

*temas de*  
**MEDICINA**

— FEBRE REUMÁTICA —







# temas de **MEDICINA**

Director : JOSÉ CONDE

Edição e Propriedade:  
Laboratórios Atral

Redacção:  
Av. Gomes Pereira, 49, 2.º  
Lisboa



Laboratórios Atral  
Lisboa

PUBLICAÇÃO TRIMESTRAL



# FEBRE REUMÁTICA

Por *Carlos Gomes d'Oliveira* \*

## CAPÍTULO I

### **Introdução**

O termo de Febre Reumática inicialmente usado pelos AA. de língua inglesa, tem recebido nos últimos anos quase universal aceitação e é hoje corrente na literatura médica da maior parte dos países. Corresponde ao Reumatismo articular ou poliarticular agudo dos antigos AA. designação que não se adapta já ao conceito actual da doença. Com efeito, a localização articular falta muitas vezes e nem sequer é legítimo o atributo de aguda a uma afecção que se caracteriza por recorrências que lhe dão pelo contrário um carácter crónico. Apesar disto ainda por vezes a doença é designada à maneira clássica, como Reumatismo articular agudo (RAA) ou, mais raramente ainda, por outros sinónimos que têm principalmente interesse histórico — Reumatismo agudo, Reumatismo inflamatório, Reuma, Poliartrite reumática aguda, doença de Bouillaud, Reumatismo infeccioso, Doença Reumática, estado Reumático, Febre Reumática aguda e crónica, Infecção Reumática.

O termo Reumatismo, do grego Rheuma, que quer dizer dor articular, está porém consagrado pelo uso e é unânimemente usado embora como disse possa não haver transtorno articular em muitos casos de Febre Reumática. Esta circunstância não era ignorada pelos antigos AA. que consideravam tais casos como atípicos ou os apelidavam de Reumatismo articular sem reumatismo.

---

\* Director da Clínica Médica dos Hospitais Civis de Lisboa.

## **Definição**

Swift e Mc Ewen definem a Febre Reumática como uma doença aparentemente infecciosa, de etiologia indeterminada, essencialmente crónica e recorrente mas apresentando frequentes fases agudas; ataca os tecidos mesenquimatosos e as membranas mesoteliais adjacentes provocando lesões cárdio-vasculares, poliserosites, artrites, nódulos sub-cutâneos e coreia, tudo acompanhado dum estado tóxico mais ou menos pronunciado. Caracteriza-se ainda pela fácil resposta terapêutica a certas drogas quanto à febre e às dores articulares. Na opinião de Feinstein e Spagnuolo a «Febre Reumática» que de facto, em geral se manifesta como afecção poliarticular, não é nem reumática nem febril quando aparece como coreia, cardite assintomática ou eritema marginatum.

Durante muito tempo foi difícil estabelecer um conceito unitário da Febre Reumática, não parecendo fácil explicar o polimorfismo das suas manifestações e as diferentes localizações do processo em órgãos tão distintos como as articulações, o aparelho cárdio-vascular e a pele. A primeira explicação satisfatória destes factos deve-se a Klinge que pôs em evidência o elemento comum a todos os órgãos afectados, o tecido conectivo, mostrando a semelhança das lesões reumáticas com a reacção alérgica de hipersensibilidade dos tecidos que se traduz também, tanto experimentalmente como na clínica, por sintomatologia articular, cutânea e vascular. Desta analogia resultou a designação genérica de doenças do tecido conectivo ou simplesmente doenças do conectivo, aplicada a um grupo de afecções que têm em comum, embora com predomínio de um ou outro aspecto, certas lesões anátomo-patológicas mais ou menos características. É muito usado também o termo de doenças do colagénio, devido a Klemperer, ou colagenoses.

A este grupo pertencem, além da Febre Reumática, a Artrite Reumatóide, o Lupus eritematoso disseminado, a Periarterite nodosa, a Esclerodermia e a Dermatomiosite. Calkins e Bauer discutem se a semelhança entre estas várias entidades clínicas corresponderá a uma etiologia comum ou se as manifestações proteiformes das doenças do conectivo serão devidas antes a uma variedade de causas. O certo é as doenças deste grupo poderem praticamente atingir todos os órgãos o que faz dizer a Calkins e Bauer, parafraseando William Osler<sup>1</sup>,

---

<sup>1</sup> William Osler disse: «Know syphilis and you know disease.»

um dos quatro grandes homens do John's Hopkins Hospital, de Baltimore, «Know these diseases and you know a lot of Medecine».

## CAPÍTULO II

### **Etiologia**

Numerosos factos valorizados em especial nos últimos 20 ou 30 anos têm cada vez mais acentuado a relação do *Streptococcus* com a Febre Reumática ao ponto de hoje ser quase unânimemente reconhecido o seu papel etiológico na doença que nos ocupa. Num artigo publicado em Setembro de 1958, Massell afirma que está hoje bem estabelecido ser a infecção pelo *Streptococcus-β* hemolítico a causa do ataque de Febre Reumática. Vaughan afirma também peremptoriamente que a doença é provocada por um agente causal conhecido — o *Streptococcus*.

É instrutivo rever brevemente os estudos sobre a etiologia da Febre Reumática que demonstram como a observação e a investigação clínica podem depender de aperfeiçoamentos da técnica laboratorial, bacteriológica ou outra.

Com efeito, a etiologia estreptocócica foi primeiro admitida por Triboulet em 1897 e dois anos mais tarde novamente defendida por Westphal, Wasserman e Makoff que isolaram um estreptococo do sangue dum doente com endocardite reumática e ainda em 1900 por Poyton e Payne que fizeram estudos exaustivos, bacteriológicos no homem e experimentais no coelho donde concluíram que a Febre Reumática resulta duma infecção estreptocócica. E Weintraub, em 1913 expunha a ideia de que a doença seria devida não directamente ao estreptococo mas a uma especial susceptibilidade do organismo a certos produtos bacterianos. Também merece notar-se a opinião de Newsholme (citado por Topley e Wilson), que já em 1895 chamava a atenção para o comportamento epidemiológico semelhante entre reumatismo, erisipela, febre puerperal e escarlatina.

Duma maneira geral todos os trabalhos dos AA. citados se baseavam na verificação clínica de que as manifestações da Febre Reumática eram precedidas de angina. O mesmo se reconheceu no estudo da etiologia da escarlatina em que o rash típico, como se sabe, se sucede a uma angina em que foi possível revelar o estreptococo hemolítico. São conhecidos os trabalhos de Dick e Dick que conse-

guiram em 1924 isolar uma toxina no filtrado de caldos de cultura de estreptococos através da vela de Berkefeld, toxina eritrogénica que provoca no homem por injeção intradérmica uma reacção característica utilizada para o reconhecimento da susceptibilidade individual à escarlatina (prova de Dick).

Decorreram mais de vinte anos antes que fossem retomados os estudos sobre o papel do estreptococo na Febre Reumática. Para isso foram necessários, por um lado observações epidemiológicas que mostraram o paralelismo entre a prevalência de anginas e o aparecimento da artrite reumática e por outro o melhor conhecimento da Bacteriologia que permitiu descrições minuciosas do estreptococo, sua classificação e esclarecimento da sua acção patogénica.

Por todo o mundo foram estudadas epidemias de anginas estreptocócicas seguidas de Febre Reumática. Collis publicou as suas observações em 1931 e no ano seguinte tornaram-se conhecidos os estudos de Coburn e Pauli, confirmando aqueles achados. Rantz e colaboradores, Mc Ewene Harris reconheceram que 3 a 5% dos casos de anginas são seguidos de Febre Reumática. Esta proporção é de tal modo fixa que Rantz diz levar a supor que seja a medida duma variável biológica desconhecida, mas existente.

Rantz e colaboradores estudaram 1.500 doentes com infecções respiratórias das quais 900 não estreptocócicas, nenhuma delas seguida de Febre Reumática. Nas restantes 400, estreptocócicas, ocorreram 19 casos de doença Reumática (5%). Glover e Griffith também descreveram epidemias de amigdalites em crianças de escolas, seguidas numa elevada proporção de Febre Reumática.

Green comprovou igualmente o aparecimento de casos de Febre Reumática e de escarlatina em campos de recrutas depois de surtos epidémicos de anginas estreptocócicas, que não ocorreram noutros campos onde não se tinham verificado tais infecções.

Observações semelhantes foram relatadas durante a II Guerra Mundial por Feasby no exército canadiano (citado por Topley e Wilson), por Glover no exército e nas forças aéreas da Grã-Bretanha, por Coburn e Pauli no exército americano e também por Rammelkamp e colaboradores no mesmo exército.

Entretanto ainda em 1931, Löwenstein defendia a etiologia tuberculosa da Febre Reumática afirmando ter encontrado o bacilo de Koch em culturas de sangue de doentes, 22 vezes em 27 casos. Estes resultados nunca foram confirmados e a hipótese de Löwenstein está inteiramente posta de parte.

Mas foram Coburn e colaboradores (1932) que categoricamente consideraram a Febre Reumática como consequência de infecção por *Streptococcus-β* hemolítico, depois de estudos bacteriológicos e imunológicos da infecção na doença Reumática. Os seus trabalhos foram confirmados em Inglaterra por Sheldon e Schelesinger e depois em todo o mundo por numerosíssimos AA.

A comprovação bacteriológica do papel do *streptococcus*, foi também já obtida em autópsias. Podem considerar-se clássicos os trabalhos de Green, Collins, Thompson e Innes que conseguiram cultivar *streptococcus* hemolíticos de esfregaços das válvulas cardíacas de falecidos por Febre Reumática. Green obteve 8 culturas positivas em 9 casos; Collins estudou 42 culturas de 17 casos, encontrando 22 positivos e também em 14 de 15 esfregaços de amígdalas e em 13 de 27 gânglios cervicais e mediastínicos; e Thompson e Innes referem 5 culturas positivas em 10 estudadas; os exames de amígdalas e do lobo temporal num caso de coreia, foram negativos. Estes trabalhos que datam de 1939 e 1940 despertaram como se compreende o maior interesse podendo trazer nova luz à patogenia da Febre Reumática. Nalguns casos a lesão valvular cardíaca seria directamente ocasionada pelo *streptococcus* sem que fosse necessário invocar outros mecanismos. Collins recomenda o prosseguimento destes estudos aconselhando a prática de autópsias com os cuidados de assépsia cirúrgica e executadas logo a seguir à morte.

\*

\* \*

Cabe aqui um parêntesis para uma resumida alusão à Bacteriologia, à qual, como já foi dito, se deve uma apreciável contribuição para o esclarecimento deste problema. Uma grande diversidade de estreptococos tornava difícil qualquer estudo sistemático quanto à sua acção patogénica. Os trabalhos de Lancefield retomando a classificação de Shottmüller baseada no aparecimento de hemólise em certas culturas e considerando os dois tipos de hemólise bem estudados por Smith e Brown — Beta hemólise que consiste no aparecimento dum círculo claro à volta da colónia, de hemólise verdadeira e Alfa hemólise em que a zona atingida toma uma coloração esverdeada ou acinzentada — serviram de base à classificação actual. O *Streptococcus-β* hemolítico pertence ao grupo A e o  $\alpha$  hemolítico ao grupo B.

Estudos ulteriores sobre este assunto revelaram a existência no corpo da bactéria dum polissacárido com a função de antigéneo específico e que foi primeiro reconhecido por Hitchcock e depois verificado por Lancefield. Os trabalhos destes AA. permitiram distinguir até à data 13 grupos de estreptococos hemolíticos com antigénio polissacárido próprio e que se indicam pelas letras A a O (excepto I e J). Segundo Moberg e Thal (citados por Topley e Wilson) deverá já considerar-se também um grupo P.

Em cada grupo podem identificar-se tipos diferentes por reacções de aglutinação (Griffith) e de precipitação (Lancefield) devidas a outros antigénios de natureza proteica de que Lancefield e colaboradores e outros AA. como Swift, Stewart, etc. distinguiram dois componentes, o antigénio M que é uma proteína solúvel no álcool e o antigénio T, outra proteína insolúvel no álcool. Estes antigénios aparecem em proporções diferentes em cada tipo, podendo mesmo existir um sem o outro. Do grupo A foram até hoje isolados 42 tipos diferentes!

Este parêntesis mostra a dificuldade de estudar cabalmente as afecções estreptocócicas e as suas complicações.

\*

\* \*

A maior parte dos estreptococos patogénicos para o homem (95 % segundo Swift) pertencem ao grupo A —  $\beta$  hemolítico, embora raramente tenham sido isolados representantes de outros, como dos grupos F e G produzindo amigdalites e do grupo D, enterococos, dando lugar a cistites, além do grupo B —  $\alpha$  hemolítico, do *Streptococcus viridans*.

O conhecimento dos diversos tipos serológicos de estreptococos foi completado por estudos minuciosos sobre a sua biologia tendo sido reconhecida neles a presença de várias toxinas e enzimas de importância fundamental para a compreensão do seu poder patogénico.

Em relação ao *Streptococcus- $\beta$*  hemolítico, ou *Streptococcus- $\beta$  piogenes* que principalmente nos interessa, distinguem-se uma hemolisina e uma toxina eritrogénica. A hemolisina ou estreptolisina, bem estudada por Todd e colaboradores em 1932 e depois por muitos outros AA., foi mais tarde reconhecido por Todd ser constituída por duas fracções, hemolisina O (ou estreptolisina O) e hemolisina S (ou

estreptolisina S). A toxina eritrogénica, responsável pelo *rash* da escarlatina, utiliza-se para a prova de Dick de susceptibilidade específica a esta doença infecciosa.

O estreptococo apresenta ainda substâncias enzimáticas activas que são a fibrinolisisina ou estreptoquinase (isolada por Tillett e Garner), a desoxiribonuclease ou estreptodornase (também isolada por Tillett e colaboradores), a ribonuclease (descoberta por Mc Carty), a proteinase (descrita por Elliot) e finalmente a hialuronidase (cuja descrição se deve a Duran-Reynals). São conhecidas algumas acções destes diferentes enzimas e das toxinas estreptocócicas e atribui-se-lhes importante papel no poder patogénico dos estreptococos. Em relação à Febre Reumática interessam principalmente quatro:

A estreptolisina O tem acção hemolítica, quer dizer produz a lise dos glóbulos vermelhos sendo portanto responsável pela anemia dos doentes de Febre Reumática difícil de debelar durante o ataque agudo da doença, como veremos noutro lugar. Benzecry e Roman dizem que dá ao sangue dos animais de laboratório mortos por septicémia estreptocócica um aspecto lavado.

A fibrinolisisina ou estreptoquinase dissolve a fibrina provocando um aumento de fibrinémia que vai de 6 a 10 gramas por mil e que pode considerar-se um dos índices da agressão estreptocócica.

A desoxiribonuclease ou estreptodornase provoca a lise dos leucócitos e dos núcleos celulares em geral mas tem menor importância que os restantes visto não ser específica do estreptococo hemolítico. Segundo parece a estreptodornase ataca apenas as células mortas poupando as vivas pelo que Benzecry e Roman comparam este enzima aos «corvos que vêm devorar aqueles que morreram na batalha da inflamação». Este papel é aproveitado na terapêutica de certas inflamações.

Finalmente, a hialuronidase tem talvez a acção mais importante entre todas, visto actuar sobre a própria estrutura do tecido colagénico desintegrando-o. Com efeito despolimeriza o ácido hialurónico nas suas hexoses que depois se combinam com as proteínas dando origem a glucoproteínas que são portanto produtos anormais resultantes do processo destrutivo da estrutura colagénica. Este poder da hialuronidase, considerado por muitos AA. como que a própria essência da lesão reumática, pode ser reconhecido pela pesquisa e doseamento dos produtos do metabolismo alterado do tecido colagénico o que tem a maior importância para a avaliação da intensidade do processo reumático.

Convém frisar que os vários tipos de estreptococos diferem quanto à proporção e mesmo quanto à existência das toxinas e enzimas referidos, umas e outros dotados de poder antigénico e determinando no organismo infectado a produção de anticorpos específicos cuja presença pode ser revelada por métodos sero-imunológicos que permitem também a sua titulação. Foram Mote e Jones que primeiro verificaram a existência de anticorpos neutralizantes no soro de doentes frente às substâncias activas libertadas pelo *streptococcus* em meios de cultura (hemolisina e fibrinolisinina).

Ora na Febre Reumática numerosos AA. (Coburn; Riantz; Todd; Green; Harris; Mc Carty; etc.) verificaram regularmente a presença destes anticorpos com títulos significativos, no sangue dos doentes. Assim, Todd referiu o aumento do título de antistreptolisina O durante os ataques agudos ou as recaídas de Febre Reumática; Coburn comparou os títulos de antistreptolisina O na escarlatina, na amigdalite estreptocócica e na Febre Reumática verificando que a sua elevação é mais tardia nesta do que nas duas primeiras; Green achou os mais elevados títulos de antistreptolisina O na Febre Reumática atingindo 444 unidades por c.c. no período de actividade enquanto na escarlatina não foi além de 300 unidades por c.c.; Saint-Martin, no Canadá encontrou uma média de 665 unidades de antistreptolisina O no sangue de 38 casos de Febre Reumática; Massel e colaboradores insistem no valor diagnóstico, embora não absoluto, de títulos superiores a 400 unidades e pelo contrário consideram títulos inferiores a 125 unidades incompatíveis com o diagnóstico de Febre Reumática activa. Pode acrescentar-se desde já que estes títulos baixam a valores normais passado o período de actividade da doença reumática o que confere à sua determinação importância prognóstica.

Os outros anticorpos também se podem pesquisar, por reacções de aglutinação e fixação do complemento e ainda por reacções de precipitação de grupo e de antigénios tipo-específicos bem estudadas por Coburn e Pauli e muitos outros AA. Assim a antiestreptoquinase que normalmente não excede 80 unidades por c.c. pode oscilar entre 100 a 4.000 unidades nos casos de Febre Reumática, segundo Christensen (citado por Benzecry e Roman). A antiestreptodornase tem, pelo que se disse atrás, quanto à acção de enzima dissolvente dos leucócitos, muito menos interesse pelo que não costuma dosear-se.

No que respeita à antihialuronidase a importância da sua determinação é grande. Segundo Benzecry e Roman normalmente existem

menos de 10.000 (T. R. unidades) que numa crise de Febre Reumática podem atingir 20.000 e mesmo até 90.000 por c.c.

Agora vem a propósito aludir à conveniência de pesquisar e dosear os produtos resultantes da despolimerização do ácido hialurônico, critério mais específico que o de determinar a taxa de anticorpos. Estes produtos são, como já foi dito, as gluco-proteínas das quais são importantes a muco-proteína de Winzler e a haptoglobina. A muco-proteína de Winzler, ligada à globulina alfa 1, é um excelente índice da actividade reumática. No individuo normal pode atingir 50 a 75 mgrs. por 100 c.c. de soro e na Febre Reumática são habituais valores de 240 mgrs. e mesmo de 400 e 500 por o/o (Benzecry e Roman).

A haptoglobina que se encontra na fracção globulina alfa 2, apresenta no individuo normal um índice de 1,4 segundo a técnica de doseamento de Jayle e Boussier; na Febre Reumática este índice pode atingir 5, nunca excedendo 9 (Benzecry e Roman).

Ainda outra ordem de argumentos foi invocada para explicar a origem estreptocócica da Febre Reumática — trata-se da importância da cura e prevenção das afecções estreptocócicas das vias respiratórias, especialmente de amigdalites, na profilaxia do ataque reumático. Aos primeiros trabalhos publicados por Coburn e Moore em 1939, seguiram-se numerosíssimos outros referidos às sulfamidas e à penicilina usadas como curativos da afecção estreptocócica respiratória que precede a Febre Reumática, impedindo assim a eclosão do ataque. Bem entendido que nem sulfamidas nem penicilina têm qualquer valor no tratamento deste. Também a profilaxia sistemática das afecções estreptocócicas da garganta em antigos reumáticos portadores de lesão cardíaca, diminuiu consideravelmente a frequência das reactivações da Febre Reumática que antes atingia 50 % como tem sido afirmado por numerosos AA. O problema apesar de tudo não está cabalmente resolvido nem sequer esclarecido. Em estudos muito minuciosos, Weinstein e colaboradores (citados por Mortimer e Rammelkamp) afirmam que o tratamento das infecções estreptocócicas previne a Febre Reumática mas não a lesão valvular cardíaca, como comprovaram em 167 doentes de escarlatina revistos 7 anos depois. Para os AA. e para Faulkner, Place e Ohler (também citados por Mortimer e Rammelkamp) é frequente a verificação do alongamento do espaço PR no e.c.g. em casos de escarlatina e de faringites estreptocócicas sem reumatismo. Assim, para Weinstein o mecanismo patogénico da lesão valvular cardíaca é diferente do da Febre Reumática.

Mortimer e Rammelkamp concluem como Weinstein que a alteração do e.c.g. pressagia a lesão valvular cardíaca mesmo quando não há outra evidência actual da mesma que porém se manifestará mais tarde. Hahn ao contrário dos AA. citados pensa que a penicilina previne não só a Febre Reumática mas também as alterações electrocardiográficas e portanto a lesão valvular cardíaca.

Depois do que fica dito pode considerar-se bem demonstrada a relação etiológica do *Streptococcus- $\beta$*  hemolítico do grupo A de Lancefield com a Febre Reumática que, segundo afirmou Arsénio Cordeiro no Congresso de Bruxelas, ninguém pode por em dúvida embora reconheça que o mecanismo da sua acção patogénica é complexo e obscuro.

Entretanto o mecanismo patogénico da infecção não foi ainda esclarecido. Numerosos investigadores têm procurado, mas sem êxito incontroverso, reproduzir a doença tanto no animal como no homem.

