tratado com aspirina após a suspensão da terapia. Todos os grupos apresentavam o índice no mesmo nível na 13ª semana.

Estudo realizado com 129 pacientes, que estavam no primeiro ataque de FR, em 1961, comparou quatro grupos de tratamento, um grupo tratado com hidrocortisona, um tratado com aspirina e outros dois, um com terapia combinada (hidrocortisona e aspirina) e um sem terapia específica. Análises relativas ao VHS demonstraram que o tratamento com hidrocortisona proveu queda rápida e notável no VHS. Esse tendeu a aumentar após a suspensão da terapia, não excedendo, todavia, os valores considerados normais (<20 mm). Além disso, não foi vista diferença considerável entre o grupo tratado com hidrocortisona e o grupo que usou terapia combinada. Os pacientes tratados com aspirina apresentaram também redução no VHS, mas não tão marcante quanto os pacientes tratados com hidrocortisona. Por fim, no grupo sem tratamento específico foi visto que a normalização do VHS ocorreu ao final da 12ª semana.

O ensaio clínico realizado por Human et al. (1984) distribuiu 24 pacientes em 12 pares com características comparáveis, em cada par um paciente era tratado com aspirina e outro com cortisona. Nove pares apresentaram queda de 30 milímetros no VHS na primeira hora, nos pacientes tratados com esteroide, dois pares tiveram respostas igualmente rápidas e um par permaneceu com tempo de resposta mais prolongado (5 dias). Em nenhum dos pares, o tratamento com salicilato demonstrou uma resposta mais rápida e este resultado foi considerado estatisticamente significante ($p<0,05$).

Os resultados encontram-se sintetizados no **quadro 5.**

V.4. Avaliação da área cardíaca

Cinco, entre os seis artigos selecionados, avaliaram o tamanho cardíaco principalmente através de radiografias seriadas.

Quadro 5. Análise das alterações no índice de velocidade de hemossedimentação

AUTOR/ ANO	POPULAÇÃO ESTUDADA	INTERVENÇÃO	DESFECHO AVALIADO	RESULTADOS	CONCLUSÕES
Rowe et al., 1953	41 pctes com diagnóstico de FRA através dos critérios de Jones	- 13 pctes, AAS 1g/lb/d de; - 13 pctes, ACTH 2,46g de (dose total), distribuído em 6 semanas; - 15 pctes, cortisona, 300mg/d Tempo: 6 semanas	Aumento no VHS (avaliado pelo método *Wintrobe*, não corrigido) VR: <20 mm	Queda rápida no VHS no grupo do ACTH. Após fim do tratamento, elevação em 2/3 dos pctes dos grupos tratados com hormônios, sem mudança no da aspirina	Tendência à queda rápida do VHS nos grupos tratados com hormônio, mas aumento temporário pós-terapia também foi visto.
Houser et al., 1954	148 pctes, diagnosticados pelo critérios de Jones, sem tratamento prévio	-61 pctes, AAS 65mg/lb; -45 pctes, cortisona 300mg/d; - 42 pctes, ACTH 120mg/dia Tempo: 42 dias	Aumento no VHS (avaliado pelo método Wintrobe, não corrigido) VR: <15 mm	Queda rápida no grupo dos hormônios, aumento após fim da terapia. Normalização na 7ª semana	Não houve diferenças significativas entre os grupos de tratamento.
RFWP, 1955	497 pctes com diagnóstico de FRA através dos critérios de Jones, sem uso se terapia prévia e doença ativa na admissão	- 162 pctes, ACTH 120 unidades diárias; - 167 pctes, cortisona 300mg/d; - 168 pctes, AAS 60mg/lb/d Tempo: 6 semanas	Aumento no VHS (avaliado pelo método Wintrobe, não corrigido) VR: <20 mm	VHS caiu rapidamente nos grupos dos hormônios, mas aumentou após terapia. No grupo da aspirina houve queda lenta, sem mudança após terapia	Foi vista tendência de queda rápida durante a terapia e aumento temporário, pós-terapia, no grupo tratado com hormônios. Na 13ª semana todos normalizaram
Dorfman et al., 1961	129 pctes diagnosticados pelos critérios de Jones, no 1º ataque de FR, sem tratamento prévio	- 32 pctes**(F)**, cortisona 250mg - 32 pctes**(A)**, AAS 20-30 mg/%* - 32 pctes**(F+A)**, aspirina + cortisona; - 35 pctes, grupo controle **(O)** Tempo: 12 semanas	Aumento no VHS (avaliado pelo método *Wintrobe*, não corrigido) VR: <20 mm	Grupos F e F+A mostraram queda rápida no VHS, o grupo A apresentou queda não tão marcante. VHS normalizou em 12 semanas no grupo O	O tratamento com esteroide proveu queda mais rápida do VHS durante a terapia (grupos F e F+A)
Human et al., 1984	24 pctes com FRA, diagnosticados pelos critérios de Jones modificados com evidência de cardite aguda e sem tratamento prévio	12 pares, um pcte 100mg/kg/d de AAS por 20 dias e o outro com 3mg/kg/d de cortisona Tempo: 20 dias	Aumento no VHS (avaliado pelo método *Westergren*) VR: <30 mm	9 pares mostraram queda rápida do VHS na primeira hora nos pctes tratados com cortisona, o que não foi visto em nenhum dos pctes tratados com salicilato	O tratamento com cortisona apresentou resposta mais rápida do que o grupo tratado com aspirina na redução do VHS ($p<0,05$)