Murphy e Swift conseguiram em 1949 provocar no coelho, em várias estruturas do coração, lesões muito semelhantes às da Febre Reumática, incluindo o típico nódulo de Aschoff, mediante inoculações intracutâneas de estreptococos do grupo A, repetidas todos os meses até 10 vezes. Contudo estes resultados não foram obtidos regularmente e nunca se verificaram depois duma única infecção focal. Observações semelhantes foram relatadas por Kirschner e Howie em 1952, que consideraram as alterações provocadas nos tecidos do animal indistinguíveis das lesões de Febre Reumática fatal em adultos. Estes AA. verificaram como Murphy e Swift que uma só inoculação não provocava lesões no animal nem tão pouco dava lugar à produção de antistreptolisinas. A necessidade de repetidas infecções focais sugere fortemente um mecanismo alérgico como explicação da essência da resposta reumática à agressão bacteriana. Mc Carty é adepto do mecanismo alérgico para explicar o ataque reumático admitindo uma reacção antigénio-anticorpo a produtos ainda ignorados do estreptococo. A favor do seu ponto de vista da hipersensibilidade, considera valiosos argumentos os dados seguintes de observação corrente: 1.º) existência dum intervalo de latência de duração muito constante entre a infecção estreptocócica e a eclosão da afecção reumática, como na reacção alérgica; 2.º) semelhança clínica com várias manifestações da doença do soro; 3.º) semelhança da doença com certos estudos experimentais no animal hipersensibilizado; 4.º) finalmente, os doentes de Febre Reumática apresentam maior resposta de anticorpos antistreptocócicos que os afectados por outras doenças.

Numerosos AA. têm procurado averiguar se existe um terreno hipersensível individual predispondo ao ataque reumático, por intermédio de provas de sensibilização a vários antigénios não estreptocócicos. Assim, Miller, Kibrick e Massell experimentaram aglutininas tíficas, Wagner e Rejholec, vacina contra a Brucela abortus, Quinn, Seastowe e Dickie, polissacáridos pneumocócicos, Kuhn, Mc Carty e Quinn, tóxoide diftérico, etc. A maior parte destas experiências citadas por Mc Carty, deu resultados equivalentes em indivíduos reumáticos e não reumáticos o que não contribuiu para esclarecer o problema. Taran e colaboradores comprovaram reacções de hipersensibilidade às M-proteínas de vários tipos de estreptococos em crianças com Reumatismo, mais prontamente que naquelas em que a doença já estava inactiva.

Segundo Powers e colaboradores, no homem são necessárias repetidas infecções estreptocócicas provocando uma reacção alterada dos tecidos, para desencadear o Reumatismo. Esta opinião é partilhada por Rantz baseando-se no facto conhecido de que o quadro clínico das infecções estreptocócicas é muito diferente nos menores de 3 anos e nas crianças de maior idade; nas primeiras traduz-se geralmente por rinorreia, frequentes otites supuradas e adenites cervicais, sem febre, sendo excepcionais as faringites e amigdalites exudativas, a escarlatina e principalmente a Febre Reumática; nas segundas, pelo contrário, a infecção é febril, a rinorreia e as complicações respiratórias são raras sendo mais comuns a angina, o *rash* e a complicação reumática. Nos primeiros três anos a produção de anticorpos contra o estreptococo hemolítico é muito escassa ao contrário do que se verifica na infecção nas idades ulteriores.

Copeman inoculou voluntários com sangue de doentes de Febre Reumática apresentando ligeiro sopro cardíaco e obteve sinais de doença benigna, febril que, contudo, não foi possível reproduzir depois da 4.<sup>a</sup> passagem. Apesar disso, Lord Horder e Bywaters consideram esta tentativa como a única inoculação humana conhecida e sugestiva da existência de possível agente transmissor.

Rinehart e Mettier deduziram de experiências nos cobaios que a infecção estreptocócica só daria origem a doença reumática quando associada a deficiência de vitamina C. Também Glazebrook e Thomson (citados por Copeman), afirmaram o valor preventivo do ácido ascórbico em relação à Febre Reumática. As conclusões destes AA. não foram verificadas e Schultz por seu turno insiste na acção nula

da vitamina C no tratamento da doença, em oposição ao que seria de esperar daqueles trabalhos.

Vários AA. (Miller, Gross, Loewe e Eliasop) tentaram provocar experimentalmente a doença em coelhos pela inoculação de extractos de tecidos e de líquidos, isentos de bactérias, de doentes de Febre Reumática, sem resultado. Também Wilson inoculou extractos do mesmo tipo em chimpanzés igualmente sem êxito.

Schlesinger e colaboradores afirmaram ter encontrado no centrifugado de líquido pericárdico corpos elementares (vírus?) que eram aglutinados pelo sangue de doentes de Febre Reumática (7 casos em 8 doentes), mas não conseguiram reproduzir a doença no animal pela injeção dos mesmos produtos. As observações de Schlesinger foram confirmadas por Eagles e colaboradores que do mesmo modo não lograram infectar macacos com estes corpos elementares. Mac Neal diz ter conseguido também isolar os tais corpúsculos elementares por inoculação de material suspeito no embrião da galinha o que Hubbard não foi capaz de obter nas suas experiências. Também Mule descreveu corpúsculos elementares nos eritrócitos de doentes de Febre Reumática usando o microscópio electrónico.

Outros mecanismos têm sido invocados para explicar a eclosão da Febre Reumática. Assim Parrot, Mozziconacci, Danélatos e Laborde que verificaram que o soro normal fixa «in vitro» certa quantidade de histamina (poder histaminopéxico do soro), encontraram esse poder diminuído em 35 doentes de Febre Reumática recente e normal em 24 de 25 já curados. Achados semelhantes são habituais em estados alérgicos, como asma, urticária, eczema, enxaqueca, artrite reumatóide e outros. Apesar disto Mozziconacci no último Congresso de Bruxelas, considera o test do poder histaminopéxico do soro como a única prova humoral para caracterizar o «terreno reumático» quer dizer capaz de revelar os indivíduos susceptíveis de reagir à infecção estreptocócica por uma crise reumática.

Benzecry e Roman consideram a prova da histamina como um argumento a favor da alergia bacteriana no Reumatismo articular agudo cujo soro se comporta como o dos doentes alérgicos que não têm o poder de captar histamina «in vitro». O poder histaminopéxico do soro normal oscila entre 20 e 32 unidades. Os AA. consideram valores abaixo de 15 unidades como francamente patológicos.

A relação entre a ocorrência da Febre Reumática e a Xantomatose foi estudada por Helland-Hansen em 1956, considerando-a complicação frequente desta. A presença de Xantomatose seria índice de

maior malignidade. Já em 1939 Carl Müller tinha referido uma elevada proporção de casos de «angor» com história de Febre Reumática em xantomatosos.

Coburn, Chang e Pargellis procuraram estudar a correlação entre Febre Reumática e a taxa de fosfolípidos e de colesterol no sangue que segundo os mesmos AA., é sempre baixa naqueles doentes. Segundo afirmam teriam mesmo prevenido a recorrência da doença durante 2 anos mediante a adjunção à dieta de grandes quantidades de gema de ovo em pó. As suas conclusões não foram confirmadas.

Depois de estudos cuidadosos e dos seus trabalhos experimentais tendo em atenção a primeira observação de Todd de grandes concentrações de antistreptolisina O nos doentes de Febre Reumática, Swift, Derick e Hitchcock e Swift e Derick em 1929 e 1930, procuraram explicar o menor título de anticorpos em certas infecções estreptocócicas não seguidas de afecção reumática, expondo a sua teoria — pequenas doses de estreptococos provocando infecções focais, conduzem a hiperergia dos tecidos ao passo que doses mais fortes dão lugar a uma reacção hipoérgica, imunizando. Assim, a agressão estreptocócica traduzir-se-ia pela soma algébrica do grau de imunidade e susceptibilidade num dado caso. Quer dizer, a afecção reumática seria devida a uma infecção estreptocócica crónica com imunidade apenas parcial.

Não podem deixar de referir-se ainda os trabalhos de Cavelti e Cavelti, que tentaram provocar lesões cardíacas pela injeção de soros antitecido cardíaco obtidos por inoculação deste a animais de laboratório. A Febre Reumática seria assim para estes AA. devida à formação de auto-anticorpos. As lesões, aliás produzidas irregularmente, são contudo pouco comparáveis às da Febre Reumática.

Um mecanismo genético tem também sido invocado, admitindo May Wilson depois dum estudo de 112 famílias a transmissão da susceptibilidade reumática por um gene recessivo autossómico. Infelizmente, pode argumentar-se que condições semelhantes de factores adjuvantes que a seu tempo serão considerados, são suficientes para explicar a elevada frequência de casos de Febre Reumática na mesma família. De resto, seria difícil de compreender porque são actualmente raros os casos de ataque de famílias quase em massa como Cheadle descrevia em 1889, de 11 doentes numa família de 12 indivíduos. Outros AA. têm igualmente insistido na tendência familiar para a Febre Reumática, como Stevenson e Cheeseman que consideram ser duas vezes maior o risco de contrair a doença entre as crianças das

quais um dos progenitores apresenta história de Reumatismo que nos filhos de pais não reumáticos. Campbell e Warner comprovaram história familiar de Reumatismo em 60 % dum grupo de 250 doentes de Febre Reumática ao passo que num grupo testemunha de não reumáticos apenas 20 % referiam idêntica história. Arsénio Cordeiro conta 18 % de antecedentes reumáticos em 1282 casos estudados e admite que a hereditariedade parece desempenhar um papel particularmente importante entre as condições que favorecem o reumatismo. Swift e Mc Ewen reconhecem do mesmo modo a tendência familiar admitindo três factores para explicá-la: 1.º susceptibilidade herdada no sentido de Wilson; 2.º elemento infeccioso pela associação com outras doenças não específicas, catarros gripais, anginas, etc., frequentes na mesma família e 3.º acção comum de certo factor a todos os membros da mesma família, como condições de ambiente social, clima, nutrição, etc.

Para concluir este capítulo da Etiologia da Febre Reumática, deixando o estudo dos factores predisponentes pessoais e do ambiente para considerar no capítulo da Epidemiologia, podemos como a maioria dos AA. aceitar como bem estabelecida a relação do *Streptococcus-β* hemolítico do grupo A de Lancefield com a doença que vimos estudando. É forçoso porém reconhecer que se mantém ainda ignorado o mecanismo patogénico responsável pela eclosão da doença, que não foi dada explicação cabal para a pequena proporção de casos de infecções estreptocócicas que se complicam de Febre Reumática, que algumas dúvidas surgem quanto à unidade do mecanismo — estreptococo → Febre Reumática e estreptococo → lesão valvular cardíaca. O esclarecimento das várias incógnitas da Etiologia da Febre Reumática exige novos estudos, talvez baseados na pesquisa dum elemento comum aos diferentes tipos de estreptococos, responsável pela acção despolimerizante sobre o tecido colagénico que parece ser o *substractum* anatómico da lesão reumática.

### CAPÍTULO III

#### **Anatomia patológica**

A lesão fundamental da Febre Reumática é a degenerescência fibrinóide e depois a necrose fibrinóide do colagénico que altera a disposição normal do tecido conectivo com destruição das células;

estas são substituídas por massas de substância semelhante à fibrina e que cora pela eosina e pelo reagente de Weigert. As massas fibrinóides apresentam uma disposição desordenada que modifica toda a estrutura do tecido, englobando nas alterações as arteríolas, o que acarreta num estágio ulterior transtornos da irrigação. O termo último destas lesões anátomo-patológicas é a fibrose irreversível com as consequências anatómicas de prever. No decorrer do processo tem lugar a proliferação celular, de células mononucleadas derivadas do mesenquima e depois de células maiores, multinucleadas, de protoplasma basófilo que geralmente se dispõem em redor duma massa central de necrose do colagénico.

No seu conjunto a lesão assim descrita constitue o nódulo de Aschoff que este A. descreveu em 1904 como patognomónico da cardite reumática. Encontra-se em todas as estruturas do coração — no tecido conectivo do miocárdio circundando as arteríolas coronárias, no tecido intersticial das valvas, no tecido conectivo do endocárdio e na adventícia da aorta.

Pode ver-se um nódulo de Aschoff na fig. 1 pertencente ao arquivo do Instituto de Anatomia Patológica da Faculdade de Medi-

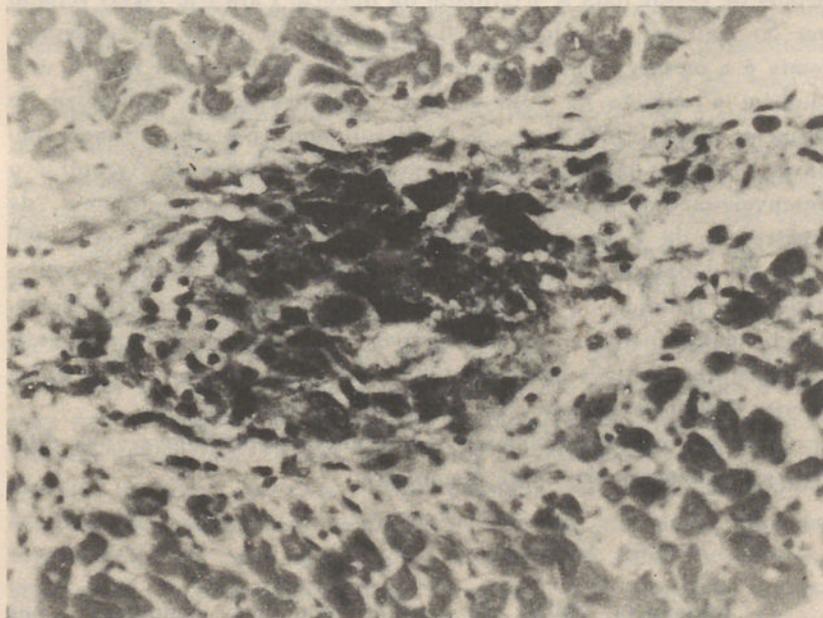


Fig. 1 — Nódulo de Aschoff com massa de necrose central rodeada por células de vários tipos

cina de Lisboa e gentilmente cedida pelo seu Director, Prof. Jorge Horta. A estrutura é muito característica vendo-se a massa central de necrose e edema rodeada como em coroa por células de vários tipos, linfócitos e grandes células multinucleadas, contendo um número variável de núcleos. O protoplasma é basófilo.

Na fase última da evolução do nódulo de Aschoff, este torna-se irreconhecível, transformado numa cicatriz fibrosa mais ou menos densa que parece poder interpretar-se como índice de não actividade do processo reumático. É pelo menos esta a opinião de numerosos AA. que estudaram histologicamente fragmentos de apêndices auriculares excisados durante a intervenção por comissurotomia e que encontraram número variável de nódulos de Aschoff bem individualizados em casos de comprovada actividade reumática. Soloff e colaboradores diagnosticaram 34 % de casos de actividade reumática em 179 operados.

Nem todos os AA. estão de acordo admitindo alguns que a actividade *histológica* pode não corresponder a actividade *clínica*. Vaughan é de opinião que não existe relação e frisa o facto de não sofrerem alteração os nódulos de Aschoff no decorrer dos anos mesmo depois de cessar toda a actividade da doença. Para Mc Neely (citado por S. Amram) a evolução post-operatória dos casos de comissurotomia é a mesma quer se encontrem nódulos activos quer não. É esta também a opinião de Ellis na sua comunicação ao Congresso de Bruxelas sobre 1.000 casos de comissurotomia em que afirmou não haver nenhuma relação entre a presença de nódulos de Aschoff e o desenvolvimento subsequente do síndrome post-comissurotomia, de artrites ou de Febre Reumática. Dum estudo incidindo sobre 400 casos de biópsias, Tedeschi e Wagner procurando definir a actividade dos nódulos de Aschoff por minúcias de técnica histológica, concluem que pode haver casos activos sem tradução histopatológica. Consideraram activos apenas 8 (2 %) dos casos estudados, dos quais apenas 5 tinham aumento da velocidade de sedimentação.

Estudaremos seguidamente lesões anátomo-patológicas nas diferentes localizações da Febre Reumática.

### A) Coração Vasos

A frequência global da cardite reumática comprovada nas autópsias é variável; Waaler em Bergen, no Hospital da Universidade, encontrou 219 casos, ou 4 % do total de 5.470 autópsias (cerca

de 90 % de todos os óbitos). Nos Estados Unidos, segundo Clairborne e Wolff a proporção de doença valvular reumática varia entre 1,6 e 9,1 % de todas as autópsias. Entre todas as afecções cardíacas encontradas nas autópsias, Wychoff e Lingg afirmam que 25 % são de origem reumatismal. Como será dito noutra lugar, o risco de complicação cardíaca na Febre Reumática é um dos graves problemas na evolução desta doença.

#### a) Endocárdio

No endocárdio a lesão característica é a endocardite verrucosa que consiste na presença de formações nodulares de 1 a 3 mm. de diâmetro situadas no bordo das valvas, constituídas por um depósito de fibrina com infiltração celular e massas de plaquetas aglutinadas. As *verrugas* têm a princípio consistência mole que vai endurecendo com o tempo e mudando de coloração desde o branco translúcido até o branco opaco e o cinzento. Os nódulos verrucosos situam-se na face auricular das valvas mitral e tricúspida (no bordo de oclusão) e na superfície ventricular das válvulas semilunares aórticas e pulmonares.

Como se sabe, a válvula mitral é a mais atingida e em seguida a aórtica; em terceiro lugar em ordem de frequência vem a lesão conjunta das válvulas mitral e aórtica, sendo muito menos habituais as localizações na tricúspida e na pulmonar. Da evolução do processo lesional resulta o engrossamento das valvas com aderências, por vezes com calcificações dando lugar à lesão orifical definitiva que pode ser a estenose simples ou associada a insuficiência valvular. Durante a fase aguda o processo que predomina é o de edema inflamatório. Na válvula mitral quando este cede instala-se uma esclerose secundária que produz a fusão dos bordos livres das valvas donde a estenose que se verifica ser uma lesão progressiva, demorando segundo Coombs (citado por Wood) 2 a 8 anos a estabelecer-se. No caso do processo reacional ser mais intenso ocasiona desde logo um engrossamento das valvas com insuficiência valvular que pode aumentar rapidamente nos casos graves até à insuficiência cardíaca em plena crise aguda da Febre Reumática. Na válvula aórtica também a lesão de insuficiência começa no período agudo pela face ventricular das sigmoideias, progredindo rapidamente.



Fig. 2 — Válvula mitral com endocardite verrucosa

A figura 2 mostra a aparência macroscópica do processo de endocardite valvular mitral onde é fácil distinguir a lesão verrucosa. Esta lesão e a retracção cicatricial apreciam-se melhor na fig. 3 com maior ampliação.

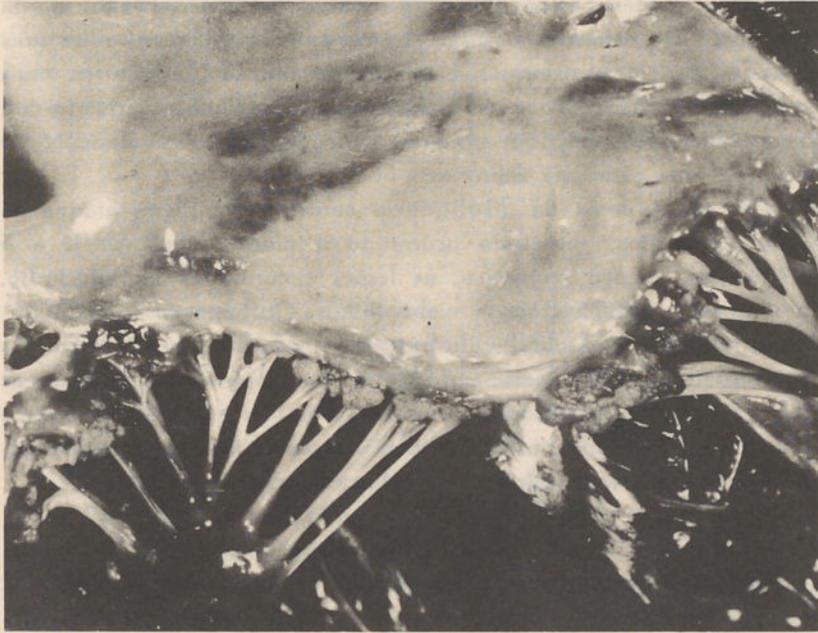


Fig. 3 — A mesma com maior ampliação

Estas microfotografias pertencem ao Arquivo do Instituto de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina de Lisboa e foram gentilmente cedidas pelo seu Director, Prof. Jorge Horta.

#### b) *Miocárdio*

As lesões miocárdicas caracterizam-se por edema e infiltração celular intersticial com tumefacção e degenerescência fibrinóide do tecido perivascular (arteríolas coronárias), formação de exudado celular no tecido conectivo e a presença de nódulos de Aschoff típicos. O edema intersticial separando as fibras musculares, é semeado de numerosas células, linfócitos, polimorfonucleares, eosinófilos e plasmzellen e ainda grandes células mononucleares ou miócitos de Anitschkow cuja aparência nas preparações foi comparada a um olho de mocho («owl-eye») e que são consideradas como muito características, apenas se encontrando no coração. As próprias fibras

musculares podem estar alteradas sofrendo degenerescência gorda com perda da estriação e num estágio ulterior todas as estruturas afectadas podem transformar-se em tecido fibroso, de cicatriz, mais ou menos extenso e com as consequências funcionais derivadas da sua localização e extensão no grau de compromisso permanente do miocárdio que o mesmo acarreta.

Em certos casos de insuficiência cardíaca em pleno ataque de Febre Reumática, sobretudo ocorrendo a morte depois de 2 a 3 semanas da doença reumática, as lesões encontradas no miocárdio, na autópsia, caracterizam-se pela intensa inflamação com abundantes nódulos de Aschoff e destruição extensa das fibras musculares com verdadeira miomalácia; noutros casos encontram-se afectadas as pequenas ou médias artérias coronárias com lesões de endarterite e periarterite e noutros ainda é difícil descobrir explicação anatómo-patológica para a insuficiência cardíaca aguda.

### c) *Pericárdio*

A lesão reumática do pericárdio é a pericardite, geralmente com derrame sero-fibrinoso que pode atingir 1.000 cc. e mais mas que na maior parte dos casos não excede 200 a 500 cc. As alterações histológicas são do mesmo tipo das referidas atrás e incluem os característicos nódulos de Aschoff principalmente situados no *epicardium*. A camada superficial de células do pericárdio sofre alterações necróticas, depois de vasodilatação dos vasos sub-pericárdicos e edema que torna fácil a deposição de fibrina e a formação de aderências que na evolução ulterior do processo se organizam dando lugar a uma pericardite crónica adesiva, com repercussão sobre a circulação, principalmente sobre o fígado embora não seja frequente o quadro da pericardite constrictiva crónica quase sempre, como se sabe, de etiologia tuberculosa. Casos de síndrome de «tamponamento» do coração por derrame pericárdico estabelecido muito rapidamente, são raros. Cabe aqui aludir a outra complicação pouco frequente — a mediastino-pericardite em que predominam as aderências do pericárdio às estruturas contíguas das pleuras, do diafragma e mesmo das costelas e esterno. A consequência desta lesão é a insuficiência cardíaca em grau geralmente mais avançado que na pericardite adesiva crónica.

A pericardite como complicação da Febre Reumática é bastante frequente embora muitas vezes de evolução sub-clínica. Bland e

Jones (citados por Anderson) encontraram em 135 autópsias de Febre Reumática, a pericardite aguda em 55 % e sinais de pericardite crônica em mais 25 %. Entretanto na maior parte dos casos a doença cura sem que as aderências constituídas venham a acarretar consequências clínicas tardias, ao contrário da pericardite tuberculosa.

#### d) Aorta

A aortite reumática tem também características inconfundíveis. As válvulas semilunares apresentam na sua superfície ventricular formações nodulares de infiltração celular, proliferação do tecido conectivo e fibrose final com estenose, associada, quando existe grande retracção cicatricial, a insuficiência valvular.

Na própria parede da artéria há alterações em todas as camadas — na íntima prevalecem as infiltrações celulares; na média as alterações começam ao nível da entrada dos *vasa vasorum* com infiltração celular em que predominam os linfócitos e as células de Anitschkow, tornando-se rapidamente fibrosas pela anóxia consecutiva e dando lugar a cicatrizes com destruição das fibras elásticas e degenerescência hidrópica das fibras musculares; na adventícia encontram-se nódulos de Aschoff e edema perivascular sendo frequente a presença de linfócitos e dos miócitos de Anitschkow.

#### e) Outras artérias, veias e capilares

Artérias, veias e capilares em quase todos os órgãos podem ser afectados pelo processo reumático sendo notável a tumefacção e edema dos endotélios, a degenerescência fibrinóide e a infiltração monocitária. São frequentes as trombozes obstruindo o lume vascular e é de regra o processo atingir o tecido perivascular. Nas coronárias este processo pode dominar as manifestações clínicas, contribuindo para a insuficiência cardíaca.

#### B) Articulações

As manifestações articulares da Febre Reumática, quase sempre tão exuberantes, têm muito discreta tradução anátomo-patológica.

As estruturas ósseas não apresentam lesões nem tão pouco as próprias superfícies articulares. As alterações reduzem-se a hiperémia da membrana sinovial com edema e infiltração ocasionando derrame intra-articular geralmente moderado e por vezes degenerescência fibrinóide e necrose. O tecido conectivo periarticular é também sede de edema e infiltração, mas todas as lesões são em geral reversíveis. O derrame intraarticular contém os componentes habituais do líquido sinovial, estudados por Fletcher, Collins e outros — mucina, proteínas, glucose, ureia, electrólitos, etc. e um número de células que varia entre 1.000 a 5.000 segundo Collins (citado por Fletcher). O cociente albumina-globulina no derrame reumático, está diminuído, segundo Ropes.

### C) Outros órgãos

#### a) Pele e tecido sub-cutâneo

A pele é frequentemente a sede de infiltração celular com edema e hiperémia acompanhada de lesões perivasculares e hemorragias petequiais traduzindo-se por um *rash* característico descrito como eritema multiforme que se localiza no dorso das mãos e dos pés, nos antebraços, nas pernas e no dorso. Também se descreve o eritema anular que se localiza nas superfícies de flexão dos membros e a que certos AA. atribuem valor prognóstico muito grave. É frequente que predominem no quadro da doença manifestações de púrpura hemorrágica dando ao conjunto uma fisionomia muito particular de diátese hemorrágica (púrpura de Schönlein-Henoch). A fig. 4 gentilmente cedida pelo Prof. Juvenal Esteves do arquivo do seu serviço de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Lisboa, mostra um caso de púrpura anular muito nítido.

No tecido sub-cutâneo desenvolvem-se nódulos de tamanho que varia entre 0,5 e 2 cm. e cuja estrutura é semelhante à dos nódulos de Aschoff, centrados por uma zona de necrose fibrinóide, rodeada por uma camada de grandes células mononucleares ou mais vezes multinucleadas.



Fig. 4 — Púrpura com disposição papulosa anular

A fig. 5 do arquivo do Prof. Jorge Horta mostra uma preparação histológica dum nódulo sub-cutâneo cuja estrutura é, como se vê, muito semelhante à do nódulo de Aschoff.



Fig. 5 — Aspecto dum nódulo subcutâneo semelhante aos nódulos de Aschoff

Os nódulos sub-cutâneos, em geral em pequeno número, estão aderentes aos ligamentos periarticulares, às bainhas tendinosas ou ao perióstio e localizam-se de preferência junto ao olecrâneo, nas mãos e nos joelhos, mais raramente nos tornoselos, na cabeça e junto de outras articulações. A sua duração é curta, de poucos dias desaparecendo sem deixar vestígios, podendo contudo reaparecer com novo surto reumático.

Segundo Massell, os nódulos sub-cutâneos, que não são específicos da Febre Reumática visto se encontrarem com maior frequência na Artrite Reumatóide, quando presentes acompanham-se sempre de cardite. Para Swift e Mc Ewen, o seu aparecimento corresponde mesmo a grave lesão cardíaca, atribuindo-lhes assim significação prognóstica.

#### b) *Pleura*

A pleurisia reumatismal é pouco frequente traduzindo-se pela deposição de fibrina e por um exudado sero-fibrinoso de pequeno volume. Não tem verdadeiras características de especificidade embora possam encontrar-se nódulos de Aschoff sub-pleurais a assinalar a etiologia. A inflamação das serosas pode atingir também o peritoneu dando lugar a uma verdadeira poliserosite.

#### c) *Pulmão*

Também a pneumonia reumatismal, semelhante às pneumonias de vírus, carece de características específicas. Não deve considerar-se rara esta complicação na Febre Reumática.

#### d) *Lesões da Coreia*

As lesões anátomo-patológicas da Coreia, no cérebro, consistem em infiltração perivascular com edema, hemorragia e trombozes disseminadas, principalmente ao nível dos núcleos cinzentos da base, constituindo o quadro duma meningo-encefalite difusa. Têm sido descritas lesões no cerebelo, ao nível do núcleo dentado e no cortex. Deve reconhecer-se que o material de estudo necrópsico é pouco abundante, por isso as alterações anátomo-patológicas são mal conhecidas.

## CAPÍTULO IV

### **Epidemiologia**

O estudo da Febre Reumática sob o ponto de vista epidemiológico, justifica-se pela sua etiologia infecciosa, pela sua larga disseminação no mundo e pela gravidade, quanto à vida, da sua complicação cardíaca. Ainda a repercussão das doenças reumáticas na economia dos países tem sido posta em relevo por numerosas comissões de estudo especialmente no estrangeiro. Referindo-se a todas as formas de Reumatismo e não apenas à Febre Reumática, o Empire Rheumatism Council calculou em 1.000.000 o número de adultos sofrendo de qualquer forma de Reumatismo em Inglaterra e em 30 milhões de libras a despesa total anual com o respectivo tratamento

e assistência. Nos E. U. A. um inquérito semelhante levado a cabo pelo U. S. Public Health Service revelou mais de 7.500.000 de doentes reumáticos custando à economia da Nação 750 milhões de dólares por ano. Segundo Hill e outros o número de novos casos de Febre Reumática por ano, nos E. U. A. é de 30.000 entre os 5 e os 24 anos.

Trata-se na verdade duma doença da comunidade que constitue em muitos países uma das mais sérias preocupações de Saúde Pública e de economia geral, condicionando por isso uma política sanitária de conjunto.

As modernas aquisições quanto à sua etiologia tiveram também como consequência a prática de medidas profilácticas cuja eficiência não pode actualmente por-se em dúvida e que tornaram possíveis planos de luta contra a doença em larga escala.

De tudo isto se deduz a importância deste capítulo no qual consideraremos sucessivamente a Epidemiologia geral, a prevalência da doença em Portugal e nalguns outros países e por fim os factores pessoais e do ambiente a que pode atribuir-se o valor de causas predisponentes.

## **I — Epidemiologia geral**

A Febre Reumática apresenta-se geralmente como doença esporádica mas também por vezes sob a forma de pequenas epidemias em comunidades mais ou menos fechadas como escolas, hospitais, quartéis, etc. Já foi dito que a ocorrência do ataque reumático é precedida duas semanas a um mês antes pela eclosão de infecções estreptocócicas da garganta manifestando-se, com mais frequência ainda, sob a forma epidémica. Pequenas epidemias têm igualmente sido descritas em bairros insalubres e sobrepovoados podendo considerar-se do mesmo tipo focos de doença em certas habitações onde vivem muitos indivíduos, especialmente crianças nas piores condições de higiene.

Ao contrário do que é a regra noutras epidemias estreptocócicas, como a escarlatina em que a doença se apresenta com um carácter muito comum de gravidade ou de benignidade em cada epidemia o que se reconhece por uma evolução mais ou menos semelhante dos casos contemporâneos, na Febre Reumática aparecem simultaneamente casos graves e leves como manifestações proteiformes da mesma doença.

A Febre Reumática não é contagiosa mas a infecção estreptocócica que a precede transmite-se por contágio directo e indirecto.

O contágio directo desempenha provávelmente o papel mais importante como afirmou Rammelkamp no Congresso de Bruxelas, devendo atribuir-se às mãos um largo papel na disseminação do agente. A transmissão directa é favorecida, como se compreende, pelo contacto estreito de convivência em promiscuidade e das aglomerações em locais públicos como meios de transporte, casas de espectáculos, etc.

O contágio indirecto pelo ar ou por objectos contaminados pelas secreções da oro-faringe potencialmente susceptíveis de disseminar a infecção estreptocócica, parece ter menos importância (Wannamaker). A este respeito as experiências de Perry são concludentes; este A. não conseguiu transmitir infecções estreptocócicas a voluntários pondo-os em contacto com lençóis contaminados, poeiras e secreções secas provenientes de doentes. A transmissão pelos alimentos é fácil de admitir. Uma observação curiosa relatada por Buchan em 1950 (citado por Wayne) e que tem o valor duma experiência biológica, merece registar-se. Na comunidade isolada de Yukon em cuja população existem 350 crianças menores de 13 anos e onde só se consome leite pasteurizado ou em pó, não se verificou nenhum caso de Febre Reumática no período de 14 anos estudado. Esta observação é extremamente sugestiva do papel do leite na transmissão da infecção estreptocócica indispensável para o desencadeamento da Febre Reumática. Tal facto não é de estranhar visto que, como se sabe, têm sido relatadas numerosíssimas epidemias de escarlatina tendo origem no leite em que inquéritos epidemiológicos permitiram traçar toda a cadeia de infecções e descobrir o doente ou portador são ou convalescente de *Streptococcus-β* hemolítico causador da contaminação daquele alimento.

A porta de entrada é naturalmente a oro-faringe e a primeira lesão provocada pelo estreptococo é, em geral, uma angina que, conforme já foi dito, antecede o ataque reumático de cerca de 2 semanas. É preciso acentuar que a angina pode não se traduzir clinicamente e passar despercebida ao doente ou talvez mesmo não existir. Não é raro que a localização do estreptococo tenha lugar no tecido linfóide profundo da oro-faringe ocasionando apenas manifestações clínicas escassas e incaracterísticas que tornam difícil ou impossível o diagnóstico.

Nas recorrências da Febre Reumática especialmente frequentes nos antigos doentes portadores de lesão valvular cardíaca, é também habitual a infecção estreptocócica da oro-faringe com maior ou menor tradução clínica, precedendo de alguns dias o novo ataque reumático.

Todos estes factos podem considerar-se hoje bem estabelecidos e servirão de base aos métodos profilácticos que serão considerados noutro capítulo.

## II — Prevalência

A prevalência da Febre Reumática não pode apreciar-se rigorosamente visto a doença não ser de notificação obrigatória no nosso país nem na maioria dos outros, exceptuados a Dinamarca, a Islândia e a Noruega desde 1946 e actualmente também a Espanha, a Itália, a Finlândia e certos distritos de Inglaterra e País de Gales. Por esta razão é impossível conhecer o número real total de casos da doença e bem assim a frequência de novos casos cada ano. Nestas circunstâncias apenas podemos dispor de dados parcelares, como os dos Hospitais que não só representam mal a morbilidade do país, como ainda, sob o ponto de vista clínico e sanitário, se referem em geral a casos especialmente graves ou cujas condições económicas lhes impuseram a hospitalização que no nosso país é como se sabe quase reservada aos indigentes e pobres. Assim, todos os dados correspondentes à distribuição por idades e sexos, e outros devem ser considerados com naturais reservas.

Na falta de dados objectivos dignos de crédito respeitantes à morbilidade da Febre Reumática, é forçoso lançar mão de outras taxas calculadas a partir de informações disponíveis como são o total de óbitos anuais por Febre Reumática e também por doença crónica reumatismal do coração, números A79 e A80, respectivamente, da lista intermédia de 150 rubricas da Nomenclatura Internacional de doenças, traumatismos e causas de morte de 1948 em vigor em Portugal desde 1 de Janeiro de 1952 (portaria n.º 13.748 de 23 de Novembro de 1951 que oficializou a Nomenclatura abreviada).

O número de óbitos por Reumatismo articular agudo e as respectivas taxas de mortalidade por 1.000 habitantes, estão apresentadas na tabela I respeitante ao País (Continente e Ilhas), ao Continente e a Lisboa cidade, por anos, de 1952 a 1962. Foram extraídos dos Anuários Demográficos do Instituto Nacional de Estatística.

TABELA I  
**ÓBITOS POR REUMATISMO ARTICULAR AGUDO E TAXAS POR 1.000 HABITANTES (1)**

ANOS	Portugal (Cont.e Ilhas)		Continente		Lisboa		Resto do País	
	N.º Óbitos	Taxa	N.º Óbitos	Taxa	N.º Óbitos	Taxa	N.º Óbitos	Taxa
1952	237	0,03	216	0,0271	11	0,0137	205	0,0286
1953	212	0,03	186	0,0231	10	0,0123	176	0,0243
1954	213	0,03	194	0,0239	32	0,0390	162	0,0222
1955	191	0,02	175	0,0214	9	0,0108	166	0,0226
1956	160	0,02	146	0,0177	7	0,0083	139	0,0188
1957	112	0,01	101	0,0121	5	0,0059	96	0,0128
1958	161	0,02	151	0,0180	6	0,0070	145	0,0193
1959	77	0,01	68	0,0080	4	0,0046	64	0,0084
1960	44	0,0048	37	0,0043	1	0,0011	36	0,0047
1961	66	0,01	61	0,0071	2	0,0022	59	0,0076
1962 (2)	55	0,0059	51	0,0059	4	0,0045	47	0,0060

(1) — Populações para o meio dos anos, calculadas com base nos censos de 1940 e 1950.

(2) — Boletim do I. N. E. de Fevereiro de 1963.

Como se vê a mortalidade pelo RAA (ou Febre Reumática), tem diminuído de maneira progressiva durante o período considerado tendo sido em 1962 menos de  $\frac{1}{4}$  da taxa verificada em 1952.

Segundo os dados extraídos do Anuário Demográfico de 1961 das Nações Unidas, foi elaborada a tabela II que mostra o número de óbitos e as taxas por 1.000 habitantes referentes a alguns países, por anos, de 1952 a 1960.

TAB  
**ÓBITOS POR REUMATISMO ARTICULAR AGUDO**

ANOS	Estados Unidos (¹)		Bélgica (²)		Dinamarca (³)		França (¹)		Itália	
	Óbitos	Taxa	Óbitos	Taxa	Óbitos	Taxa	Óbitos	Taxa	Óbitos	Taxa
1952	1.583	0,010	279	0,032	13	0,003	464	0,011	(⁶) 1930	0,04
1953	1.523	0,010	293	0,033	16	0,004	386	0,009	1.290	0,02
1954	1.297	0,008	211	0,024	15	0,003	368	0,009	924	0,015
1955	1.131	0,007	150	0,017	31	0,007	302	0,007	(⁵) 790	0,016
1956	1.033	0,006	164	0,018	16	0,004	338	0,008	698	0,014
1957	900	0,005	123	0,014	14	0,003	309	0,007	535	0,011
1958	806	0,005	83	0,009	12	0,003	189	0,004	411	0,008
1959	795	0,005	61	0,007	21	0,005	205	0,005	419	0,009
1960							215	0,005		

Na maior parte dos países tem igualmente vindo a manifestar-se uma diminuição da mortalidade pela Febre Reumática, variando entre mais de 75 % na Itália e Bélgica até 48 % nos E. U. A., passando por valores intermédios na Holanda, Inglaterra e França. Dos restantes países os dados correspondentes à Áustria fazem excepção à tendência geral com um aumento substancial da taxa de mortalidade em 1953 e 1954 e ainda bastante elevada até 1959.

A II

**TAXAS POR 1.000 HABITANTES EM ALGUNS PAÍSES**

Holanda (1)		Noruega (2)		Suécia		Inglaterra e Gales		Escócia (3)		Irlanda do Norte (4)		Áustria	
Óbitos	Taxa	Óbitos	Taxa	Óbitos	Taxa	Óbitos	Taxa	Óbitos	Taxa	Óbitos	Taxa	Óbitos	Taxa
54	0,005	11	0,003	46	0,006	328	0,007	44	0,009	41	0,030	21	0,003
43	0,004	9	0,003	31	0,004	310	0,007	45	0,009	41	0,030	42	0,006
50	0,005	12	0,004	21	0,003	(5) 299	0,007	49	0,010	36	0,026	107	0,015
23	0,002	18	0,005	25	0,003	(6) 217	0,005	54	0,011	36	0,026	93	0,013
(5) 25	0,002	19	0,005	12	0,002	(7/8) 208	0,005	48	0,009	34	0,024	86	0,012
16	0,001	16	0,005	28	0,004	174	0,004	45	0,009	20	0,014	63	0,009
20	0,002	2	0,001	21	0,003	131	0,003	17	0,003	20	0,014	40	0,006
26	0,002	8	0,002	12	0,002	136	0,003	21	0,004	15	0,011	14	0,002
22	0,002					125	0,003	17	0,003	5	0,004		

## Observações às tabelas II e IV:

1 — Para os anos anteriores a 1956, não inclui o Alaska e para os anteriores a 1960 não inclui Hawai.

2 — Compreende os militares nacionais fora do país, mas não os militares estrangeiros estacionados na Bélgica.

3 — Não inclui as Ilhas Féroé nem a Groenlândia. Compreende os militares fora do país.

4 — Não compreende as crianças nascidas vivas mas falecidas antes do seu registo de nascimento.

Para o cálculo das taxas, teve-se em conta os óbitos verificados entre militares estrangeiros estacionados no país e entre os militares nacionais onde quer que estejam estacionados, mas os militares estrangeiros e os militares nacionais de carreira estacionados fora do país, com excepção daqueles que fazem parte das forças de ocupação na Alemanha ou na Austria, não estão compreendidos na população à qual é relacionado o número de óbitos.

5 — Dados provisórios.

6 — Não compreende a parte do antigo território livre de Trieste atribuído à Itália em Outubro de 1954.

7 — Não compreende os militares estrangeiros estacionados no país. Compreende os óbitos, verificados no estrangeiro, de residentes inscritos num registo da população holandesa.

8 — Compreende os óbitos dos noruegueses temporariamente fora do país.

9 — Estatística estabelecida sobre o ano do registo e não no ano do óbito.

Segundo Waive a mortalidade pela Febre Reumática diminuiu de 22 % no período de 1920-1940 e de 85 % desde 1940 a 1947 o que se atribui ao largo emprego dos antibióticos no tratamento das infecções estreptocócicas de que resulta uma menor incidência de casos de doença. Isso mesmo verificou Swift afirmando em 1931 que nos exércitos ingleses e americanos a doença caiu de 60 e 82 % respectivamente em 20 anos. Warburg é de opinião que a Febre Reumática tem diminuído na Europa Ocidental; na Dinamarca baixou de 75 % desde 1900. O mesmo afirma Clemmensen considerando até desnecessário medidas preventivas neste país.

Dublin e colaboradores, mostraram pelas estatísticas da Metropolitan Life Insurance Company que a mortalidade anual por doenças valvulares cardíacas diminuiu de 64 em 1921 para 45 em 1930, por 100 000 habitantes. Apesar disso, as taxas dos últimos anos são ainda bastante elevados como se verifica nas tabelas III e IV.

Não obstante ter baixado de mais de 75 % desde 1952 a 1962, a taxa de mortalidade pela Febre Reumática em Portugal, mantém-se em nível elevado em relação a muitos países citados na tabela II.

A outra taxa a que pode recorrer-se para avaliar da gravidade da Febre Reumática é a mortalidade por doença crónica reumatismal do coração que foi considerada nas tabelas seguintes em relação a Portugal (continente e ilhas), só continente e Lisboa, por anos desde 1952 a 1962 e por 1 000 habitantes (tabela III) e a alguns países, para os mesmos anos e também por 1000 habitantes (tabela IV).

TABELA III

## ÓBITOS POR DOENÇA CRÓNICA REUMATISMAL DO CORAÇÃO E TAXAS POR 1.000 HABITANTES (1)

ANOS	Portugal (Cont. e Ilhas)		Continente		Lisboa		Resto do País	
	N.º Óbitos	Taxa	N.º Óbitos	Taxa	N.º Óbitos	Taxa	N.º Óbitos	Taxa
1952	723	0,09	658	0,0826	68	0,0847	590	0,0824
1953	738	0,09	651	0,0811	86	0,1060	565	0,0783
1954	1.427	0,16	1.219	0,1506	156	0,1905	1.063	0,1461
1955	1.711	0,20	1.497	0,1834	185	0,2236	1.312	0,1789
1956	1.816	0,21	1.605	0,1951	189	0,2263	1.416	0,1915
1957	1.456	0,16	1.273	0,1534	165	0,1956	1.108	0,1487
1958	1.451	0,16	1.258	0,1504	152	0,1785	1.106	0,1472
1959	1.673	0,18	1.493	0,1771	168	0,1954	1.325	0,1750
1960	1.801	0,20	1.574	0,1831	181	0,2086	1.393	0,1826
1961	1.908	0,21	1.686	0,1969	137	0,1564	1.549	0,2015
1962 (2)	1.588	0,17	1.428	0,1654	181	0,2047	1.247	0,1609

(1) — Populações para o meio dos anos, calculadas com base nos censos de 1940 e 1950.