*Nível sérico entre 20-30mg/100ml. Abreviaturas: VR=valor de referência, pctes=pacientes, FRA=febre reumática aguda, g/lb/d:grama/libra/dia.

A média de tamanho da área cardíaca entre os grupos tratados com aspirina, ACTH ou cortisona foi essencialmente igual em estudo realizado com 41 casos de FRA em 1953.

Durante o curso do tratamento houve reduções e aumentos na área cardíaca, estes últimos geralmente associados à pericardite. Ocorreram 16 reduções, 6 no grupo tratado com aspirinas, 6 no grupo tratado com cortisona e 4 no grupo tratado com ACTH. Houve 25 casos de aumento na área cardíaca, 7 entre os casos tratados com aspirina, 9 entre os tratados com cortisona e 9 entre os tratados com ACTH. Entretanto, apesar das diferenças, o estudo concluiu que nada indicou que a terapia hormonal tenha sido superior à terapia com salicilato.

Dos 148 casos analisados por Houser et al. (1954), uma porcentagem entre 11 e 15% em cada grupo de tratamento (cortisona, aspirina e ACTH) apresentou 5% ou mais de redução no tamanho do coração durante os 42 dias de tratamento. Em 5% dos pacientes dos grupos tratados com ACTH e salicilato, foi visto 5% ou mais de aumento no coração durante o mesmo período. Já no grupo tratado com cortisona essa taxa foi de 9%. Ao final de nove semanas de observação, o tamanho médio do coração de todos os três grupos de tratamento foi essencialmente igual ao tamanho encontrado no início do tratamento.

Variações no tamanho do coração de 497 pacientes do estudo cooperativo (RFWP, 1955) foram avaliadas através de índice cardiotorácico (0,55 ou mais) e frequência de mudança no diâmetro transverso cardíaco (0,6 ou menos). Estes foram avaliados entre 0-3 semanas, 3-6 semanas e 6-9 semanas. No grupo que não apresentava cardite a proporção de pacientes com índice cardiotorácico de 0,55 ou mais em todos os grupos de tratamento foi insignificante. No grupo com cardite (excluídos os pacientes com pericardite e/ou ICC), a proporção foi aproximadamente a mesma entre os grupos de tratamento. No grupo que incluía os pacientes com CRC (definida ou questionável), houve uma proporção um pouco menor de casos inicialmente no grupo tratado com aspirina com graus extremos de aumento da área

cardíaca. Essa diferença persistiu até a 9ª semana, mas desapareceu na análise realizada um ano após.