(2) — Boletim do I. N. E. de Fevereiro de 1963.

Em Portugal a mortalidade por doença crónica reumatismal do coração tem aumentado consideravelmente no período considerado, exceptuada uma ligeira baixa de 1956 para 1957 e de 1961 para 1962, tendo sido depois de 1957 o dobro da taxa de 1952 ou mais. Só na cidade de Lisboa ocorreram 2,7 vezes mais óbitos em 1962 que em 1952. É difícil conjugar este facto com a baixa da mortalidade pela Febre Reumática (tabela 1); é possível que em parte corresponda ao preenchimento mais rigoroso das certidões de óbito por parte dos clínicos que antes omitiam a informação quanto à etiologia.

T A B  
**ÓBITOS POR DOENÇA CRÓNICA REUMATISMAL D**  
**ALGUN**

ANOS	Estados Unidos (1)		Bélgica (2)		Dinamarca (3)		França (4)		Itália	
	Óbitos	Taxa	Óbitos	Taxa	Óbitos	Taxa	Óbitos	Taxa	Óbitos	Taxa
	1952	19.754	0,127	714	0,082	293	0,068	896	0,021	(*) 2.530
1953	19.587	0,124	651	0,075	293	0,067	969	0,023	9.528	0,200
1954	18.256	0,113	508	0,058	317	0,072	904	0,021	9.934	0,208
1955	18.626	0,113	471	0,053	301	0,068	990	0,023	(*) 9.222	0,192
1956	18.996	0,114	497	0,056	280	0,063	(4) 1.274	0,029	10.050	0,208
1957	19.274	0,113	506	0,056	340	0,076	1.307	0,030	9.487	0,196
1958	17.990	0,104	392	0,043	289	0,064	1.324	0,030	7.718	0,158
1959	17.495	0,099	306	0,034	285	0,063	1.414	0,031	7.310	0,149
1960	18.350	0,102					1.229	0,027		

(1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) Ver observações na página 36.

Considerando os países incluídos na tabela IV, apenas nos E. U. A., Bélgica, Inglaterra e País de Gales e Escócia a mortalidade foi menor em 1959 ou 1960 do que em 1952. Nos restantes ou se manteve o nível sensivelmente igual (Dinamarca e Holanda) ou aumentou levemente (França, Suécia, Irlanda do Norte e Áustria), ou de modo apreciável (Itália e Noruega).

A IV

**MORTALIDADE E TAXAS POR 1.000 HABITANTES EM  
DIFERENTES PAÍSES**

Holanda (1)		Noruega (8)		Suécia		Inglaterra e Gales		Escócia (9)		Irlanda do Norte (9)		Áustria	
Óbitos	Taxa	Óbitos	Taxa	Óbitos	Taxa	Óbitos	Taxa	Óbitos	Taxa	Óbitos	Taxa	Óbitos	Taxa
561	0,054	245	0,074	390	0,055	9.106	0,207	878	0,172	188	0,137	1.095	0,157
588	0,056	316	0,094	426	0,059	8.837	0,200	807	0,158	207	0,150	1.248	0,179
586	0,055	317	0,093	440	0,061	(9) 8.596	0,194	860	0,168	147	0,106	1.419	0,203
630	0,059	287	0,084	390	0,054	(9) 8.347	0,188	847	0,165	170	0,122	1.233	0,177
647	0,059	342	0,099	456	0,062	(8/9) 8.210	0,184	819	0,159	202	0,145	1.386	0,198
641	0,058	388	0,111	469	0,064	8.217	0,183	907	0,176	213	0,152	1.362	0,194
608	0,054	408	0,116	370	0,050	7.434	0,165	815	0,158	200	0,143	1.319	0,187
580	0,051	430	0,121	471	0,063	7.071	0,156	816	0,157	185	0,131	1.289	0,182
593	0,052					7.121	0,156	741	0,142	233	0,164		

Comparada com a dos países incluídos na tabela IV, a mortalidade por doença crónica reumatismal do coração em Portugal em 1962 situa-se acima dos mais atingidos, a Irlanda do Norte, a Inglaterra e País de Gales, a Escócia, a Itália e quase ao nível da Áustria. Assim, o nosso país deve ser considerado entre aqueles em que a incidência da Febre Reumática, apreciada através da mortalidade directamente causada pela doença e indirectamente pela evolução progressiva para a morte da sua complicação cardíaca, constitui um grave problema de Saúde Pública. Entre nós João Porto tem respectivamente chamado a atenção para o problema através dos relatórios do Centro de Cardiologia Médico-Social de Coimbra pondo em relevo a falta de assistência ao cardíaco, em geral, comparada com aquela que várias organizações prestam no combate ou na prevenção de outras doenças, como a tuberculose, o paludismo, as doenças venéreas, etc.

O reconhecimento da grande incidência da Febre Reumática e das restantes formas de Reumatismo data de há vários anos e deu lugar a uma campanha de princípio que culminou na individualização da Reumatologia como especialidade independente. Métodos semiológicos próprios e terapêuticas especializadas pareciam conferir à Reumatologia essa autonomia de que resultou multiplicarem-se nos diferentes países os Centros de Reumatologia. Hoje pode porém notar-se uma tendência oposta graças principalmente à eficiência das medidas profilácticas e à introdução das hormonas corticoesteróides na terapêutica. Na sua revisão anual das doenças reumáticas, em 1950, Waine afirma que cada vez menos se justifica isolar o Reumatismo como uma especialidade e acrescenta que o estudo deste grupo de doenças constitui matéria de natural interesse para todos os médicos especialmente os internistas. Na nossa opinião a Febre Reumática, pelo menos, pertence bem à Medicina Interna e ao domínio do médico geral, o primeiro a ser chamado em presença dum quadro de doença febril aguda de manifestações quase sempre exuberantes como são as desta doença.

### **III — *Causas predisponentes***

#### **A) *Factores pessoais***

1) Raça — A maior parte das observações mostram muito maior incidência na raça branca que na raça negra. É esta a opinião dos

AA. americanos que dispõem duma grande massa de população nacional das duas raças que podem estudar.

2) Sexo — A incidência da Febre Reumática é sensivelmente igual nos dois sexos, apenas parecendo ser diferente na coreia que, segundo Swift e Mc Ewen é  $2\frac{1}{2}$  vezes mais frequente nas raparigas que nos rapazes. Nos casos internados no nosso Serviço do Hospital dos Capuchos durante o período 1942 a 1958 e rebuscados do arquivo, a distribuição é de 136 no sexo masculino (55 %) e 112 no sexo feminino (45 %).

3) Idade — A Febre Reumática ataca com muito maior frequência as crianças que os adultos. Pode considerar-se rara antes dos 3 anos de idade embora tenham sido descritos casos de transmissão intrauterina em nascituros de mães atacadas pela doença (Andrieu, Richdorf e Griffitt, Denenholz e Rambar). A maior incidência de casos corresponde ao grupo etário dos 5 — 15 anos; nos E. U. A. e Inglaterra a média é entre 8 e 10 anos segundo Swift e Mc Ewen. De Graff e Lingg calculam em 14 anos a idade mediana em N. York City. Na Escandinávia, Edström diz serem mais atingidos os indivíduos entre os 16 e 20 anos. Em Portugal a doença parece ser mais frequente entre os 10 e 20 anos. No nosso Serviço do Hospital dos Capuchos, incluindo os internados por recorrências reumáticas, cerca de 50 % dos casos tinham idades compreendidas entre 5 e 24 anos.

A partir dos 20 anos a doença é muito mais rara embora possa atacar adultos de 40 e 50 anos e mais. Esta distribuição etária mais ou menos característica da Febre Reumática, não tem sido explicada mas sugere fortemente a existência duma diferença de susceptibilidade à doença em função da idade. Dir-se-ia que à medida que avança esta o indivíduo se vai tornando refractário à afecção reumática, tal qual como se estivesse imunizado, quer dizer, como se pequenas infecções inaparentes ou insuficientes para desencadear o ataque reumático, provocassem no organismo um estado de imunidade por um mecanismo por exemplo análogo ao que se desenvolve na escarlatina e na difteria. Uma prova de susceptibilidade como as de Dick e de Schick poderia estudar esta hipótese que considero de certo modo de acordo com a Epidemiologia da Febre Reumática. Algumas tentativas têm sido feitas para pesquisar essa susceptibilidade, com resultados algo interessantes. Assim, Swift, Wilson e Todd, em 1929, provocaram reacções cutâneas a extractos de culturas mortas de vários

tipos de estreptococos e Gibson, Thomson e Stewart, em 1933, compararam as reacções cutâneas e extractos de culturas de estreptococo hemolítico num grupo de 140 reumáticos e noutro de 145 não reumáticos encontrando maior proporção de reacções positivas no 1.º grupo. A mesma prova utilizando estreptococos não hemolíticos não revelou diferenças de reacção nos dois grupos. Outros AA. confirmaram a maior susceptibilidade dos reumáticos que dos não reumáticos às provas referidas como Green em 1942. Reconhecida na Febre Reumática a não dependência estreita a um único tipo de estreptococo, tem que se considerar muito difícil a descoberta duma prova indiscutivelmente específica embora não seja impossível que venha a ser isolado de vários tipos do agente um antigénio comum utilizável.

Segundo parece, a Febre Reumática vem porém manifestando nos últimos anos marcada preferência pelas idades superiores. Kjörstad, comparando as idades dos internados num Hospital de Oslo durante uma série de anos, verificou que no período de 1923-1927 apenas 6% dos doentes eram maiores de 50 anos (a população da cidade da mesma idade representava 18,8% da população total); no período 1951-1955 os números correspondentes foram respectivamente de 25,7% e 27,7%. Esta tendência de desvio para as idades superiores foi mais acentuada no sexo feminino, segundo o mesmo A. Se esta afirmação for comprovada pela experiência em várias partes do mundo poderá talvez ser explicada à luz da Epidemiologia como significando falta de imunidade nas idades mais adiantadas por menor incidência das repetidas infecções imunizantes nas primeiras idades. Quer dizer, o uso generalizado da antibioterápia na cura das infecções estreptocócicas tão frequentes nas primeiras idades, teria como consequência impedir o processo natural de imunização à custa das pequenas e repetidas infecções. Compreende-se o alcance desta hipótese que, a ser verificada, obrigaria a rever o problema da profilaxia da Febre Reumática que teria de assentar não na prevenção das infecções estreptocócicas mas em qualquer processo de imunização activa contra as mesmas. De resto é bem conhecido que a Febre Reumática tende a ser mais leve nas idades mais adiantadas, como diz Bates, o que poderia também estar de acordo com a aquisição natural dum estado de imunidade total ou pelo menos parcial pela vida adiante. Parece fora de dúvida que a doença tem mudado de curso nos últimos anos como diz Waaler. Para Hanssen os bem conhecidos casos típicos dos velhos livros são hoje muito menos frequentes do que eram. De resto a noção de caso típico deve ser con-

dicionada pela idade como afirma Swift e Mc Ewen que consideram tão difícil para o médico de adultos compreender a doença na criança como para o Pediatra apreciá-la com rigor no adulto.

## B) *Factores do ambiente*

### 1) *Condições económico-sociais*

Desde todos os tempos se considerou a Febre Reumática doença das classes pobres, incidindo de preferência entre os indivíduos vivendo em meio de higiene precária, em aglomerados sobrepovoados, sujeitos a alimentação insuficiente e defeituosa. Glover afirma que em Inglaterra nenhuma outra doença manifesta tão marcada incidência social como a Febre Reumática que atinge até 30 vezes mais as crianças pobres das cidades industriais que as das classes privilegiadas. Também Hutchinson considerava o Reumatismo doença das classes trabalhadoras acentuando o contraste entre a sua frequência na clínica hospitalar e a sua raridade na clientela privada. Paul, Harrison, Salinger e De Forest num inquérito a que procederam nas escolas de Connecticut nos E. U. A., encontraram 8 vezes mais doentes nas escolas pobres que nas particulares. Não é fácil responsabilizar um único factor para explicar esta preferência que provavelmente será devida a um conjunto de circunstâncias que concorrem nas classes pobres — má nutrição, falta de higiene e asseio, promiscuidade, falta de protecção contra o frio e humidade, etc. A este respeito pode citar-se a observação de Rantz que afirma haver correlação entre o número de indivíduos por compartimento habitado e o número de casos de Febre Reumática.

### 2) *Condições geográficas*

A Febre Reumática apresenta uma nítida dependência da latitude e altitude. Assim, não existe nas regiões tropicais e no hemisfério Norte diminui de frequência à medida que se caminha para o Sul. Esta ideia foi confirmada pelos inquéritos de Paul e Dixon entre os Índios americanos do Norte, Centro e Sul dos E. U. A., em que encontraram nas crianças das escolas doença valvular cardíaca reumática em 4,5, 1,9 e 0,5 % respectivamente. Também concorda com esta distribuição geográfica o facto conhecido de melhorarem os doentes com a mudança de clima, para o Sul como verificaram

Coburn e também Jones e colaboradores. Aparentemente a doença é também pouco frequente nos climas muito frios como afirmam Swift e Mc Ewen segundo a distribuição na Suécia e Noruega comparando a sua incidência nas províncias do Norte com as do Sul. E na Groenlândia e Febre Reumática só aparece excepcionalmente. Ao contrário é mais frequente nas altitudes, por exemplo nos E. U. A. na área das Montanhas Rochosas.

### 3) Condições meteorológicas e distribuição estacional

A incidência da Febre Reumática parece relacionar-se com o frio intenso e a humidade como afirmam os AA. ingleses e americanos. A maior frequência de casos da doença corresponde, tanto na América como na Europa, ao fim do inverno e primavera, épocas em que são mais comuns as infecções estreptocócicas como é do conhecimento geral. Esta incidência deve ser tida em consideração na prevenção da doença.

## CAPÍTULO V

### **Profilaxia**

Segundo Waive, o desenvolvimento de medidas preventivas contra as doenças reumáticas é tarefa importante largamente justificada pelo grau de incapacidade que as mesmas provocam e que exige o dispêndio de elevadas somas para o seu tratamento e assistência por parte das instituições oficiais e privadas.

Foram as observações de Coburn e Moore e também de Thomas e France que iniciaram a era da Profilaxia na Febre Reumática. Como tivemos ocasião de referir no capítulo da Etiologia, a contribuição de Coburn e colaboradores conseguindo prevenir os ataques ulteriores da doença pela simples erradicação da infecção estreptocócica da orofaringe em antigos reumáticos, foi decisiva para atestar a relação etiológica do *streptococcus* do grupo A com a mesma. Ficou assim acrescentado um novo e importante capítulo ao estudo da Febre Reumática além de ter-se precisado um dos aspectos fundamentais da sua Epidemiologia.

Por todo o mundo, mas principalmente nos E. U. A. onde nasceu o método, a Profilaxia da Febre Reumática vem sendo usada em muito larga escala e os resultados obtidos são, sem excepção, abso-

lutamente encorajantes. Rantz afirmava em 1955 terem decorrido 15 anos de experiência a provar que se pode prevenir a recorrência da doença pela químio-profilaxia e antibio-profilaxia. Stollerman e outros AA. mostram-se francamente optimistas considerando as medidas profiláticas aceites, como suficientes para melhorar de maneira apreciável as estatísticas de morbidade e de mortalidade da doença. E Vittorio Puddu dizia no III Congresso Mundial de Cardiologia de 1958 em Bruxelas, que o objecto supremamente orgulhoso de erradicação total das doenças cardiovasculares que já se conseguiu para várias doenças infecciosas, quase se atingiu para a sífilis cárdio-vascular, como disse Keys há 4 anos no Congresso de Washington, pode ser entrevisto, finalmente, em relação à cardiopatia reumatismal. E acrescentava que a luta contra o *streptococcus* é uma das armas mais importantes no combate à doença reumática. Apesar de reconhecer que a incidência da Febre Reumática está a diminuir na Inglaterra e que é baixa ali a taxa de recorrência, também Bywaters considera a profilaxia digna de emprego embora afirme não ser desejável nem possível ministrar penicilina a todo o individuo sofrendo duma angina.

O método primeiro usado por Coburn e colaboradores e depois por muitos outros AA. como Thomas; Feldt; Wilson e Lubschez Anderson; etc. consistia na administração diária de sulfadiazina aos antigos doentes de Febre Reumática com ou sem lesão valvular cardíaca, portadores de *streptococcus-β* hemolítico. A sulfanilamida foi também empregada por Barclay e King-Lewis e por Thomas.

A administração prolongada de sulfamidas pode provocar reacções tóxicas, menos frequentes com a sulfadiazina que com a sulfanilamida mas também possíveis. As reacções tóxicas descritas consistem em sinais de intolerância gástrica, náuseas e vômitos, urticária, febre medicamentosa e leucopénia, tendo mesmo sido descritos casos de agranulocitose. A intolerância à sulfamida implica a cessação do seu emprego. A complicação mais grave da profilaxia sulfamídica — a agranulocitose, deve ser prevenida mediante repetidas contagens de leucócitos, semanalmente no primeiro mês em que é maior o risco, e depois uma vez por mês ou cada dois meses.

Em 1948 Massell, Dow e Jones, experimentaram a penicilina por via parentérica e depois *per os* com resultados ainda mais favoráveis e principalmente com menor risco de reacções secundárias inconvenientes. De facto, a penicilina pode provocar urticária, febre, por vezes manifestações articulares do tipo da doença do sôro, mas na prática são muito menos frequentes as reacções tóxicas a esta que às sulfa-

midas e bastante menos graves. A penicilina tem ainda a vantagem do seu poder bacteriolítico ao passo que as sulfamidas têm apenas acção bacteriostática. Mais recentemente têm sido usados novos preparados de penicilina, a penicilina benzatina (ou N. N. dibenziletile-nadiazina) introduzida por Szabo e colaboradores em 1951 e a fenoximetilpenicilina ou penicilina V devida a Behrens e colaboradores.

As doses empregadas para a químio-profilaxia são de 0,5 grama de sulfadiazina para as crianças menores de 10 anos e de 1 grama para as maiores, numa única dose diária.

A penicilina benzatina pode usar-se na dose de 150.000-200.000 unidades para os menores de 10 anos e de 300.000 unidades para os maiores, *per os*, devendo ser administrada uma única vez, diariamente, de preferência em jejum. Também se emprega em injeção na dose de 600.000 a 1.200.000 unidades conforme a idade, de 15 em 15 dias ou de mês a mês.

A penicilina V emprega-se na dose diária de 200.000 unidades, de preferência administrada em jejum. Kohn e colaboradores ensaiaram outra técnica de dosagem numa escola pública de Chicago durante um período de 3 anos. A metade dos 126 alunos ministraram uma dose diária de 800.000 unidades de penicilina *per os* durante a primeira semana de cada mês do período escolar, evitando assim infecções da garganta por streptococcus hemolítico e recorrências da Febre Reumática no grupo tratado que se manifestaram em 11 e 19 % respectivamente do grupo não tratado.

Um estudo comparativo de 3 métodos de profilaxia foi feito por Stollerman e colaboradores durante dois anos numa população de 405 crianças reumáticas. Todas as crianças foram sujeitas a exame clínico mensal e a culturas da garganta e análises de sangue de 2 em 2 meses. Os três métodos experimentais consistiram na administração de: 1) sulfadiazina na dose única diária de 1 grama por via oral; 2) penicilina V oral na dose única diária, em jejum, de 200.000 unidades e 3) penicilina benzatina na dose de 1.200.000 unidades em injeção, cada 4 semanas. Do seu estudo concluíram Stollerman e colaboradores que o terceiro método é o mais eficaz para prevenir as infecções estreptocócicas e as recorrências reumáticas. O emprego de doses menores que as necessárias pode ser ineficaz como verificou Markowitz usando 200.000 unidades *per os* ou 600.000 em injeção, de penicilina benzatina no grupo que estudou e em que ocorreu uma epidemia de infecções estreptocócicas da garganta e de recorrências de Febre Reumática.

O êxito indiscutível da profilaxia das recorrências reumáticas em portadores de cardiopatias reumáticas, encorajou os AA. a procurar mesmo prevenir o primeiro ataque de Febre Reumática preconizando o tratamento sistemático de todos os casos de anginas estreptocócicas com sulfamidas e principalmente com penicilina. Esta experiência foi tentada por Robinson em 1945, Massell e colaboradores, Kohn e colaboradores e outros que comprovaram a diminuição da incidência da Febre Reumática em certos grupos de crianças e jovens adultos tratados de afecções estreptocócicas pela penicilina ou simplesmente submetidos a profilaxia penicilínica. A generalização do método torna-se infelizmente difícil na prática visto não ser exequível o diagnóstico bacteriológico de todos os casos de angina muitos dos quais nem chegam à observação do médico.

A profilaxia nos portadores de cardiopatias reumáticas justifica porém, pelos seus resultados indiscutíveis, o maior interesse em clínica e principalmente em Saúde Pública. Deve portanto recomendar-se nestes casos qualquer dos métodos descritos atrás, de preferência a penicilina *per os* (penicilina V) ou em injeção bi-mensal ou mensal de penicilina lenta (dibencilina), nas doses adequadas.

Esta profilaxia deve prolongar-se meses e anos o que infelizmente é pouco prático, ou pelo menos ser seguida regularmente durante a época de maior prevalência das infecções estreptocócicas, desde o fim do outono até à primavera e em especial em comunidades de crianças onde é maior o risco de verdadeiras epidemias.