Usando o índice considerado mais sensível, de mudanças no diâmetro transverso de 0,6 cm ou mais, uma alta proporção mostrou aumento entre 0 e 9 semanas nos grupos tratados com hormônios, comparado com o grupo que utilizou aspirina como tratamento. Essa diferença apareceu precocemente nas análises de 0-3ª semana e 3ª-6ª semanas, em um ano essas diferenças haviam desaparecido. Em contraposição, a proporção de casos que demonstraram redução na área cardíaca foi similar entre os grupos de tratamento. O estudo concluiu que quando o coração tem seu tamanho avaliado através da proporção de pacientes com índice cardiotorácico de 0,55 ou mais, os subgrupos e o total de casos não revelaram diferenças entre os tratamentos. Ao se usar o índice mais sensível (mudança de 0,6 cm ou mais no tamanho cardíaco), houve uma tendência nos casos tratados com ACTH e cortisona de apresentarem aumento temporário no tamanho do coração.

Nos quatro tipos de tratamento analisados no estudo de Dorfman et al. (1961) também ocorreram variações no tamanho cardíaco. No grupo tratado com hidrocortisona (32 pacientes), em um paciente o coração aumentou 35% no final do primeiro mês e em dois pacientes houve aumento da área cardíaca de 20% até o final do segundo mês. No grupo tratado com terapia combinada (32 pacientes), apenas um paciente apresentou aumento de 25% no final do primeiro mês. Entre o grupo tratado com aspirina, um paciente apresentou aumento da área cardíaca de 25% no final do primeiro mês de tratamento. No grupo controle (35 pacientes), em um paciente o tamanho aumentou 28-38% em 15 semanas e um paciente teve aumento de 35-45% também em 15 semanas. Ao final de um ano o tamanho do coração de todos esses pacientes, bem como, de todos os outros pacientes do estudo, estava 20% dentro do normal. Os dados encontram-se sintetizados no **quadro 6**.

Quadro 6. Análise da área cardíaca

AUTOR/ ANO	POPULAÇÃO	INTERVENÇÃO	DESFECHO	RESULTADO	CONCLUSÃO
Rowe et al., 1953	41 pctes com diagnóstico de FRA através dos critérios de Jones	- 13 pctes, AAS 1g/lb/d de; - 13 pctes, ACTH 2,46g de (dose total), distribuído em 6 semanas; - 15 pctes, cortisona, 300mg/d Tempo: 6 semanas	Área cardíaca (avaliada por radiografias seriadas)	16 reduções: 6 salicilatos, 6 cortisona, 4 ACTH; 25 casos de aumento: 7 salicilatos, 9 cortisona, 9 ACTH	O estudo não demonstrou diferenças significativas entre os três grupos de tratamento
Houser et al., 1954	148 pctes, diagnosticados pelo critérios de Jones, sem tratamento prévio	-61 pctes, AAS 65mg/lb; -45 pctes, cortisona 300mg/d; - 42 pctes, ACTH 120mg/dia Tempo: 42 dias	Área cardíaca (avaliada por radiografias seriadas)	11 e 15% dos pctes em cada grupo, tiveram 5% ou mais de redução; 5% dos pctes do ACTH e salicilato, tiveram 5% ou mais de aumento, 9% no da cortisona	O estudo não demonstrou diferenças significativas entre os três grupos de tratamento
RFWP, 1955	497 pctes com diagnóstico de FRA através dos critérios de Jones, sem uso se terapia prévia e doença ativa na admissão	- 162 pctes, ACTH 120 unidades diárias; - 167 pctes, cortisona 300mg/d; - 168 pctes, AAS 60mg/lb/d Tempo: 6 semanas	Área cardíaca (avaliada por radiografias seriadas: ICT ≥0,55 e ICT ≥0,6)	ICT ≥0,55: **Cardite: sem**, nº insignificante; **com,** mesma proporção entre os grupos; ICT ≥0,6: maior no grupo tratado com hormônio. Reduções: similar entre os grupos	Ao se usar o índice mais sensível (0,6 ou mais), houve tendência a aumento temporário nos casos tratados com ACTH e cortisona.
Dorfman et al., 1961	129 pctes diagnosticados pelos critérios de Jones, no 1º ataque de FR, sem tratamento prévio	- 32 pctes**(F)**, cortisona 250mg - 32 pctes**(A)**, AAS 20-30 mg/%***** - 32 pctes**(F+A)**, aspirina + cortisona; - 35 pctes, grupo controle **(O)** Tempo: 12 semanas	Área cardíaca (avaliada por radiografias seriadas)	**F**: 1 pcte, aumento de 35% no 1º mês, 2 pctes, aumento de 20% no 2º mês; **F+A**: 1 pcte aumento de 25% no 1º mês; **A**: 1 pcte, aumento de 22% no 1º mês em 15 semanas	Os dados foram limitados, ressaltou-se que os aumentos ocorreram em pctes considerados graves. Ao final de um ano não houve diferença entre os grupos