A técnica de Kohn é mais facilmente praticável e menos dispendiosa. Stollerman e colaboradores preconizam o uso preventivo do antibiótico durante os 2 anos que se seguem à primeira crise reumática período em que, segundo os mesmos AA. é maior o risco da recorrência. Outros AA. como Mc Ewen, estabelecem como limite os 18 anos ou a idade adulta.

Não é raro serem as culturas da garganta repetidamente negativas, como afirma Stollerman que admite a possibilidade do estreptococo se acantonar nas estruturas profundas do tecido linfóide da faringe. A comprovação da presença do estreptococo apesar de prévias culturas negativas foi feita por Nelson e colaboradores e por Collins em esfregaços de amígdalas extirpadas cirurgicamente. De tudo isto resulta não ser possível depender de provas de laboratório para a escolha dos indivíduos a sujeitar à antibioterapia preventiva do ataque reumático. Só poderá portanto ser feita de modo indiscriminado nos antigos reumáticos ou perante qualquer angina.

É pena não dispormos tão pouco dum teste de susceptibilidade à Febre Reumática comparável à prova de Dick, que limitaria, a um nível compatível com um programa generalizado de Saúde Pública, a população a proteger da doença.

Não pode omitir-se aqui uma referência a interessantes estudos de Rammelkamp que mostraram que embora o estreptococo persistisse na garganta durante 6 semanas em 97 % dos casos estudados e nalguns até 17 semanas depois da infecção, parece que, a partir de 3 a 4 semanas deixa de produzir M-proteína, a substância responsável pela virulência e especificidade de tipo do estreptococo. Admite por isso o A. que este germe, mesmo mantido em reservatórios humanos deixe de ser virulento com o tempo.

Não deve esquecer-se uma alusão ao papel atribuído outrora à amigdalectomia com o mesmo propósito de prevenir as recorrências da doença reumática. A sua indicação foi primeiro posta em 1909 por Paessler como grande defensor do foco séptico na etiologia das afecções reumáticas. Ainda em 1943 Lange insistia na recomendação da amigdalectomia como terapêutica de extirpação do foco séptico possivelmente responsável pela eclosão da doença reumática. Na actualidade a tendência é condicionar a indicação cirúrgica ao estado séptico das amígdalas, como recomenda Bywaters. É também a opinião de Mc Ewen para quem a amigdalectomia é útil apenas nos casos de infecção crónica das amígdalas, não curada pela penicilina. Scott-Brown, no tratado de Fletcher, classifica as amígdalas infectadas em três categorias, conforme representam um foco provável, possível ou improvável em relação com a doença reumática, resultando a indicação operatória desta classificação. Em qualquer caso o exame do especialista é indispensável devendo contudo a intervenção depender também da opinião do internista.

Na nossa prática temos recomendado frequentemente a amigdalectomia a seguir à cura do acesso reumático verificando em muitos casos a descida da velocidade de sedimentação a valores normais depois da intervenção o que doutro modo se mostra às vezes muito difícil. Os resultados quanto à prevenção de ulteriores recorrências da afecção reumática parecem em certos casos não ser de desprezar. É também esta a opinião de Mário Trincão e de Leopoldo Figueiredo.

Do que ficou exposto pode concluir-se que são extremamente favoráveis as perspectivas de eliminação da Febre Reumática, considerando certos AA. como Rammelkamp bem estabelecidos os resultados da profilaxia desta, assente na erradicação do streptococcus Beta

hemolítico da garganta. Assim, a penicilina ficar-se-á devendo mais um êxito incalculável — a prevenção duma doença muito frequente e tão grave pela sua complicação cardíaca.

A imunização activa contra o estreptococo tem também sido tentada, infelizmente até agora sem apreciável successo. Schmidt (citado por Rammelkamp) utilizou M-proteína obtendo como resposta a produção de anticorpos tipo específicos, o que pode considerar-se encorajante e justificativo do prosseguimento destes estudos com misturas purificadas de antigénios provenientes de múltiplos tipos da bactéria. Obter-se-ia assim uma vacina polivalente (multi-tipo-específica) que, sendo eficaz dispensaria a profilaxia continuada com a penicilina.

É possível que no futuro a luta contra a Febre Reumática e as estreptococias em geral se baseie na imunização activa contra o estreptococo. Até lá, há que seguir os métodos profilácticos antes descritos e que já têm dado boas provas.

## CAPÍTULO VI

### **Sintomatologia**

O quadro clínico da Febre Reumática quando bem desenvolvido é relativamente típico e característico. As suas manifestações articulares, a febre e a lesão cardíaca são quase sempre suficientes para definir a doença. Mas não é assim em todos os casos e pode dizer-se que são hoje cada vez mais frequentes as formas atípicas para cujo reconhecimento é necessário ter em conta a evolução, o recurso aos meios auxiliares de diagnóstico e até a resposta à terapêutica. Já foi dito noutra lugar que a sintomatologia da Febre Reumática difere na criança e no adulto ao ponto de dever quase considerar-se e descrever-se separadamente.

Assim, no que se segue procuraremos descrever o quadro clínico como mais communmente se apresenta no adulto, ilustrando a exposição com histórias clínicas colhidas do arquivo do nosso Serviço clínico, no Hospital dos Capuchos. De seguida serão considerados os casos atípicos e discutidos os meios de diagnóstico corrente e outros mais delicados.

## Quadro clínico no adulto

### 1 — Manifestações gerais e articulares

A doença é geralmente de começo brusco com febre alta e dor e tumefacção das articulações. A febre atinge 39° e 40° mantendo-se com elevações vespertinas e pequenas remissões matutinas durante a evolução da doença e exacerbando-se em geral cada vez que é atingida uma nova articulação. O gráfico de temperaturas não é portanto característico só por si mas o seu traçado corresponde, mais ou menos, à evolução da doença por surtos só cedendo a febre depois do desaparecimento das manifestações clínicas da doença.

A sintomatologia articular é muito importante e, quando presente, quase sempre bastante típica. Começa, em regra, por uma ou mais grandes articulações sendo as primeiras atacadas, com maior frequência, as dos membros inferiores, joelhos e tíbio-társicas ou tíbio-peróneo-társicas. A seguir são tomadas as articulações do membro superior, primeiro as rádio-cárpicas depois as escápulo-humerais. Com frequência o processo articular volta ao membro inferior, outra vez ao joelho ou à tíbio-társica ou à coxo-femural. Duma maneira geral são atingidas as grandes articulações, podendo em casos intensos ser tomadas as pequenas, dos dedos e as da coluna vertebral, tanto da sua parte cervical como lombo-sagrada. Também podem ser afectadas as articulações da clavícula com o esterno e o acrómio e a têmporo-maxilar, a articulação do púbis e as sacro-iliacas. Em resumo, todas podem ser sede do processo reumático dependendo o maior ou menor número de articulações afectadas, da intensidade e gravidade da doença.

A afecção articular traduz-se por sintomas subjectivos e por sinais objectivos. Dos primeiros o mais saliente é a dor. A dor é espontânea ou provocada por leves movimentos exacerbando-se com a simples trepidação da cama ou a fricção da roupa. É extremamente intensa, mesmo intolerável, levando o doente a um estado de sofrimento e ao sentimento de medo e de angústia à aproximação de quem quer que seja, médico, enfermeira ou familiar. Associada à dor reconhece-se a impotência funcional que com aquela obriga o doente a procurar e manter uma posição de repouso articular, em geral a meia flexão, com o objectivo de atenuar a dor ou ao menos de não a exacerbar. Quando são numerosas as articulações tolhidas, o doente mantém-se numa situação de miséria física confrangedora, com dificuldade

mesmo da defecção e da micção e a quase impossibilidade de se alimentar. O ataque de certas articulações condiciona sintomatologia especial, como a dor à respiração quando estão tomadas as articulações condro-costais e a impossibilidade dos movimentos da articulação têmporo-maxilar que impede a mastigação e também a articulação da palavra.

Os sinais objectivos da doença articular consistem em tumefacção, rubor e calor mais ou menos marcados e devidos ao derrame intra articular que nas grandes articulações pode atingir 100 cc. e mais e à infiltração e edema periarticular que se estende às bainhas tendinosas e às bolsas serosas e, muitas vezes, invade também a própria musculatura juxta-articular. O derrame, verdadeira hidrartrose, pode ser muito manifesto sendo fácil de reconhecer-se na articulação do joelho pela manobra do choque da rótula. Os sinais inflamatórios de calor e rubor são em regra muito marcados podendo a temperatura local na região das articulações atingidas ser superior em 1° ou 2° à temperatura do corpo. A dor à pressão é tão molesta que torna difícil ou impossível qualquer exploração minuciosa o mesmo podendo dizer-se quanto à pesquisa da mobilidade passiva.

Na vizinhança de certas articulações, quer dependentes da pele, quer das bainhas tendinosas, da cápsula articular ou mesmo do periósteo, encontram-se, especialmente nos casos graves de Febre Reumática quase sempre complicados de cardite, os nódulos reumáticos que foram primeiro assinalados por Meynet em 1875 e que certos AA. consideraram como uma forma especial de Reumatismo grave que designaram por Reumatismo nodoso. Os nódulos sub-cutâneos são pequenas formações de 0,5 a 2 cm. de diâmetro, duras, relativamente móveis, que aparecem 2 a 3 semanas depois do início da doença e que desaparecem sem deixar vestígios, em poucos dias. Os nódulos descritos por Filar como granulomas reumáticos são semelhantes aos nódulos de Aschoff; considerava-os como verdadeiros «quartéis de inverno» da «infecção» reumática que na presunção do mesmo A. alojariam o seu vírus específico constituindo o ponto de partida para as recorrências da doença.

Estritamente associados com a febre, os suores profusos constituem um sintoma muito incómodo e até prejudicial visto poder ocasionar resfriamentos pela sua evaporação que o doente provoca destapando-se. O suor tem um cheiro característico, muito acre, devido à sua grande acidez, que os antigos AA. consideravam quase patognomónico. Ao contrário do que acontece em muitas outras doenças

febris, a sudação não tem aqui influência apreciável na descida da febre.

Entre os sintomas gerais falta citar as alterações do pulso e da respiração e os transtornos do sensório.

O pulso cuja frequência corresponde mais ou menos à temperatura, tem boa tensão e recorrência; quando há taquicárdia mesmo durante o sono deve suspeitar-se de complicação cardíaca. A respiração é moderadamente acelerada tornando-se também muito frequente no caso de complicação cardíaca como sinal de desfalecimento do miocárdio.

Os sintomas neuro-psiíquicos são principalmente cefaleias, delírios, alucinações, em regra moderados. Quando muito intensos é seguro estar-se em presença duma complicação cerebral a que os antigos AA. como Dieulafoy chamavam Reumatismo cerebral.

Além destes sintomas mais importantes o doente apresenta-se pálido, deprimido, com a língua saburrosa e húmida ou seca e fuliginosa nos casos graves; a oligúria é habitual e a albuminúria frequente.

Abandonada à sua evolução, a doença dura de 2 semanas a alguns meses, assistindo-se no decorrer do processo ao ataque de várias articulações, podendo as primeiras atacadas ser novamente sede de ulterior localização. Como já foi dito, cada novo surto articular acompanha-se de elevação da temperatura além da exacerbação das dores, do aumento da sudação e do agravamento do estado geral. Curado o processo segue-se uma longa convalescença caracterizada pela notável dificuldade da marcha e em geral de todos os movimentos articulares que os antigos AA. descreviam como parésia reumática.

A história clínica seguinte — caso n.º 5499 do arquivo do Serviço 1, Sala 1, Hospital dos Capuchos — pode considerar-se típica:

*Caso n.º 5499.* A. M. A., 16 anos, sexo masculino. Serviço 1, Sala 1, Hospital de Santo António dos Capuchos. Entrado em 23.5.1960; alta em 18.7.1960.

Admitido de urgência pelo Banco do Hospital de S. José, por febre alta e dores articulares.

D. A. — Adoeceu na manhã do dia 22.5, tendo acordado com dores intensas e tumefacção das articulações dos tornozelos e pés a ponto de não poder andar e com febre a 39°. A meio da tarde do

mesmo dia, começou a sentir dores em ambos os joelhos que passado pouco também estavam tumefactos. A febre manteve-se elevada acompanhando-se de suores profusos que o obrigaram a mudar de roupa várias vezes.

No dia imediato foi ao Banco de S. José onde ficou internado com o diagnóstico de Febre Reumática. Depois de entrado neste Serviço começou a sentir também dores nas grandes articulações dos membros superiores.

A. P. e F. — Furúnculos e anginas repetidas. Mãe sofrendo de reumatismo. Restante sem interesse.

A observação, doente febril (39,2°), lúcido, colaborando bem no interrogatório, apresentando dores que se exacerbam com quaisquer movimentos.

O exame da boca e orofaringe revela língua húmida, pouco saburrosa, dentes em bom estado e pilares vermelhos, amígdalas hipertrofiadas e crípticas, especialmente à direita.

Ao exame do aparelho circulatório, nota-se o choque da ponta no 5.º e. i. c. na l. m. c. e um sopro sistólico suave ouvindo-se em todos os focos, mas mais na ponta sem irradiação para a axila. Pulso 100/m, regular e rítmico; TA 11,5-6.

Membros — Superiores e inferiores — dor aos movimentos activos e passivos das grandes articulações sobretudo dos joelhos e dos cotovelos, com ligeiro rubor e tumefacção daquelas. Articulações tíbio-társicas livres.

A restante observação é negativa.

Diagnóstico — Febre Reumática. Cardite reumática? Amigdalite crónica.

O doente é imediatamente medicado com clister de *salicilato de sódio* (250 c. c. 2 v. dia, gota a gota), *penicilina* e *meticortene*, diminuindo logo as dores e impotência funcional das articulações e a febre (apirético desde 27.5).

No dia 22.5., no Banco de S. José, a contagem de leucócitos foi de 17.500 e em 27.5., no Serviço, desceu para 11.050. A velocidade de sedimentação em 25.5 — foi de 108 m.m. (Westergreen) descendo para 14 m.m., em 6.6 e para 7 m.m. em 23.6. A pesquisa da *Proteína C reactiva* foi positiva (++++) em 31.5 e negativa em 7.6 e 25.6. O título de *antistreptolisina* O em 25.5:1.250 unidades Todd e em 23.6:833.

O doente foi amigdalectomizado em 19.6 tendo a velocidade de sedimentação sido de 10 m.m. em 25.6.

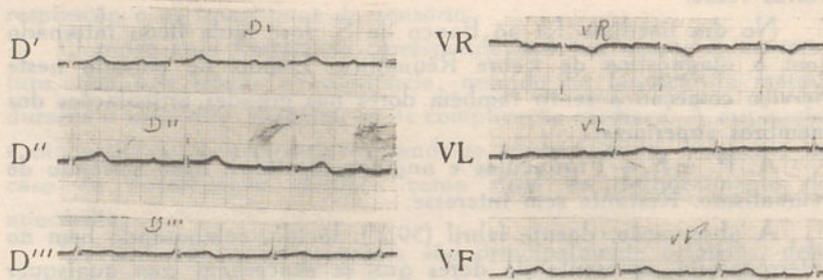


Fig. 6 — Caso n.º 5499 (A. M. A.), do Serviço 1 do Hospital dos Capuchos. E. C. G. Com alongamento do intervalo P R (0,25). Febre Reumática com cardite reumática

Um ecg. feito em 27.5. mostra alongamento do espaço PR (0,25) — bloqueio aurículo-ventricular incompleto do 1.º grau. Novo ecg. em 25.6. não mostra alterações.

O doente teve alta, curado, em 18.7.1960 com o diagnóstico definitivo de Febre Reumática. Cardite Reumática. Amigdalite crónica (amigdalectomizado).

## 2 — Complicações. Localizações viscerais da Febre Reumática

### a) Cardite reumática

Não pode estudar-se a complicação cardíaca da Febre Reumática sem aludir às célebres leis da coincidência de Bouillaud enunciadas em 1832 — no Reumatismo articular agudo generalizado e grave a lesão do endocárdio é a regra, ao passo que no ataque parcial e leve,

a lesão cardíaca é a excepção. As várias estatísticas publicadas confirmam, em geral, as leis de Bouillaud, ocorrendo a complicação cardíaca em 40 a 60 % da totalidade dos casos e quase sem excepção nos ataques graves e generalizados. Sabe-se hoje, porém, que não é rara a lesão cardíaca em casos leves de Febre Reumática, e mesmo sem manifestações articulares. A este respeito são elucidativas as observações de Bates em 132 militares em serviço desde Dezembro de 1944 a Maio de 1946, pelas quais admite que se há doentes cujo coração é imune à inflamação reumática, poderá haver outros com coração susceptível mas articulações resistentes o que pode explicar a existência de lesão cardíaca em adultos que se não recordam de ataque de Reumatismo articular. Deve ainda chamar-se a atenção para a dificuldade do diagnóstico da complicação cardíaca que foi verificada em autópsias por Gardner e White — em 32 autópsias de casos com doença reumatismal do coração e doença coronária, apenas 7 tiveram o diagnóstico correcto *ante-mortem*. Também Kaufman e Poliakoff referem 50 diagnósticos de doença crónica reumatismal do coração comprovados pela autópsia dos quais só 62 % tinham sido correctamente reconhecidos em vida.

Está hoje bem estabelecido que todas as estruturas do coração podem ser atingidas e não apenas o endocárdio e pericárdio. É sabido que curada a Febre Reumática sem deixar quaisquer sequelas articulares ou noutros órgãos, as lesões reumáticas do coração persistem bem organizadas e evoluem depois, independentemente, da doença causal o que Lasègue traduziu pela sua bem conhecida frase «o Reumatismo articular agudo lambe as articulações, pleura, mesmo as meninges, mas morde o coração». A complicação cardíaca pode sobrevir precocemente, preceder mesmo as localizações articulares, mas em regra aparece durante a primeira semana da doença sendo rara depois de decorridas três semanas.

É clássico considerar separadamente a endocardite e a pericardite. No ponto de vista clínico a pericardite tem certa fisionomia particular pelo que pode ser descrita à parte. A endocardite acompanha-se regularmente de alterações do miocárdio pelo que corresponde mais à realidade clínica o diagnóstico de cardite reumática que o de lesão endocárdica independente.

A localização cardíaca do ataque reumático pode passar despercebida tanto ao doente como ao clínico apesar dum interrogatório muito cuidado e da observação meticulosa do coração pelos simples meios

físicos do exame. Em geral porém a lesão traduz-se por sintomas subjectivos e por sinais objectivos bastantes para reconhecê-la. O doente queixa-se de palpitações e sensação de peso precordial, por vezes de ligeira dispneia acompanhada ou não de angústia. A observação aprecia-se taquicardia mesmo durante o sono, arritmia, elevação da temperatura como nos surtos articulares. A auscultação do coração nota-se ensurdecimento dos tons e às vezes um sopro suave sistólico ou pré-sistólico. É preciso ter cuidado na interpretação dos sopros visto serem frequentes sopros accidentais no ataque reumático devidos à febre ou à anemia. A acentuação do 2.º tom pulmonar é significativa de sopro orgânico. Muita importância tem a apreciação das dimensões cardíacas, sendo prova de cardite a dilatação das cavidades, especialmente direitas que, difícil de reconhecer pelos meios físicos, pode comprovar-se pelo exame radiológico. O diagnóstico clínico de lesão cardíaca baseia-se portanto na associação dos dados de observação com as queixas do doente. Há quem atribua grande valor ao critério de Jones para o diagnóstico da cardite reumática, como Feinstein e Spagnuolo. Jones considera quatro aspectos fundamentais na auscultação cardíaca, fazendo o diagnóstico de cardite, 1) pela presença dum sopro sistólico apical significativo; 2) idem dum sopro meso-diastólico apical; 3) idem dum sopro diastólico da base; ou 4) pela mudança do carácter auscultatório de qualquer destes sopros à observação repetida.

A pericardite com derrame é uma complicação menos frequente que a endocardite e a miocardite, principalmente nos adultos. Quando bem desenvolvida manifesta-se clinicamente por dor mais ou menos intensa na região precordial, irradiando, em regra, para o ombro esquerdo acompanhada de sensação de opressão. A dispneia costuma ser intensa com marcada palidez e cianose. A observação é possível perceber-se pela percussão o alargamento da macissés cardíaca e à auscultação ouvirem-se atritos (ruído de couro novo) localizados na base e menos na ponta, que se apreciam com maior intensidade com o doente sentado e inclinado para a frente, deixando de se ouvir quando aumenta o derrame. O choque da ponta torna-se imperceptível ou palpa-se para dentro do limite esquerdo da macissés cardíaca. As figuras 7, 8 e 9 reproduzindo radiografias do arquivo do Dr. Idálio de Oliveira, Director do Serviço de Radiologia do Hospital dos Capuchos gentilmente cedidas, são muito elucidativas.