*****Níveis séricos. Abreviaturas: pctes= pacientes, FRA= febre reumática aguda, ICT= índice cardiotorácico, AAS= ácido acetilsalicílico.

V.5. Diferenças entre grupos etários

Em nenhum dos artigos selecionados para a realização desse estudo foram encontrados dados relativos às variáveis apresentadas anteriormente estratificados de acordo com a faixa etária.

VI. DISCUSSÃO

A capacidade que o corticoide possui de interferir precoce e tardiamente nas fases do processo inflamatório, principalmente aqueles que acometem o tecido conectivo (Friedman et al., 1962), forneceu base teórica para o desenvolvimento de estudos objetivando a análise da eficácia dessa droga no controle das manifestações da febre reumática aguda.

A administração de cortisona e ACTH no tratamento da FR, foi inicialmente relatada nos estudos de Hench (1949 *apud* Friedman et al., 1962). Vários estudos foram realizados desde então, com a finalidade de se avaliar o prognóstico a longo prazo dos pacientes tratados com corticoterapia ou salicilato. Poucos estudos apresentaram como ponto principal a análise dos beneficios a curto prazo dessas terapias. O conhecimento sobre a resposta a curto prazo dessas drogas é fundamental, visto que a cardite aguda apresenta mortalidade descrita de 2% ou mais, e apresenta complicações graves como a insuficiência cardíaca.

O presente estudo, buscou avaliar o efeito da corticoterapia sobre a mortalidade e curso clínico em pacientes com cardite reumática aguda a curto prazo. A maioria dos artigos não mostrou diferenças com significância estatística entre os grupos de tratamento analisados. Cabe ressaltar que a ausência dos dados dos seis artigos não incluídos nessa revisão limitaram de certa forma as análises.

Foram relatados poucos óbitos nos estudos avaliados. Diferenças significativas entre os grupos não foram encontradas. Entretanto, nos pacientes com cardite reumática grave, o tratamento com corticoide foi superior ao com salicilato. Quando foi comparado ao grupo sem terapia reumática específica essa diferença foi altamente significativa ($p<0,0001$), evidenciando a importância do tratamento específico na prevenção da mortalidade nos pacientes com cardite reumática grave.

Esse resultado corrobora portanto, a indicação do uso de corticoterapia nos casos de cardite grave, como é preconizado nas diretrizes brasileira (Barbosa e cols., 2009).

Os estudos de Czoniczer et al. (1964) e Human et al. (1984) também demonstraram que a severidade da doença cardíaca aguda é reduzida mais rapidamente com o uso de corticoide. Além disso, foi relatada tendência a um tempo de internação hospitalar mais curto nesses pacientes. Segundo Human et al, não foi possível se estabelecer diferenças estatisticamente significativas nesse caso provavelmente porque em pacientes com falha na terapia inicial com salicilato foi administrado cortisona, dificultando a análise correta dos dados.

Em síntese, quando se avaliou melhora clínica dos pacientes com cardite reumática também foi estabelecida superioridade do tratamento com corticoide sobre o tratamento com salicilato.

Estudando-se as variáveis temperatura, frequência cardíaca, tempo de condução e sopros, também não foram estabelecidas diferenças estatisticamente significativas. Todavia, foi possível verificar um padrão característico da resposta clínica ao corticoide na maioria dos estudos.

Esse padrão consistiu na melhora rápida dos sintomas logo após instituição do tratamento com corticoide, recorrência dos sintomas após suspensão do mesmo e remissão espontânea pouco tempo depois.

Na literatura foram encontrados vários outros artigos apresentando o mesmo comportamento relatado acima. Duas teorias principais foram sugeridas na tentativa de se explicar esse fato. Bunin, Kuttner e Ziegra (1951 e 1952 *apud* Houser et al., 1954), relataram que esse fato representaria a continuidade do curso natural da doença reumática, indicando que a terapia com corticoide estaria sendo realizada em um tempo inferior ao necessário para

que ocorresse a remissão completa dos sintomas. Uma vez que é conhecida a característica de irregularidade do curso clínico da doença reumática seria pouco provável entretanto, que todos os pacientes estudados apresentassem evolução tão semelhante (Houser et al., 1954).

A outra explicação, sugerida por Houser et al. (1954) foi a de que a terapia com corticoide, atuando na supressão do processo inflamatório poderia levar a um atraso na resolução completa da doença, resultando na continuidade da atividade reumática após o final da terapia, com remissão espontânea posterior.

Esse fato foi sugerido após análises das alterações nos marcadores inflamatórios, os quais também apresentavam esse mesmo comportamento observado nas outras variáveis. Realmente, para a maioria dos resultados dessa revisão referentes aos marcadores inflamatórios foi visto esse mesmo padrão.

Rowe et al. (1953) haviam considerado que o manejo geral da febre reumática leve a moderada seria melhor conduzida com o uso de salicilato. O argumento utilizado foi que a terapia com salicilato permitia a análise da evolução do paciente através do acompanhamento do VHS. Com essa terapia o VHS diminui gradualmente e sua normalização indicaria a suspensão do tratamento, com menores chances de recorrência. Já o tratamento com corticoide promove queda rápida (nos primeiros dias) do VHS, promovendo perda desse parâmetro e dificuldade na decisão de suspender a droga de forma a evitar maximamente a recorrência dos sintomas.

Diferenças estatisticamente significativas relacionadas à incidência de sopros durante o tratamento, bem como o desaparecimento de sopros existentes não foram encontradas. Três artigos no entanto, relataram maior benefício do uso de corticoide no desaparecimento de sopros de grau leve.

Insuficiência cardíaca e pericardite estiveram presentes em poucos pacientes dos estudos, comprometendo um pouco a análise dessas variáveis. Não foram estabelecidas diferenças significativas.

A avaliação da área cardíaca também não demonstrou diferença estatística entre os grupos de tratamento. Em um artigo (Dorfman et al., 1961), os aumentos estiveram frequentemente associados à maior gravidade da doença. O estudo cooperativo (RFWP, 1955), relatou tendência a aumento temporário da área cardíaca em pacientes tratados com hormônio apenas quando foi cosiderado como parâmetro o índice cardiotorácico de 0,6 cm ou mais (índice considerado mais sensível).

Matanálises (Albert et al., 1995; Cilliers et al., 2012) que estudaram o prognóstico a longo prazo não estabeleceram benefícios consistentes no uso de corticoide ou salicilato na diminuição ou prevenção da cardiopatia reumática em pacientes com FRA. Os dados relacionados aos efeitos a curto prazo dessas terapias, presentes nessa revisão, permitem considerar que a corticoterapia apresenta maior benefício no controle das manifestações agudas dos pacientes com cardite reumática.

Por fim, é válido salientar as dificuldades encontradas nos estudos sobre febre reumática. Os autores relatam que não é possível se estabalecer na maioria das vezes correlação clínica com a gravidade do processo patológico e que não existe consenso nos valores clínicos necesários para se indicar a terapia (RFWP, 1955). Ressalta-se também que o tratamento da febre reumática preconizado atualmente ainda é baseado em estudos mais antigos e, estudos novos, com métodos diagnósticos mais avançados deveriam ser realizados.