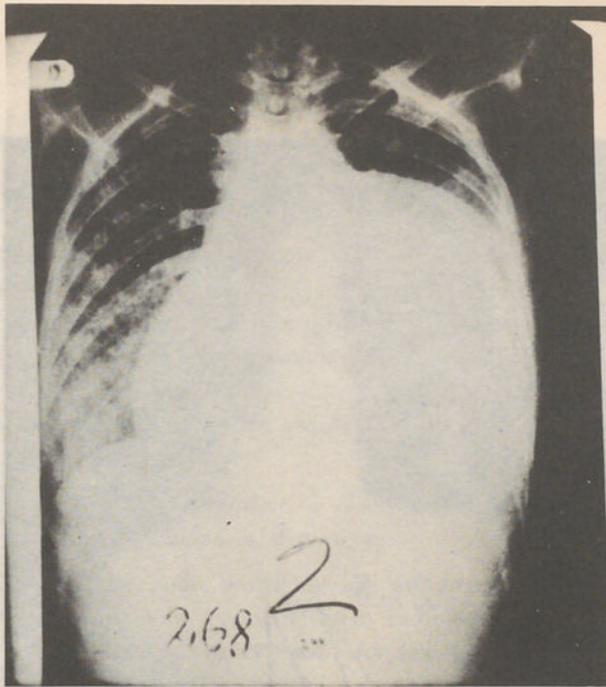


Fig. 7 — Pericardite com grande derrame (do arquivo do Dr. Idálio de Oliveira)

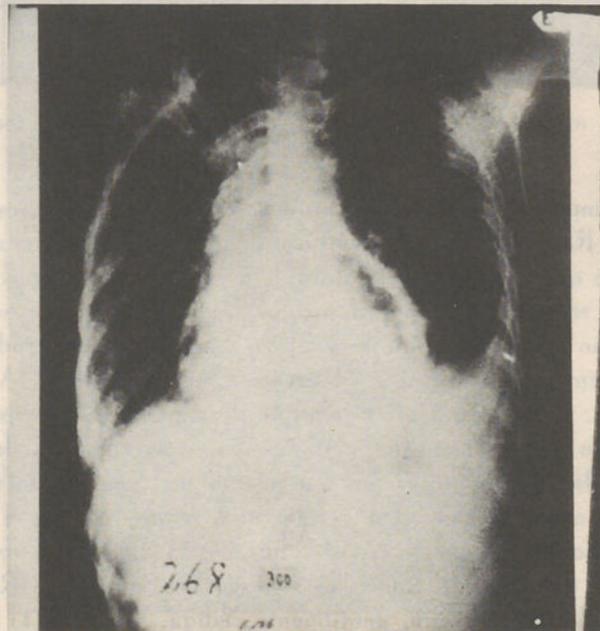


Fig. 8 — O mesmo caso da figura 7 depois de evacuado o derrame, por punção. Note-se o pneumo-pericárdio e a sombra da base esquerda de derrame pleural (do arquivo do Dr. Idálio de Oliveira)

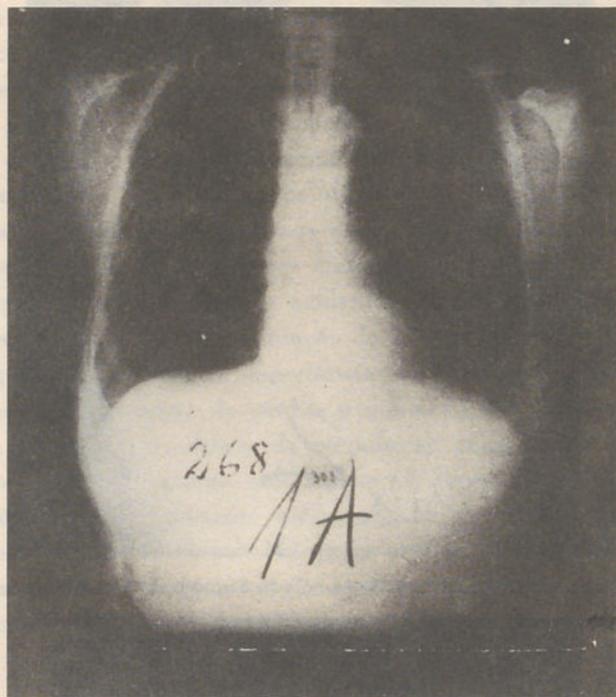


Fig. 9—O mesmo caso das figs. 7 e 8. Sombra cárdio-aórtica normal (do arquivo do Dr. Idálio de Oliveira)

A comprovação da lesão cardíaca exige em numerosos casos o recurso à Radiologia e ao Electrocardiograma. O exame radiológico do coração que convém repetir durante a evolução da doença, é essencial para reconhecer o seu aumento de volume, índice seguro da complicação cardíaca. Para este efeito basta o exame radiocóscopo sendo porém indispensável a observação nas posições P. A.; O. A. D. e O. A. E. sem esquecer a ingestão de papa baritada espessa para visualização do esófago que permite avaliar o aumento do volume das aurículas. Já foi dito que o aumento da área cardíaca é sinal seguro da existência de cardite reumática o que explica o valor do exame radiológico para o seu diagnóstico. A figura 10 reproduz a radiografia de um caso típico do arquivo de Serviço de Radiologia do Dr. Idálio de Oliveira, gentilmente cedida. A figura 11 é de um caso de pericardite semelhante dilatação cardíaca, do mesmo arquivo.

A existência de pericardite com derrame é facilmente reconhecível ao exame radiológico pelo alargamento triangular da sombra cardíaca

com apagamento do seio cardiofrénico e ausência de contracções visíveis da ponta do coração que, se ainda é palpável, fica para dentro do limite da área cardíaca.

As alterações electrocardiográficas na cardite reumática consistem no alargamento do intervalo PR: superior a 0,20 segundos no adulto e a 0,18 segundos na criança, o que às vezes só se reconhece em traçados sucessivos e também no alargamento do intervalo QT acima de 0,43 segundos. A figura 12 mostra um traçado electrocardiográfico típico de cardite (caso n.º 3337) do arquivo do Serviço 1, Sala 2, do Hospital dos Capuchos.

No caso de derrame pericárdico o electrocardiograma apresenta ainda baixa voltagem em todas as derivações.

O ataque cardíaco pode limitar-se aos sintomas descritos e às alterações reconhecidas pelo exame clínico, radiológico e electrocardiográfico sem dar lugar a outras manifestações. Extinto o processo



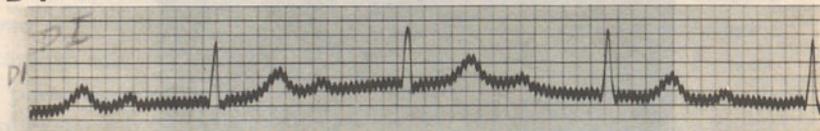
Fig. 10 — Coração dilatado em todos os diâmetros; congestão pulmonar (insuficiência cardíaca congestiva). (Do arquivo do Dr. Idílio de Oliveira)



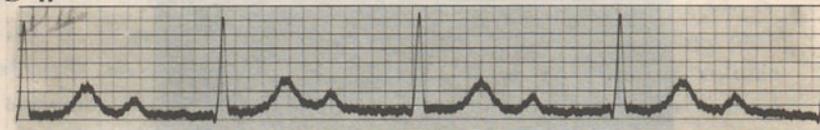
Fig. 11 — Pericardite com derrame semelhante dilatação cardíaca. Note-se a ausência de congestões pulmonar. A punção confirmou o diagnóstico

reumático agudo apenas persistirão os sinais de lesão valvular constituída que em regra se acentuam com o decorrer dos anos; a complicação cardíaca da Febre Reumática adquire individualidade própria iniciando a sua evolução para o termo final de insuficiência cardíaca.

D I



D II



D III

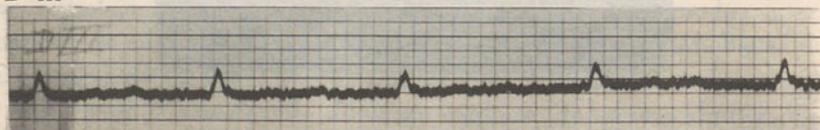


Fig. 12 — Caso n.º 3337 do Serviço 1, Sala 2 do Hospital dos Capuchos. F. J. A., 21 anos. Cardite reumática. E.c.g. com intervalo P R alargado (0,34)

Outras vezes, embora mais raramente, a insuficiência cardíaca desencadeia-se em plena fase de actividade da Doença Reumática o que confere ao quadro clínico a maior gravidade. Então tudo se agrava queixando-se o doente de dispneia e ortopneia, tosse e asma cardíaca, oligúria e edemas mais ou menos marcados e extensos. A observação comprova-se o aumento da frequência do pulso, por vezes arritmia extrasistólica e mesmo fibrilação auricular, edemas dos membros inferiores, ascite e hepatomegália. A sombra cardíaca está muito alargada, podendo falar-se de dilatação; pode reconhecer-se ainda aumento da tensão venosa acima de 10 cm. de água, diminuição do débito cardíaco por minuto (normal 4-5 litros) e do volume sistólico (normal 50-60 cc.) para valores 40 e 50 % menores e finalmente aumento do tempo de circulação braço-língua (*decoline*: normal 10 a 16 segundos) e braço-pulmão (*éter*: normal 4 a 8 segundos) para valores muito superiores podendo o tempo braço-língua atingir 30 e mesmo 40 segundos e o tempo braço-pulmão 16 e 20 segundos e mais. Escusado será dizer que estes valores só são verdadeiramente significativos quando persistem elevados em casos de moderada insuficiência cardíaca pouco perceptível ao exame clínico. Quando o grau de desfalecimento do coração é muito intenso aquelas determinações são desnecessárias. Nos casos graves o doente morre em insuficiência cardíaca congestiva irreversível.

Muito importante é a apreciação do risco da complicação cardíaca que tem sido estudado por vários AA. Num recente trabalho apresentado ao III Congresso de Cardiologia de Bruxelas, Massell apresenta o resultado da observação de 206 doentes durante o período de 1941-1951, considerados sob esse ponto de vista. Verificou que a cardite sobreveio em 103 ou seja em 50 % dos casos. A data do aparecimento da complicação foi a primeira semana em 78, ou 76 % e a segunda semana em mais 7 ou 6,8 %. O risco da lesão cardíaca complicando a Febre Reumática, segundo o estudo de Massell é de 50 % no começo da doença, reduzindo-se a 20 % passada a primeira semana. Estas conclusões, hoje geralmente aceites, têm aplicação prática na conduta terapêutica como será dito no respectivo capítulo.

#### b) Localizações serosas

Além da pericardite pode surgir na Febre Reumática pleurisia com derrame uni ou bilateral manifestando-se por pontada e tosse seca e por dispneia mais ou menos intensa. Se o derrame é grande

o doente escolhe a posição na cama para evitar a compressão do mediastino, geralmente em decúbito para o lado doente. O derrame é seroso, pobre em fibrina e a reacção de Rivalta é negativa. Cura com reabsorção total, sem deixar aderências ou processo de pleurite crónica.

Em casos raros pode surgir também pequeno derrame ascítico com as mesmas características do derrame pleural. Não é extremamente rara a inflamação simultânea de várias serosas constituindo o quadro de poliserosite reumática que costuma curar com facilidade; não constitui sequer complicação especialmente grave.

### c) Pulmão

Tem sido descrita uma pneumonia no decurso da Febre Reumática, diferente da pneumonia lobar pneumocócica e mais semelhante à pneumonia atípica. O seu diagnóstico clínico é difícil sendo justificado o recurso ao exame radiográfico quando houver suspeita de lesão pulmonar. Embora possa arrastar-se durante algum tempo não constitui complicação grave. A história clínica seguinte (caso n.º 3825) ilustra um caso de pneumonia reumatismal<sup>1</sup>.

Caso n.º 3825 — Serviço 1 — Sala 2 — Hospital de Santo António dos Capuchos. M. L. S. L., sexo fem., 13 anos, natural de Beja. Entrada em 10-8-1956; alta em 28-9-1956.

Internada de urgência pelo Banco do Hospital de S. José por febre, dores no corpo, cansaço fácil, dispneia e palpitações.

D. A. — Doente há 8 dias com febre, cefaleias, dores no corpo, tudo acompanhado de cansaço fácil, dispneia e palpitações. Há 2 dias tosse e expectoração.

Já tinha tido ataque de Febre Reumática aos 7 anos tendo ficado a partir daí com canseira e palpitações. Há 5 meses teve uma crise cardíaca de dispneia, palpitações e dor precordial e há um mês novo surto reumático atingindo-lhe as articulações dos dedos das mãos. Geralmente os padecimentos cediam bem ao tratamento pelos salicilatos.

---

<sup>1</sup> Apresentada numa lição proferida pelo autor «Pneumopatias Agudas», no Sanatório D. Carlos I, em 27.3.1963 e em publicação no *Jornal do Médico*.

À observação nota-se na região precordial pulsação abrangendo os 4.º, 5.º e 6.º e.i.c.e. palpando-se o choque da ponta no 6.º e. quase na linha axilar e um frémito sistólico. À auscultação ouve-se um rodado presistólico na ponta e na região meso-cardíaca e um sopro sistólico irradiando para a axila. Desdobraimento do 2.º tom pulmonar.

À observação pulmonar não se ouvem sinais adventícios.

Tumefacção dolorosa com rubor das articulações metacarpo-falângicas do 2.º dedo de ambas as mãos.

A doente é medicada imediatamente com clister de salicilato de sódio gota a gota de 250 c.c. 2 vezes ao dia.

Os exames complementares revelaram velocidade de sedimentação de 13 mm. (em 13-8) e leucocitose de 30.100 com 78 % de neutrófilos. O exame radiológico do torax (figura 13) revelou aumento da sombra esquerda do coração com grande proeminência do arco pulmonar e abaulamento do arco ventricular esquerdo. À direita o arco auricular é proeminente com sinal de *duplo arco* nítido. O campo pulmonar direito mostra uma imagem de condensação para-hilar, heterogénea, com sombras de densificação que se prolongam em traços para a periferia, continuadas por uma linha de cisurite.

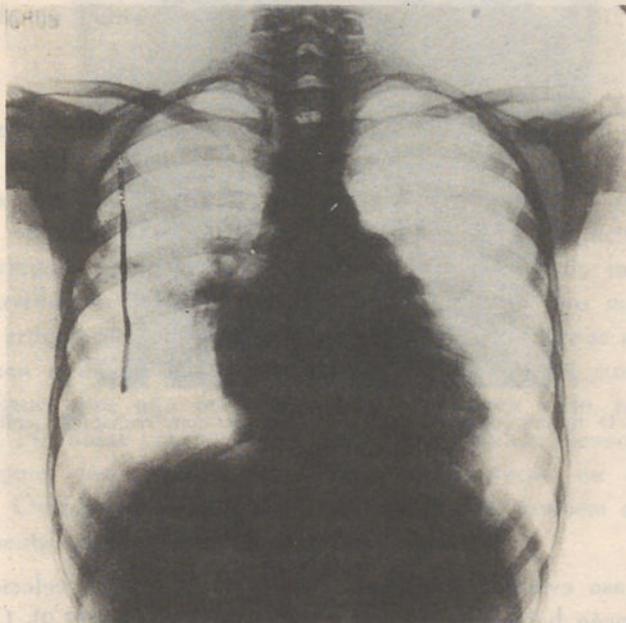


Fig. 13 — Caso n.º 3825 do Serviço 1, Sala 2 do Hospital dos Capuchos. Pneumopatia para hilar direita (pneumonie reumatismal)

Admitiu-se que este processo pulmonar correspondesse a primo-infecção tuberculosa ou a pneumonite reumática; a reacção de Mantoux é negativa e a radiografia feita em 25-8 (figura 14) mostra sombra pulmonar praticamente reabsorvida enquanto se mantem o tratamento estabelecido. O diagnóstico fixou-se, portanto, em pneumonia reumática.

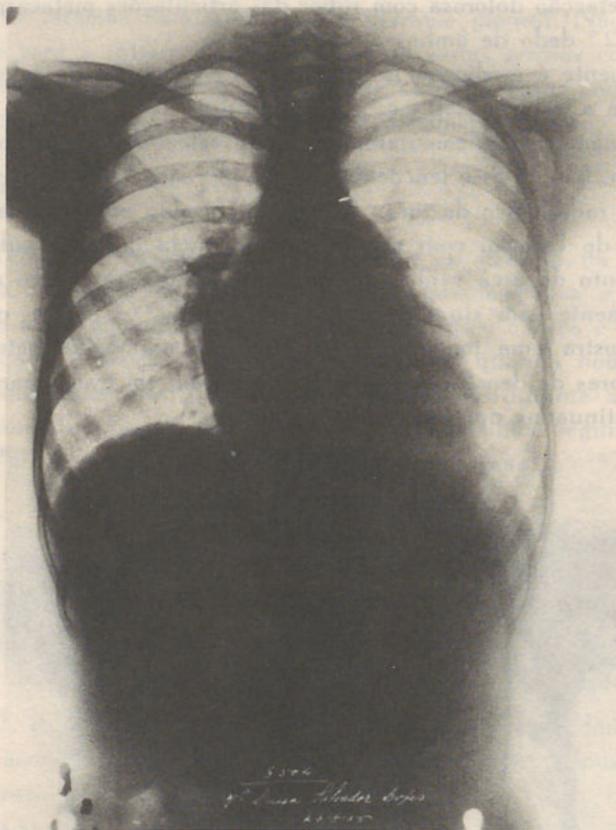


Fig. 14 — O mesmo caso da figura 13, curado com reabsorção completa do infiltrado

O caso evoluiu muito bem com o tratamento: a velocidade de sedimentação baixou de 45 mm. (3-9), para 15 mm. (12-9). O exame O. R. L. revelou amigdalite crónica criptica pelo que a doente foi submetida a amigdalectomia em 14-9. A velocidade de sedimentação

antes: 15 mm., e depois (21-9): 35 mm. A pesquisa da *proteína C reactiva* foi positiva (6-9) e o título de *antistreptolisina O*, de 625 unidades (5-9) e 333 (10-9). A doente teve alta, bastante melhorada, clinicamente sem actividade reumática, em 28-9, continuando em observação em regime de consulta externa.

Teve novo surto reumático no ano seguinte pelo que esteve internada no mesmo serviço desde 22-6 a 7-7 com localização reumática na articulação metatarso-falângica do dedo grande do pé direito e velocidade de sedimentação de 25 mm. Não se comprovou a existência de tuberculose.

#### d) Rim

Durante o ataque reumático é habitual a oligúria e frequente a albuminúria. Por vezes a lesão renal torna-se evidente pelo aparecimento de cilindrúria e hematuria correspondendo a um processo de glomérulo-nefrite aguda que quase sempre cura com a doença reumática mas que pode, noutros casos, persistir passando à cronicidade. É curioso ser a complicação renal relativamente rara, muito mais que em relação com a escarlatina, apesar do papel do *streptococcus* reconhecido na Febre Reumática.

#### e) Pele

A propósito da anatomia patológica já foram descritos o eritema exudativo multiforme e o exantema marginatum.

Outra manifestação cutânea da febre reumática é a púrpura reumática ou peliose reumática de Schönlein-Henoch caracterizada por hemorragias variando desde petéquias a manchas do tamanho de uma ervilha ou maiores, localizando-se geralmente nos membros junto das articulações atacadas podendo também encontrar-se na pele do abdómen e do tórax. As manifestações hemorrágicas curam ao fim de alguns dias não sendo raro que surja novo surto, também passageiro. Na nossa casuística a púrpura de Schönlein-Henoch apareceu nalguns casos quase como única manifestação da doença reumática. Outras hemorragias, das mucosas, podem também ocorrer, principalmente epistaxis muito frequentes no passado.

#### f) Olhos

Não são excepcionais as perturbações oculares na Febre Reumática em particular as irites que têm grande tendência à recorrência

na mesma estação do ano independentemente de outras manifestações reumáticas. A nevrite óptica com atrofia do nervo tem também sido descrita e muito raramente a embolia da artéria central da retina com cegueira.

#### g) *Sistema nervoso*

O estado de excitação e insónia e os delírios são frequentes em doentes de Febre Reumática como consequência da febre e das dores, talvez mais acentuados nos psicasténicos ou predispostos e certamente também nos alcoólicos. Já se aludiu a estas manifestações na descrição do quadro clínico em geral.

Como complicações do sistema nervoso devem citar-se antes meningites ou meningomielites, felizmente raras, ou fenómenos de meningismo com reacção linfocitária do *líquor* que curam sem deixar sequelas. As nevrites e polinevrites ou simples nevralgias são muito frequentes traduzindo-se por fenómenos dolorosos, como a nevralgia do trigémio e a ciática ou por fenómenos paralíticos, como a paralisia do óculo-motor. Em geral estes processos curam com *restitutio ad integrum*.

#### h) *Outros órgãos:*

##### 1) *Músculos*

É natural a comparticipação dos músculos no processo reumático; às vezes a miosite reumática adquire importância predominante no quadro clínico sendo os feixes musculares extremamente dolorosos à exploração e aos movimentos e dando lugar, depois da cura da doença, a atrofias dos músculos mais ou menos intensas com apreciável limitação de movimentos. São de certo modo frequentes a paralisia de deltóide e a do quadricípede crural com as limitações funcionais correspondentes.

##### 2) *Tiroideia*

Quanto à tiroideia tem sido assinalada a possibilidade de ser afectada no decurso da Febre Reumática, manifestando-se a tiroidite por fenómenos inflamatórios locais e, em certos casos, por sinais de hipertiroidismo. De resto, na etiologia remota da doença de Basedow

é costume incluir a doença reumática e na literatura têm sido referidos casos em que a doença surgiu logo a seguir ao Reumatismo.

### 3 — Quadros clínicos especiais

Propositadamente ficou para o fim a referência a algumas formas da doença a que é costume reconhecer certa individualidade clínica e que são a forma hiperpirética, o reumatismo cerebral e a púrpura fulminante.

#### a) Reumatismo hiperpirético

Esta forma de Reumatismo, sempre fatal, caracteriza-se por temperaturas de 40° e 41° iniciais, com muito grave compromisso do estado geral, algumas manifestações cerebrais de excitação e delírio e por fim colapso circulatório irreversível, conduzindo rapidamente à morte.

O seu diagnóstico é por vezes difícil porque as manifestações articulares podem ser muito discretas até quase passar despercebidas, fazendo-se toda a evolução da doença em poucos dias com febre alta e sintomas cerebrais. É necessário ter presente a possibilidade da Febre Reumática perante um quadro semelhante de Febre cerebral procurando esclarecê-lo pela anamnese (possibilidade de angina prévia), exames laboratoriais e electrocardiograma.

Segundo os AA. o Reumatismo hiperpirético tornou-se muito raro depois do advento da *terapêutica salicilica e corticóide*.

#### b) Reumatismo cerebral

O Reumatismo cerebral constitui outra complicação rara da Febre Reumática; os sintomas da afecção cerebral são cefaleias, alucinações e delírios que se acentuam rapidamente afastando para um plano secundário as queixas dolorosas articulares que, contudo, nos dias anteriores molestavam fortemente o doente. Com o agravamento do quadro clínico sobrevêm convulsões e, nos casos desfavoráveis, delírio e coma. Por vezes as manifestações nervosas incluem sinais meníngeos que são passageiros não tendo qualquer responsabilidade na evolução ulterior da doença. Há uma forma de Reumatismo cerebral fulminante que é precedida por intensa excitação psico-motora até a perda de conhecimento e o coma terminal.

### c) *Púrpura fulminante*

Este quadro clínico é caracterizado pela grande intensidade das hemorragias que a nada cedem, levando à morte em pouco tempo. São hemorragias da pele, petéquias ou grandes sufusões e também epistáxis, gingivorragias e às vezes melenas, hematúrias, etc. A sintomatologia articular pode ser nestas formas da doença, muito escassa. Algumas vezes o derrame articular torna-se também hemático com acentuação da tumefacção articular e das dores.

Alguns AA. admitem para explicar o aparecimento das hemorragias e a sua gravidade, um poder excepcionalmente agressivo de qualquer toxina elaborada pelo *Streptococcus-β* hemolítico ou características especiais de receptividade (alérgica?) do doente. Como quer que seja, estas três formas de Febre Reumática são extremamente graves conduzindo muitas vezes à morte em poucos dias. Felizmente vão sendo cada vez mais raras sem que para isso se encontre uma explicação satisfatória.

### **Quadro clínico na criança**

A doença na criança pode começar por febre alta a 38° ou 39° e dores articulares e tumefacção mais ou menos pronunciada nas grandes articulações com o carácter saltitante que é habitual no adulto. Contudo o mais frequente é o começo insidioso com dores numa perna ou num braço, dores fugazes sem repercussão articular e acompanhando-se por vezes de febre pouco elevada, tudo demasiado leve para chamar a atenção. Assim, a criança pode manter este estado durante vários dias com alternativas de melhora e agravamento sem recolher à cama. As discretas dores e as temperaturas sub-febris não bastam, em muitos casos, para alarmar os pais; é possível de resto que o próprio médico, quando chamado, interprete as perturbações referidas como dores de crescimento ou qualquer processo infeccioso banal. Quando, a seguir sobrevem um brusco agravamento, frequentemente traduzido pela complicação cardíaca, verdadeira pancardite, sempre de prognóstico grave e que se manifesta na criança em proporção muito mais elevada que no adulto, é que se identifica a doença. Wiesener chama a atenção para o perigo de se protelar o reconhecimento da doença na ausência de manifestações articulares visto isso comprometer o diagnóstico precoce da complicação cardíaca que, segundo a sua experiência, ocorre em 60 a 80 % dos casos na

criança. Não é raro que a doença reumática se limite à afecção cardíaca sem qualquer comparticipação articular o que é indispensável ter em atenção para o diagnóstico. Mesmo quando a doença se acompanha de fenómenos articulares estes só excepcionalmente se apresentam com a exuberância habitual do adulto, nunca sendo muito pronunciados a tumefacção e o rubor, embora as dores possam ser intensas. Mais do que no adulto são atingidas as articulações vertebrais e as pequenas articulações dos dedos quer associadas com a lesão das grandes articulações quer como manifestação isolada.

As lesões cutâneas descritas a propósito da doença do adulto, são muito mais frequentes na criança. Assim, os nódulos sub-cutâneos e os tipos de eritema, especialmente o *eritema anular*, embora raro, têm a maior importância para o diagnóstico.

Manifestação muito frequente da Febre Reumática é a coreia que será descrita noutra parte, e que se apresenta, quase exclusivamente, na criança umas vezes como única forma da doença outras no seguimento da afecção articular ou até alternando com esta.

A doença na criança difere, portanto, da doença no adulto, pelo seu começo insidioso a que se segue um curso sub-agudo ou mesmo crónico. Também é frequente naquela ser precedida de pródromos, como mal-estar, anorexia, epistaxis, palidez, arriando-se por vezes com manifestações sub-clínicas: perda de peso, paragem do crescimento, temperaturas sub-febris e suores. A coreia é quase exclusiva da criança e a complicação cardíaca é também muito mais frequente nesta que no adulto. Finalmente, o prognóstico da doença é muito mais grave na criança que no adulto.

### **Formas atípicas**

Está muito difundida a opinião de que o quadro clínico clássico da Febre Reumática vai sendo hoje cada vez menos frequente. Per Hanssen afirma que é raro o caso que se adapta bem às descrições dos antigos tratados e que o carácter da doença mudou nitidamente, opinião que é compartilhada por muitos outros AA. Estes factos devem ser tidos em conta na apreciação de certos casos clínicos em que as manifestações ou a evolução não se enquadram nos quadros clássicos.

Assim, pode a Febre Reumática decorrer sem fenómenos articulares limitando-se à doença febril e ao ataque cardíaco. Nestes casos o diagnóstico pode ser muito difícil devendo firmar-se nos ante-

cedentes de infecção da garganta, no tipo da febre com sudação intensa e no exame do coração incluindo a radiografia e o electrocardiograma e nos exames laboratoriais. Às vezes a primeira e mesmo a única manifestação clínica da doença é uma pericardite de etiologia a princípio não esclarecida que só os dados de laboratório permitem filiar na Febre Reumática. A poliserosite reumática, embora rara, pode também manifestar-se desacompanhada de qualquer sintomatologia articular, tornando do mesmo modo dependente do laboratório o seu diagnóstico etiológico.

Com relativa frequência a doença ataca apenas uma articulação o que pode induzir em erro, visto o reumatismo monoarticular ser quase sempre de etiologia infecciosa, frequentemente gonocócica. Em tais casos pode a própria evolução da doença ser atípica, restando uma afecção articular crónica tipo artrite, com limitação da capacidade funcional da mesma, e dor.

Ao contrário da evolução habitual para a cura, a Febre Reumática pode tornar-se crónica persistindo as manifestações articulares e temperaturas sub-febris durante meses e anos. Em tais casos acrescentam-se ao quadro clínico atrofia muscular devida à inacção sendo as estruturas ósseas justas articulares sede de processos de descalcificação e de atrofia óssea. A doença mantém como característica um certo carácter saltitante das manifestações articulares, com ligeira tumefacção e rubor manifestações que são muito sensíveis às mudanças de temperatura e humidade. Para distinguir esta forma crónica a que os AA. ingleses chamam Febre Reumática crónica e os alemães artrites crónicas secundárias, doutros Reumatismos crónicos, a participação cardíaca no processo é decisiva.

No que diz respeito às complicações viscerais da Febre Reumática, também algumas podem ter uma evolução atípica. É o que muitas vezes se verifica na pericardite reumática que pode evoluir para a sínfise pericárdica com consequente cirrose hepática pericárdica ou síndrome de Pick no qual são frequentes as calcificações dos folhetos do pericárdio muito facilmente reconhecíveis pela radiografia.

#### ***Evolução da doença e prognóstico***

Em geral a doença evolui por surtos articulares sendo sucessivamente atingidas novas articulações, à medida que os sinais inflamatórios vão desaparecendo nas primeiramente afectadas. É frequente que

estas voltem a ser a sede da localização reumática na evolução ulterior do processo. Nalguns casos parece mesmo haver uma espécie de predisposição de certas articulações, repetidas vezes tocadas durante toda a marcha da doença que tem quase sempre as mesmas características no mesmo doente, como afirma Roth.

Cada novo ataque articular é acompanhado de elevação febril que assinala também o aparecimento das complicações.

A duração da doença é variável com a sua gravidade podendo curar em 2 semanas ou durar vários meses apesar do emprego dos salicilatos. Na actualidade, como será dito no capítulo respectivo, parece ser mais susceptível de encurtamento mercê das modernas terapêuticas.

Há contudo casos desfavoráveis em que se agravam progressivamente as manifestações gerais da doença, com acentuação dos sinais tóxicos e o aparecimento de complicações cárdio-vasculares, cerebrais ou hemorrágicas que conduzem à morte. A letalidade da Febre Reumática oscilava entre 1 e 5% antes de introduzidos na terapêutica os corticóides que, como será dito adiante, têm um efeito muito favorável na evolução da doença para a cura. Por esta razão ou por outras, como o largo uso da penicilina e sua acção sobre os *streptococcus*, a Febre Reumática é hoje muito menos grave do que na passado como afirmam Begg e colaboradores. Também Bland põe em relevo a gravidade da doença há 30 ou 40 anos com grande frequência de complicações — pericardites, pleuresias, pneumonites, nódulos, insuficiência cardíaca, epistaxis quase habituais — em contraste com o que se verifica na actualidade e com diminuição da letalidade de 24% em 1921-1922 (em 100 casos) para 3% em 1950-1951 (*idem*). Esta modificação no curso clínico e gravidade da Febre Reumática são de bom augúrio para o futuro como se diz em Editorial do JAMA de Dezembro do ano findo.

Duma maneira ou doutra quando a doença cura, quer tenha sido curto e leve quer longo e grave o primeiro ataque da Febre Reumática; mas é característico da evolução da doença o aparecimento de recorrências passados meses ou anos. Nos ataques ulteriores esta pode apresentar-se com um quadro clínico exuberante ou, pelo contrário, atípico, limitando-se as localizações articulares a fenómenos dolorosos passageiros com poucos sinais inflamatórios e evoluicionando a doença com temperaturas pouco elevadas e pequena repercussão sobre o estado geral. Seja porém qual for a intensidade da recorrência reumática, é sempre potencialmente grave pela localização

cardíaca no caso de ter já o primeiro ataque lesado o coração. Parece poder afirmar-se que quando o primeiro surto poupou este órgão, as recorrências só muito raramente o atacam; ao contrário, doente já portador de lesão valvular apresenta em regra recrudescência da afecção cardíaca nas recorrências da doença que podem chegar a 8 e mais.

Da nossa casuística constam vários doentes internados no nosso Serviço pelo 4.º e 5.º ataque reumático. Embora não seja o mais habitual, pode no decorrer dum destes ataques surgir a insuficiência cardíaca congestiva com terminação fatal.

## CAPÍTULO VII

### **Diagnóstico diferencial**

O diagnóstico diferencial da Febre Reumática quando o seu quadro está plenamente desenvolvido, não tem em geral dificuldade, sendo bastante típica a tumefacção articular múltipla, de carácter saltitante, a febre elevada, o aumento da velocidade de sedimentação e a existência de cardite quer apreciável clinicamente quer reconhecida através do e.c.g. Jones estabeleceu um esquema diagnóstico, principalmente com o objectivo de apreciar efeitos da terapêutica e recrudescências da doença. Divide as manifestações clínicas e laboratoriais em maiores (*major*) e menores (*minor*); as primeiras são: 1) cardite; 2) poliartrite; 3) coreia; 4) nódulos sub-cutâneos e 5) *eritema marginatum* (ou anular); as segundas incluem: 1) febre; 2) velocidade de sedimentação aumentada; 3) evidência de prévia infecção estreptocócica; 4) aumento do intervalo P R do e.c.g. e 5) história de Febre Reumática ou prova de prévia doença reumatismal do coração. O diagnóstico de Febre Reumática será permitido no caso de duas manifestações maiores ou de um maior e duas menores. O esquema de Jones é muito citado e merece ser considerado, a nosso ver, principalmente para a presunção da recrudescência da doença após o tratamento.

O critério de Jones serviu de base ao estudo e conclusões de Fischel, Frank e Bellows incidindo sobre o grupo de crianças tratadas pelo *Joint Committee* já citado donde concluíram ser insuficiente o período de 6 semanas de tratamento a que as mesmas tinham sido sujeitas.

Nos casos atípicos é necessário excluir cuidadosamente outras situações clínicas com sintomatologia articular mais ou menos predominante ou ter em conta a possibilidade de Febre Reumática mesmo na ausência de manifestações articulares.

Em presença dum quadro febril com sintomatologia articular convém não esquecer que, em muitas doenças infecciosas agudas não é rara esta localização, como na escarlatina, febre tifóide, disenteria, meningite meningocócica, etc. Nestes casos o diagnóstico acaba facilmente por se impor pelo exame cuidadoso do doente e o reconhecimento dos sintomas e sinais próprios destas doenças.

A doença articular é predominante noutras formas de *Reumatismo* agudo ou sub-agudo, de tipo infeccioso como a artrite gonocócica, a artrite disentérica e outras, não devendo esquecer-se ainda as manifestações articulares das Bruceloses. O diagnóstico correcto terá que assentar na observação cuidadosa do doente, tendo particular importância a anamnese e a localização habitualmente monoarticular do Reumatismo gonocócico, com grande reacção inflamatória periarticular, a existência de diarreias e o exame das fezes e reacções serológicas na disenteria bacilar e a curva febril, estado séptico mais ou menos intenso, localização mais frequente na coluna vertebral e as reacções serológicas na Febre de Malta. Nestas duas últimas doenças não é rara a confusão com a Febre Reumática quando o quadro se manifesta com sintomatologia articular exuberante. É, por vezes, apenas por falta de resposta terapêutica aos salicilatos que o clínico é forçado a pesquisas diagnósticas complementares e por fim esclarece a etiologia do caso.

Também certas formas de Reumatismo crónico, de etiologia infecciosa indeterminada, chamados Reumatismos infecciosos ou reumatóides pela escola alemã, podem confundir-se inicialmente com a Febre Reumática. Em geral nestes casos a evolução, a ausência de lesão cardíaca e a resistência aos salicilatos, facilitam o diagnóstico.

A sepsis também pode acompanhar-se de localizações articulares, nestes casos quase sempre do tipo da piartrose especialmente na septicémia estafilacócica para cujo diagnóstico tem importância a anamnese cuidadosa (história de furúnculos ou piodermites) e o exame clínico com a eventual punção articular e análise do exudado purulento. As septicémias estreptocócicas podem dar localizações articulares mas são nestas mais raros os derrames purulentos.

A artrite reumatóide pode de início ser confundida com a Febre Reumática principalmente quando reveste a forma de Reumatismo de Still, doença reumatóide quase exclusiva das crianças e que se caracteriza por manifestações gerais infecciosas com esplenomegália e adenopatias, acompanhando-se de localizações articulares múltiplas, anemia e febre persistente embora possa ser interrompida por períodos de apirexia. São nesta afecção muito mais vezes atingidas as pequenas articulações das mãos e a coluna vertebral que na Febre Reumática. De resto, a ineficácia dos salicilatos, a evolução da doença e as suas manifestações gerais bastam em regra, para esclarecer o diagnóstico. A artrite reumatóide do adulto deve também considerar-se, visto poder ser confundida com a Febre Reumática nos períodos iniciais.

Vale a pena recordar que há ainda quem pretenda defender certa afinidade entre a artrite reumatóide e a Febre Reumática, como Bayer e colaboradores e Rosenberg que mostraram ser a doença cardíaca reumatismal em doentes falecidos com artrite reumatóide muito mais frequente que na população geral. Um estudo clínico complementar de Rosenberg incidindo sobre 114 casos de artrite reumatóide e 33 de espondilite em comparação com 100 casos não reumáticos, não revelou maior número de lesões cardíacas naqueles o que levou a concluir serem os achados de autópsia correspondentes a lesões sub-clínicas.

A doença do soro pode manifestar-se com um quadro clínico muito semelhante à Febre Reumática. É mais frequente naquella o aparecimento de erupções cutâneas, tipo urticária, não tendo em geral as localizações articulares o carácter saltitante da afecção reumática. Além disso, a informação referente à injeção de soro heterólogo 10 a 14 dias antes da eclosão da doença, bastará para o diagnóstico.

Outras situações podem ainda, em casos excepcionais, apresentar dificuldades diagnósticas, como a gota, a artropatia hemofílica, a púrpura anafilactóide. Na gota a afecção articular é muito fixa, sendo de regra a localização no dedo grande do pé, na articulação metatarso-falângica, acompanhada de grande reacção inflamatória peri-articular e de dor lancinante. A artropatia da hemofília reconhece-se facilmente pelo traumatismo desencadeante, pela comprovação de derrame hemático e pela verificação da discrasia sanguínea. A púrpura anafilactóide pode ser uma manifestação da Febre Reumática; a evolução ulterior do processo e a resposta à medicação salicilada ajudarão no diagnóstico.

O diagnóstico dos quadros clínicos especiais de Reumatismo hiperpirético. Reumatismo nervoso e purpura fulminante, sempre difícil, assentará nos dados referidos a propósito da sua descrição no capítulo da sintomatologia.

## CAPÍTULO VIII

### **Diagnóstico laboratorial**

A contribuição do laboratório em relação à Febre Reumática visa não só o esclarecimento do diagnóstico em casos duvidosos mas também — e não é o menos importante — a apreciação da evolução da doença e o critério da cura. Realmente, na maior parte dos casos o diagnóstico clínico não é difícil no primeiro ataque de Febre Reumática que se manifesta em geral com características fáceis de reconhecer; quanto às recorrências atípicas, os dados anamnésticos e a lesão cardíaca residual permitem também o diagnóstico. Por isso é ainda mais importante dispor de provas de laboratório que informem quanto à actividade reumática quando a doença parece clinicamente extinta.

#### 1 — *Velocidade de sedimentação*

A prova de laboratório de uso mais corrente, já de longa data, é a velocidade de sedimentação.

A velocidade de sedimentação está acelerada, sem excepção, na doença que nos ocupa. Pode afirmar-se que valores normais desta prova excluem o diagnóstico de Febre Reumática. Há, porém, que fazer duas reservas a esta afirmação — no caso de insuficiência cardíaca congestiva em plena evolução da doença reumática, segundo referem Payne e Schlesinger e Wood (citados por Bywaters) e quando no sôro se atingem níveis altos de ácido salicílico (30 a 40 mgrs %), conforme verificou Homberger (*idem*), a velocidade de sedimentação pode tornar-se normal voltando a elevar-se quando se obtém a compensação cardíaca ou baixa o nível da salicilémia.

Logo no início da doença a velocidade de sedimentação pode atingir 80 e 100 mm. e mais, na 1.<sup>a</sup> hora (método de Westergreen), valor que se mantém durante a maior parte da evolução. Desaparecida a febre e as manifestações articulares, ainda esta prova dá valores

elevados sendo frequentes os de 20 e 30 mm. ou superiores, por vezes durante semanas depois da cura clínica. O critério geralmente adoptado quanto à interpretação destes resultados é admitir a persistência da actividade reumática com as correlativas implicações terapêuticas — necessidade de insistir no tratamento e de manter o doente em repouso.

A determinação da velocidade de sedimentação deve ser repetida durante a evolução da doença com pequenos intervalos. Pode obter-se assim uma espécie de curva correspondente à actividade da doença, com elevações mais ou menos marcadas correspondentes a cada novo surto articular ou ao toque cardíaco.

## 2 — *Proteína C reactiva*

Em 1930 Tillett e Francis obtiveram uma reacção de precipitação no sêro de doentes de pneumonia pneumocócica pela adjução ao mesmo da substância C do *pneumococcus* ou polissacárido C, antigénio somático do *pneumococcus* considerado como específico. A precipitação obtida foi atribuída a uma proteína que depois se verificou estar presente no sêro em outras doenças infecciosas e também na Febre Reumática. Os AA. chamaram a esta substância Proteína C reactiva e verificaram ser constante a sua presença na doença Reumática activa. Segundo Anderson e Mc Carty, a presença da Proteína C reactiva nos doentes de Febre Reumática é o índice mais sensível e mais rigoroso de actividade da doença.

Assim, a pesquisa da Proteína C reactiva é actualmente uma prova cujo uso se vai tornando corrente e que, ao contrário da velocidade de sedimentação, não é falseada sequer pela existência de insuficiência cardíaca congestiva. Ella Roberts faz certas reservas à importância desta prova afirmando que pode ser positiva noutras doenças e negativa na Febre Reumática activa. Também está provado que a Proteína C reactiva desaparece com o uso das drogas anti-reumáticas.

Nalguns dos nossos casos foi possível pesquisar a Proteína C reactiva para averiguar da actividade reumática, tendo os resultados sido de molde a merecer o nosso interesse. É de supor que esta prova venha a entrar na rotina de estudo dos doentes de Febre Reumática.

### 3 — Antistreptolisina O

Como já foi dito noutros capítulos, a antistreptolisina O é um anticorpo antienzima específico contra a estreptolisina O elaborada pelo *Streptococcus*  $\beta$ -hemolítico dos grupos A, C e G. A sua presença é índice seguro de ter o organismo alguma vez sofrido uma infecção estreptocócica. Ficou assente depois dos estudos de Todd e de numerosos outros trabalhos a que já se fez referência, que na Febre Reumática são habituais títulos elevados da antistreptolisina O o que foi considerado como importante argumento a favor da sua etiologia estreptocócica. Na Febre Reumática activa os títulos de antistreptolisina O no soro, superiores a 500 unidades, são já significativos na opinião de Mc Carty, podendo exceder 1000 unidades ou mesmo vários milhares segundo Todd. (Unidade de antistreptolisina O, conforme a definição de Swift e Hodge é o inverso da diluição do soro que ainda inibe a acção hemolítica duma quantidade padrão de estreptolisina O). Num trabalho muito bem elaborado e incidindo sobre 150 soros supostos normais de dadores de sangue e 153 de doentes, Torres Pereira e colaboradores estabeleceram o limite normal do título de antistreptolisina O para o nosso país, em 200 unidades; títulos mais altos podem corresponder a uma infecção actual pelo estreptococo hemolítico que em tal caso se poderá isolar da garganta dos doentes, e quando muito elevados, à Febre Reumática e também à escarlatina. O valor diagnóstico desta prova está hoje aceite, discutindo-se, ainda em que medida pode servir para a avaliação da maior ou menor actividade da doença.

Quinn e Liao usam três outras provas, duas também antienzimas: a da anti-hialuronidase, que Todd considera muito selectiva, da antistreptoquinase, e uma de aglutinação dos estreptococos. Segundo os AA. nos casos de Febre Reumática activa, todas estas provas revelam títulos elevados ao passo que na artrite reumatóide as provas antienzimas dão títulos baixos; apenas a prova de aglutinação dá valores altos; nas artrites não reumáticas em nenhuma das provas se verificam títulos altos.

Na nossa experiência foi pesquisado o título de antistreptolisina O em alguns doentes obtendo valores concordantes com o período de evolução da doença e com as outras provas empregadas.

#### 4 — *Mucoproteína*

O aumento do nível de mucoproteína no soro é considerado um bom sinal de actividade da doença, mantendo-se mais tempo que a proteína C reactiva e a velocidade de sedimentação e caindo rapidamente com a cura clínica. Harris, Friedman e Tang dão grande valor a esta prova que julgam menos influenciada pelo tratamento hormonal que a proteína C reactiva e mesmo a velocidade de sedimentação. A mucoproteína, substância muito rica em hidratos de carbono foi isolada por Winzler e colaboradores que a consideraram associada à destruição dos tecidos e à sua inflamação.