VII. CONCLUSÕES

1) Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os tratamentos relativos á mortalidade quando foram analisados pacientes com febre reumática leve. Todavia, nos pacientes com cardite reumática grave, o tratamento com corticoide foi superior ao com salicilato.

2) Não foram demonstradas diferenças significativas entre as drogas com relação ao curso clínico, entretanto, a maioria dos estudos relatou benefício um pouco maior do corticoide no controle das manifestações agudas de pacientes com cardite reumática. Houve superioridade, com significância estatística, do tratamento com corticoide na cardite reumática grave.

3) Pacientes tratados com corticoide apresentaram queda mais rápida do VHS, todavia, houve maior tendência a aumento logo após a terapia nesse grupo.

4) Não houve diferença significativa com relação à área cardíaca entre os grupos de tratamento.

5) Nenhum estudo avaliou os resultados estratificados por faixa etária.

VIII. SUMMARY

Short-term effects of corticosteroids versus salicylate in the mortality and clinical course of patients with acute rheumatic carditis. A systematic review. Theoretical basis. Rheumatic fever is an inflammatory disease that entails severe consequences. Most symptoms are self-limited, but carditis can result in significant morbidity and mortality. The specific treatment is still controversial. Few studies evaluated the short-term benefits to use corticosteroids. **Objective**. Analyze the short-term effects of the use of corticosteroids versus salicylate about mortality and clinical course in patients with acute rheumatic carditis. **Method.** A systematic literature review through articles from databases: Pubmed, Bireme, Scielo and Cochrane. **Results:** Six clinical trials, randomized and non-randomized, comparing corticosteroids and salicylate were included. Mortality, clinical course, changes in inflammatory markers and heart size, are described in detail. **Discussion:** Although no statistically significant differences were demonstrated, therapy with corticosteroids showed better control some acute manifestations of carditis. Recurrence after therapy has been reported in these patients, with subsequent remission of symptoms. **Conclusion:** There are no significant differences between the treatment groups in cases of mild and moderate carditis. There are superiority of corticosteroids, with statistical significance, in cases of severe carditis.

Key-Words: 1. Rheumatic fever; 2. Rheumatic carditis; 3. Treatment; 4. Corticosteroids; 5. Salicylate.

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1) Albert DA, Harel L, Karrison T. The treatment of acute rheumatic carditis: A review and Meta-Analysis. 1995; 74(1): 1-12.

2) Azevedo PM, Pereira RR, Guilherme L. Understanding rheumatic fever. *Rheumatol Int*. 2012 May;32(5):1113-20.

3) Ayoub EM. Rheumatic fever. *Clinical immunology principles & practice*. 2001(2)2nd edn. Mosby, St Louis, pp 1–7

4) Barbosa PJB, Müller RE, Latado AL, 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(3Supp 4):1-18.

5) Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute rheumatic fever. *Lancet* .2005; 366: 155–68.

6) Carapetis JR, Currie BJ, Good MF. Towards understanding the pathogenesis of rheumatic fever. *Scand. J. Rheumatol*. 1996 (25), 127-131.

7) Carvalho MF, Bloch KV, Oliveira SK. Quality of life of children and adolescents with rheumatic fever. *J Pediatr*. 2009;85(5):438-42.

8) Cilliers A, Manyemba J, Adler AJ, et al. Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: The Cochrane Library, Issue 3, 2012.

9) Cilliers, Antoinette. Treating acute rheumatic fever. *BMJ* . 2003;327:631–2.

10) Costa LP, Domiciano DS, Pereira RMR. Características demográficas, clínicas, laboratoriais e radiológicas da febre reumática no Brasil: revisão sistemática. *Rev Bras Reumatol*. 2009;49(5):606-10.

11) Czoniczer G, Amezcua F, Pelargonio S, et al. Therapy of severe rheumatic carditis: Comparision of adrenocortical steroids and aspirin. *Circulation*. 1964 Jun;29:813-9.

12) Dorfman A, Gross J I, Lorincz A E. The treatment of acute rheumatic fever. *Pediatric*. 1961;27;692-706.

13) Ellis NM, Kurahara DK, Vohra H, et al. Priming the immune system for heart disease: a perspective on group A streptococci. *J Infect Dis*. 2010(02) 1059–1067.

14) Friedman S, Harris TN, Caddell JL. Long-therm effects of ACTH and cortisone therapy in rheumatic fever. Cardiologic observations on pacients 5 to 8 years after hormone therapy in a controlled study. *Pediatrics.* 1962, 60:01 55-61.

15) Hochberg MC. Rheumatic fever. *Rheumatology, Elsevier Health Sciences, New York*. 2003 (2)3rd edn., pp 1131–41.

16) Houser HB, Clark EJ, Stolzer BL. Comparative effects of aspirin, ACTH and cortisone on the acute course of rheumatic fever in young adult males. *American Journal of Medicine*. 1954, February; p168–80.

17) Human DG, Hill ID, Fraser CB. Treatment choice in acute rheumatic carditis. *Archives of Disease in Childhood*. 1984, 59, 410-13**.**

18) Marijon E, Mirabel M, Celermajer D S, et al. Rheumatic heart disease. *Lancet*. 2012 March 10,Vol 379.

19) McDonald MI, Towers RJ, Fagan P, et al. Molecular typing of Streptococcus pyogenes from remote Aboriginal communities where rheumatic fever is common and pyoderma is the predominant streptococcal infection. *Epidemiol Infect*. 2007 (135):1398–1405.

20) Narula J, Chandrasekhar Y, Rahimtoola S. Diagnosis of Active Rheumatic Carditis : The Echoes of Change. *Circulation*. 1999;100:1576-1581.

21) Peixoto A, Linhares, L, Pedro S, et al. Febre reumática: revisão sistemática. *Rev Bras Clin Med*. São Paulo, 2011 mai-jun;9(3):234-8.

22) Rheumatic Fever Working Party of the MRC, Great Britain, and the Subcommittee of Principal Investigators of the American Council on Rheumatic Fever and Congenital Heart Disease, American Heart Association. The treatment of acute rheumatic fever in children: a cooperative clinical trial of ACTH, cortisone and aspirin. Circulation. 1955:2, 343-71.

23) Rowe R D, McKelvey A D, Keith J D. The use of ACTH, cortisone and salicylates in the treatment of acute rheumatic fever. *Canad M A J*. Jan 1953, v68, p15-20.

24) Rutstein DD, Densen ER. The Natural History of rheumatic fever and rheumatic heart disease, ten-year report of a co-operative clinical trial of ACTH, cortisone and aspirin. *Canad. Med. Ass. J.* 1965, Sept. 4, vol. 93.

25) Seckeler M D, Hoke T R. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Clinical Epidemiology* 2011:3 67–84.

26) Yilmazer M M, O¨ ner T, Vedide T, et al. Predictors of Chronic Valvular Disease in Patients With Rheumatic Carditis. *Pediatr Cardiol*. 201233:239–244.

ANEXO I

ARTIGOS INDISPONÍVEIS, NÃO INCLUÍDOS NO ESTUDO

TÍTULO	AUTOR/ ANO	PERIÓDICO
Cortisone and corticotropin in rheumatic fever and juvenile rheumatoid arthritis	Bunin et al., 1952	JAMA
Therapeutic agents in rheumatic carditis	Stolzer et al., 1955	Archives of Internal Medicine
Acute rheumatic fever in children	Illingworth et al., 1957	The Lancet
Treatment of rheumatic fever and rheumatic carditis. Observation providing a basis for the selection of aspirin or adrenocortical steroids	Massel et al., 1961	Medical Clinics of North America
A comparision of short-term intensive prednisone and acetyl salicylic acid therapy in the treatment of acute rheumatic fever	Combined Rheumatic Fever Study Group, 1965	New England Journal of Medicine
Double-blind placebo controlled trial of prednisone in active rheumatic carditis	Haffyee et al., 1990	Annals of Tropical Paediatrics

ANEXO II

SÍNTESE DOS ARTIGOS INCLUÍDOS NO ESTUDO

AUTOR/ ANO	POPULAÇÃO	INTERVENÇÃO	DESFECHOS	CONCLUSÃO
Rowe et al., 1953	41 pctes com diagnóstico de FR através dos critérios de Jones	13 pctes AAS; 13 pctes ACTH; 15 pctes cortisona. Tempo: 6 semanas	Mortalidade; curso clínico (febre, FC, tempo de condução, IC e sopros); alterações no VHS e hematócrito, e área cardíaca	O estudo não demonstrou diferença significativa entre os tratamentos, mas considerou que o salicilato seria melhor no manejo geral de pctes com FRA moderada
Houser et al., 1954	148 pctes, diagnosticados pelo critérios de Jones, sem tratamento prévio	-61 pctes, AAS; -45 pctes, cortisona; - 42 pctes, ACTH. Tempo: 42 dias	Curso clínico (febre, FC, tempo de condução, sopros, IC, pericardite), alterações no VHS e área cardíaca	Não houve diferença significativa entre os grupos de tratamento
RFWP, 1955	497 pctes com diagnóstico de FR através dos critérios de Jones, sem uso se terapia prévia e doença ativa na admissão	162 pctes, ACTH; 167 pctes, cortisona; 168 pctes, AAS. Tempo: 6 semanas	Mortalidade; curso clínico (febre, FC, tempo de condução, sopros, IC e pericardite); alterações no VHS, e área cardíaca	A terapia com hormônios foi melhor no controle de algumas manifestações agudas, entretanto houve maior recorrência dos sintomas pós-terapia
Dorfman et al., 1961	129 pctes diagnosticados pelos critérios de Jones, no 1º ataque de FR, sem tratamento prévio	- 32 pctes, cortisona; - 32 pctes, AAS; - 32 pctes, aspirina + cortisona; - 35 pctes, grupo controle Tempo: 12 semanas	Curso clínico (febre, FC, pericardite, IC, sopro apical sistólico); alterações no VHS, e área cardíaca	Tratamento com cortisona foi superior na diminuição de sopros leves. Na presença de cardite indica-se o tratamento com corticoide, na ausência, salicilato deve ser usado.
Czoniczer et al., 1964	137 pctes com diagnóstico de cardite reumática aguda, com IC ou pericardite	42 pctes sem terapia específica; 42 pctes, AAS; 53 pctes, prednisona ou dexametasona. Tempo: 12 semanas	Mortalidade e melhora clínica (diminuição dos casos graves, piora da cardite e óbito)	Tratamento com esteroide foi superior ao tratamento com salicilato no controle da cardite reumática severa
Human et al., 1984	24 pctes com FR, diagnosticados pelos critérios de Jones modificados, com cardite aguda	12 pares; um pcte, AAS e outro, cortisona. Tempo: 20 dias	Melhora clínica (febre, FC, tempo de internação hospitalar), alterações no VHS	A severidade da doença cardíaca aguda é reduzida mais rapidamente com o uso de esteroides.

Abreviaturas: Pctes=pacientes, FR=febre reumática, AAS=ácido acetilsalicílico, FC=frequência cardíaca, IC=insuficiência cardíaca.

ANEXO III

Clinical score. Treatment Choice in Acute Rheumatic Carditis, Human et al., 1984

Table 1 *Jones' criteria (revised)*

Major manifestations	*Minor manifestations*
Carditis	Clinical
Polyarthritis	Fever
Chorea	Arthralgia
Erythema marginatum	Previous rheumatic fever or rheumatic heart disease
Subcutaneous nodules	Laboratory
	Acute phase reaction
	Erythrocyte sedimentation rate
	C reactive protein
	Leukocytosis
	Prolonged PR interval
PLUS	
Supporting evidence of preceding stroptococcal infection	

The presence of two major criteria, or of one major and two minor criteria, indicates a high probability of rheumatic fever.

Table 2 *Features of rheumatic carditis*

(1) Murmurs	(a) Significant apical systolic murmur, apical diastolic murmur, or basal diastolic murmur without a previous history of rheumatic fever
	(b) Change in the character of a murmur, or development of a new murmur with a previous history of rheumatic fever
(2) Cardiomegaly	
(3) Pericarditis	