#### 5 — *Outras provas*

Não entraram ainda na rotina outras provas propostas para reconhecer a inflamação, como a reacção da difenilamina (DPA) e a reacção do ácido siálico a que Coburn, Bates e colaboradores vêm dedicando grande interesse nos últimos 8 anos, afirmando que permitem diagnósticos mais fáceis e fornecem melhores meios de reconhecer a actividade reumática.

#### 6 — *Alterações globulares*

É frequente a anemia hipocrómica na Febre Reumática, geralmente não muito acentuada mas com a particularidade de ceder com dificuldade ao tratamento antianémico enquanto se mantém a actividade reumática.

A fórmula leucocitária está alterada por discreta leucocitose com aumento dos neutrófilos que se mantêm com pequenas variações durante toda a evolução da doença. No caso de certas complicações as alterações podem tornar-se mais pronunciadas o que se reveste de grande importância para o diagnóstico das mesmas.

#### 7 — *Alterações das proteínas plasmáticas*

Börje Olhagen estudou durante 7 anos 27 casos de Febre Reumática pela electroforese tendo verificado uma baixa de albumina (42 %), aumento pronunciado da alfa globulina (12,2 %) e do fibrinogénio (8,8 %), sem alterações da beta globulina. Quanto à gama globulina está aumentada (20 a 28 %), principalmente nos casos complicados.

Há portanto uma diminuição do cociente albumina-globulina, como já tinham reconhecido Knapp e colaboradores.

De todas estas provas de laboratório a mais largamente usada é a velocidade de sedimentação cuja técnica é de resto tão fácil que pode ser executada num Serviço Hospitalar por um auxiliar adextrado para o efeito. Isto mesmo torna possível repetir as determinações consoante o necessário com o fim de apreciar a evolução da doença.

Das restantes provas merecem ser destacadas para a prática corrente a pesquisa da proteína C reactiva e a titulação da antistreptolisina O que em muitos centros de estudo entraram já na rotina.

## CAPÍTULO IX

### Tratamento

Ainda não há hoje unanimidade de critério na terapêutica da Febre Reumática, apesar da larguíssima experiência de várias drogas desde o salicilato de sódio, a aspirina e o piramido até às hormonas adrenocorticais, sem esquecer a penicilina, correntemente empregadas no tratamento da doença.

São muitas as dificuldades com que depara o investigador para avaliar o valor relativo dos diferentes medicamentos entre as quais avulta a diversidade da evolução da doença, a variabilidade das suas complicações e a própria circunstância de a mesma ser *self-limited* como dizem os AA. americanos. Por exemplo, Massell em 304 doentes estudados entre 1941 e 1951 no Hospital *House of the Good Samaritan*, de Boston, a maioria dos quais não receberam qualquer forma de tratamento salicílico ou hormonal, verificou que a doença curou espontâneamente em 80 % dos casos no prazo de 12 semanas e em 90 % dentro de 15 semanas. Não é menos importante o facto de não estar devidamente esclarecido o modo de acção dos medicamentos em uso, mantendo-se a controvérsia não só a este respeito mas também quanto ao seu valor e indicações relativas. Certas escolas recomendam determinada terapêutica — o piramido — como por exemplo os AA. alemães, desde Schottmüller, que os americanos formalmente desaconselham pelo receio da agranulocitose que pode provocar.

Nos últimos anos, porém, especialmente depois do isolamento do composto E de Kendall, valiosos trabalhos têm trazido nova luz à resolução do problema da terapêutica da Febre Reumática.

Os primeiros, já hoje clássicos, devem-se a Hench, Kendall, Slocumb e Polley que em 1948 empregaram o composto E em 21 casos de artrite reumatóide. A seguir os mesmos AA. com Barnes e Smith ensaiaram a cortisona no tratamento de 3 adolescentes com Febre Reumática obtendo o excelente resultado do rápido desaparecimento da febre, taquicardia, poliartrite e alterações do e. c. g. e até a normalização da velocidade de sedimentação. Finalmente em 1949, ainda Hench, Kendall, Slocumb e Polley obtiveram efeitos análogos com o ACTH, o que foi confirmado por Massell, Warren e Sturgis. De todos estes trabalhos, da revisão e actualização do valor da terapêutica salicilada e do papel da penicilina no saneamento das infecções estreptocócicas, tornou-se possível, na actualidade, apresentar alguns princípios fundamentais para orientação na prática clínica.

De tudo o que foi exposto nos anteriores capítulos facilmente se pode deduzir que o objectivo terapêutico nesta doença é duplo — por um lado encurtar a sua duração e por outro prevenir a complicação cardíaca. Para estes efeitos dispõe o clínico da possibilidade de administrar os medicamentos reputados como activos na Febre Reumática de maneira isolada ou associada quer simultaneamente quer um após outro.

Na exposição que vai seguir-se consideraremos em primeiro lugar as diferentes drogas, seu modo de acção e doses empregadas e seguidamente as modalidades do seu emprego conforme os dados conhecidos, procurando estabelecer as pautas aconselháveis na prática corrente.

### **I — Salicilato de sódio e derivados**

O ácido salicílico foi isolado pela primeira vez em 1838 pelo químico Piria (citado por Lorenzo Velasquez) a partir do glucósido salicilina que foi extraído do córtex do salgueiro branco (*Salix alba*, árvore da família das Salicáceas), por Leroux, farmacêutico francês em 1827-1830. O processo químico envolvido na síntese do ácido salicílico inclui a hidrólise do glucósido com transformação em álcool salicílico e depois a oxidação deste.

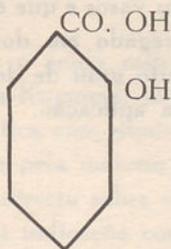
A acção antitérmica de extractos do córtex do salgueiro branco é conhecida de longa data e o seu emprego contra a Febre Reumática é também já bastante antigo. Discute-se a quem cabe a prioridade desta utilização: os ingleses atribuem a Mac Lagan (1874-1876), os alemães a Riess e Stricker (1876) e os franceses a German Sée

(1877). Embora fosse só em 1876 que Mac Lagan publicou os primeiros 8 casos tratados com êxito pelo salicilina, já desde 1874 que tinha iniciado o seu uso. A descoberta de Mac Lagan resultou numa curiosa série de raciocínios baseados na presunção de que, como para o paludismo, deveria haver numa planta um princípio activo capaz de debelar o reumatismo paliarticular e que essa planta deveria ser procurada num *habitat* propício também à vida do «miasma» de Reumatismo. Foi assim que se fixou no salgueiro branco que já se sabia conter no córtex um princípio amargo, salicilina, que Mac Lagan experimentou em si próprio na dose de 30 grains (cerca de 2 gramas). Segundo Mary Snead e Aikawa, os contemporâneos de Mac Lagan consideraram-no, logo a seguir a Lister, o pai da cirurgia asséptica e a Simpson, o introdutor da anestesia pelo clorofórmio no parto, como um dos maiores médicos da época. Quer lhe seja devida ou não a prioridade da descoberta, os seus trabalhos são muito interessantes.

Os alemães Stricker e Riess empregaram em 1876 o ácido salicílico no tratamento do Reumatismo poliarticular agudo, reconhecendo a sua poderosa acção sobre as articulações afectadas e sobre a febre.

A German Sée deve-se um estudo muito cuidado das indicações do ácido salicílico, seu modo de administração e posologia de doses elevadas (até 20 gramas quando toleradas) critério que pode dizer-se se generalizou e entrou no uso corrente.

Quimicamente o ácido salicílico é o ácido orto-hidroxibenzóico cuja fórmula é a seguinte:



É um corpo sólido, branco, apresentando-se em finas agulhas cristalinas ou em pó, pouco solúvel na água fria (a 1:500), mais na água quente e muito solúvel no álcool, éter, glicerina e clorofórmio. Tem reacção ácida e dá com os hidrocarbonetos: ésteres e com os halogénios: sais. Dos primeiros são muito importantes em terapêutica o éster metílico, salicilato de metilo ou essência de Wintergreen e

principalmente o éster acetílico, ácido acetilsalicílico ou aspirina. Dos sais o que mais interessa é o salicilato de sódio.

### 1 — Salicilato de sódio

Apresenta-se sob a forma de escamas brancas um pouco semelhantes ao ácido bórico, é muito solúvel em água (a 1:1) o que facilita o seu emprego terapêutico.

A acção farmacológica dos salicilatos é devida ao ácido salicílico e exerce-se sobre os seguintes órgãos e aparelhos:

#### a) Sistema nervoso central

Em doses adequadas o ácido salicílico excita inicialmente o S. N. C. e depois deprime-o; em doses fortes provoca convulsões, cefaleias, delírios, zumbidos e surdez. É manifesta a sua acção anti-térmica por depressão do centro termo-regulador e analgésica por acção directa sobre o hipotálamo.

#### b) Aparelho circulatório

O ácido salicílico provoca uma vasodilatação, que não se sabe se é de natureza central se periférica e, neste último caso, por acção directa sobre a musculatura dos vasos e que explica em parte a sudação que se verifica quando empregado em doses suficientes. Atribui-se também ao ácido salicílico certo grau de depressão cardíaca que tem sido observada durante a sua aplicação.

#### c) Aparelho digestivo

Quando administrado *per os*, o ácido salicílico ataca a mucosa gástrica por irritação dando lugar a náuseas e vômitos e a dores. No estômago o ácido salicílico liberta-se do salicilato de sódio pela acção do Cl H do suco gástrico sendo àquele ácido que se atribui a acção irritante. Para obviar a este inconveniente foi introduzida a administração do salicilato por via rectal por Bulrich na Argentina em 1936 e logo adoptada pelos espanhóis entre os quais Velásquez que recomenda esta técnica de administração como a que conserva a maior

actividade do salicilato preservando o tracto digestivo alto e o fígado. Administrado por via oral reconhece-se-lhe também um certo poder coleréctico com eliminação da droga pela bile.

É costume antigo desde a recomendação de Mackenzie em 1908, a associação de bicarbonato de sódio ao salicilato com o fim de evitar a irritação gástrica. Stollerman diz que é bastante usar pequenas porções de leite para esse efeito. O bicarbonato usava-se em geral em dose igual ou dupla do salicilato. Hoje considera-se inconveniente esta associação visto o bicarbonato baixar o limiar de excreção renal dos conjugados de ácido salicílico (segundo Smull e outros) ou reduzir a sua absorção (Stollerman), diminuindo assim o nível sanguíneo da salicilemia e consequentemente a sua eficácia terapêutica. Ao contrário, o ácido para-aminobenzóico, o benzoato de sódio, o ácido succínico e a vitamina B<sub>1</sub> retardam a eliminação renal do salicilato, mantendo portanto elevada mais tempo a salicilemia útil. No último Congresso de Cardiologia de Bruxelas, Roskam na revisão do tratamento da Febre Reumática conclui que *nunca* deve associar-se o bicarbonato ao salicilato de sódio. Entretanto, há ainda quem admita a vantagem desta associação com o fim de proteger o estômago e evitar a acidose, afirmando que se pode contrariar o inconveniente apontado pela administração simultânea do ácido para-aminobenzóico o qual por um mecanismo de competição tende a diminuir a eliminação renal do salicilato.

#### d) *Aparelho respiratório*

Em doses elevadas o ácido salicílico provoca dispneia às vezes do tipo de respiração de Kussmaul por acidose, que Less julgou comparável à acidose diabética com diminuição marcada da reserva alcalina, o que não é aceite pela maioria dos AA. os quais admitem, de preferência, uma acção directa sobre o centro respiratório. O bicarbonato de sódio teria aqui indicação como foi dito.

#### e) *Outras acções*

O ácido salicílico tem certo poder bacteriostático em concentrações superiores a 1:1000; em pequenas doses eleva o metabolismo aumentando o consumo de oxigénio e, em doses maiores, diminui-o reduzindo as acções enzimáticas. Ataca o rim provocando albuminúria e cilindrúria e pode causar hemorragias por trombopenia. Tem ainda

acção local queratolítica e antipruriginosa aproveitadas em Dermatologia.

O ácido salicílico actua em função da salicilemia como foi demonstrado por Coburn a quem se deve como que a redescoberta do salicilato de sódio, em 1943. Coburn verificou que com níveis de salicilemia no plasma abaixo de 20 mgs por 100 cc, o salicilato é totalmente ineficaz; entre 20 e 30 mgs é eficaz, mas de acção lenta e só doses capazes de provocar níveis de 35 a 40 mgs são rapidamente eficazes. Estes estudos tiveram a maior projecção na aplicação terapêutica dos salicilatos e abriram a via a outros trabalhos como veremos adiante.

Administrado *per os* absorve-se com grande rapidez aparecendo no sangue já em concentração apreciável ao fim de 15 a 30 minutos. Para garantir níveis sanguíneos adequados é necessário fraccionar as doses administrando-as de 4 em 4 ou pelo menos de 6 em 6 horas. Também pode ser aplicado por via rectal sendo fácil por este modo assegurar as concentrações eficazes mediante clister gota a gota diário ou bi-diário. Pode ainda empregar-se por via intravenosa, processo que teve certa voga mas que, pode dizer-se, caiu completamente em desuso em virtude da acção esclerosante das veias, que tornava o seu emprego inconveniente e difícil. O ácido salicílico elimina-se fácil e rapidamente pelo rim (um pouco também pela bile, como já foi dito) sob a forma conjugada com a glicocola ou com o ácido glicurónico.

Um último aspecto importa considerar em relação ao ácido salicílico — a sua toxicidade. Além dos pequenos sinais de intolerância gástrica, náuseas e vômitos, dores gástricas e diarreias e de hemorragias e sinais tóxicos sobre o rim, a intoxicação salicilica traduz-se por manifestações intensas do S. N. C. como cefaleias, perturbações visuais, zumbidos de ouvidos, surdez, vertigens e convulsões. Este quadro nos casos graves pode acompanhar-se de dispneia, suores e colapso conduzindo à morte. Quaisquer sinais de intolerância comandam o abandono do tratamento salicílico para evitar aquele risco. É preciso mencionar ainda certas reacções de tipo alérgico não muito raras que se traduzem por exantemas, febre e às vezes asma e mesmo edema da glote muito grave.

O salicilato de sódio deve usar-se em doses elevadas como já tinha sido recomendado por German Sée e foi demonstrado por Coburn. A dose oral não deve ser inferior a 8 a 12 gramas por dia (10 a 15 segundo Coburn), administrada em doses fraccionadas cada 4 horas, ou 4 a 6 gramas nas crianças. Infelizmente as doses

altas são, como foi dito, muito difficilmente toleradas pelo estômago sendo frequentes também como primeiras manifestações de intolerância, os zumbidos de ouvidos e a hipocusia. Por via rectal recomenda-se em solução isotónica a 23,20 gramas/1000 cc (Bulrich) podendo administrar-se com boa tolerância até um litro nas 24 horas, segundo a nossa experiência. Esta fórmula está desde 1948 e por sugestão do A. incluída no formulário de medicamentos dos Hospitais Civis de Lisboa onde é correntemente usada. Entre nós Mário Trincão não considera aconselhável esta via de administração, que os espanhóis e os argentinos recomendam com muito entusiasmo e à qual os ingleses e americanos quase nem aludem. Para evitar os inconvenientes do ião Na, Bulrich e colaboradores propõem, nos casos de intolerância ou de contra-indicação para o sódio, uma mistura poli-salicilada (salicilato de sódio, 15 gramas, salicilato de potássio e de cálcio, ãã 1,70 gramas e glicose, 10 gramas em 1000 cc) de que não temos experiência. Também pode empregar-se o salicilato de sódio por via endovenosa em solução a 24 gramas por litro de que se administra gota a gota 500 cc. Até há 20 anos ou mais também se usavam injeções a 10 % e mesmo a 20 %. Este método ao qual pode reconhecer-se a vantagem da sua grande eficácia imediata está quase posto de parte pela acção esclerosante do salicilato sobre as veias, aliás há alguns anos aproveitada no tratamento das varizes e das hemorróidas. Bywaters não vê qualquer vantagem na via endovenosa em relação à via oral mas Velásquez refere o caso de Tardieu, de encefalite reumática que não cedia à ingestão de 12 gramas diários de salicilato de sódio e o fez rapidamente, em poucas horas, a uma injeção intravenosa de 2 gramas. Pessoalmente empregámos em tempos esta via em doentes com dores articulares muito intensas, apenas como terapêutica inicial.

## 2 — Aspirina (ácido acetilsalicílico)

A aspirina foi obtida por Gerhardt em 1853 pela acetilação do ácido salicílico; a sua introdução na terapêutica data de 1899 e deve-se a Dresser. É um pó branco cristalino, pouco solúvel na água (1:300) que, quando administrado *per os*, se decompõe quase totalmente no intestino libertando o ácido salicílico. A sua acção depende em parte desta transformação donde a sua utilidade na Febre Reumática, mas em parte também das suas propriedades intrínsecas, analgésica e anti-piréctica, a primeira possivelmente por acção central sobre as terminações nervosas e a segunda por intermédio do centro da febre no

hipotálamo e por mecanismo vasomotor (vasodilatação) e sudorífico. Atribui-se igualmente à aspirina uma elevação do metabolismo basal talvez por acção directa sobre a tiroideia (segundo Alexander, citado por L. Velásquez), uma diminuição da coagulabilidade do sangue e um aumento do consumo de vitamina C.

Em seguimento dos trabalhos de Coburn sobre a salicilemia, também Houser e colaboradores avaliaram esta no tratamento da Febre Reumática pela aspirina em 63 adultos jovens, recomendando como doses eficazes as de 0,15 gramas por quilo de peso nos primeiros dias de tratamento, descendo para 0,10 e para 0,08 nos dias seguintes.

A aspirina é hoje preferida principalmente pelos investigadores e clínicos ingleses e americanos. Dos estudos em larga escala que têm trazido a aspirina para o primeiro plano entre os derivados do ácido salicílico, deve aludir-se aos efectuados em colaboração pelo British Medical Research Council e o American Council on R. F. a título de comparação entre este salicilado e a cortisona e ACTH. As doses recomendadas são de 7 a 10 gramas nas 24 horas para os adultos, nos primeiros dias de tratamento, descendo depois para 4 a 6 e por fim para 3 a 4, que podem manter-se durante muito tempo, sempre repartidas por 4 a 6 doses parcelares. Os ingleses são ainda mais apegados à aspirina que os americanos usando-a nas afecções reumáticas de preferência a outras drogas e avaliando, como tive ocasião de observar, a intensidade de certas manifestações dolorosas dos reumatismos crónicos pelo número de comprimidos necessários para atenuá-las. Num estudo muito recente Bywaters e Thomas apreciaram os efeitos da cortisona e aspirina comparados, respectivamente em 24 e 25 doentes de Febre Reumática durante um tratamento de 12 semanas, concluindo que não havia diferenças no desenvolvimento ou desaparecimento de sopros significativos em qualquer dos dois grupos e que, portanto, na maioria dos casos poderiam usar-se indiferentemente.

### 3 — Outros derivados

O gentisato de sódio é um derivado do ácido salicílico que resulta da introdução na sua molécula dum grupo OH em posição 5. Embora pouco tóxico tem o inconveniente de ser eficaz apenas em altas doses (15 a 20 gramas nas 24 horas); Waive recomenda muito o seu emprego, mas é pouco usado.

A salicilamida resulta da substituição na fórmula do ácido sali-

cílico do grupo OH do carboxilo por um radical amina; caracteriza-se pela sua poderosa acção analgésica em menor dose que a dos salicilatos, parecendo menos tóxico. É também pouco usado.

## II — Mecanismo da acção anti-reumática dos salicilatos

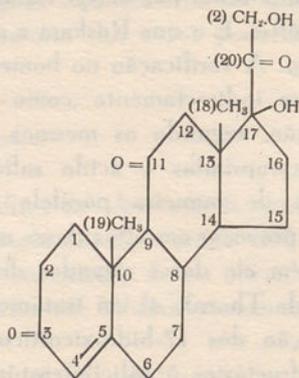
Durante muitos anos atribui-se ao salicilato o valor dum medicamento específico contra o Reumatismo Articular agudo a tal ponto que em casos duvidosos se preconizava como espécie de tratamento de prova — doença articular não cedendo ao salicilato não era Febre Reumática. Na realidade esta droga não tem praticamente efeito sobre as artrites infecciosas, como a artrite gonocócica, nem sobre a artrite reumatóide ou a gota. Apesar de ser de uso corrente em quase todo o mundo, o seu modo de acção nunca foi bem estudado. Atribuíam-se-lhe principalmente efeitos antipiréticos e analgésicos, nada mais, a não ser os benefícios do seu emprego, autorizando a falar de acção específica sobre o Reumatismo articular agudo. Desde os trabalhos de Rof Carballo pretendeu-se explicar os seus efeitos graças a uma acção especial sobre o tecido colagénio em cuja intimidade tem a sede o processo reumático. Trata-se duma acção anti-inflamatória que seria devida a um mecanismo de inibição da hialuronidase aparentemente responsável, como foi dito atrás, pela acção despolimerizante do ácido hialurónico que seria a essência da alteração do colagénio na Febre Reumática. Estudos mais recentes vieram trazer nova e importante contribuição a este problema. Por experiências no animal de laboratório verificaram Roskam e Van Cauwenberge que concentrações elevadas de salicilemia (35 a 40 mgs por 100 cc. conforme recomendou Coburn como dose rapidamente activa), provocam uma hipersecreção córtico-suprarrenal por acção estimulante do hipotálamo e a partir deste, da hipófise. É o que Roskam e colaboradores chamam efeito *ACTH producing*. A verificação no homem desta acção experimental só pode fazer-se indirectamente, como afirma este A. É de admitir porém, tal acção, segundo os mesmos AA., pelos seguintes factos: 1) em doses apropriadas o ácido salicílico actua sobre as doenças do colagénio de maneira paralela às novas hormonas; 2) os salicilatos podem provocar em altas doses manifestações de hiper-corticoidismo; 3) também em doses elevadas determinam uma queda dos eosinófilos (prova de Thorn); 4) em tratamento prolongado arrastam uma maior excreção dos 17-hidroxycorticosteróides que não se verifica nos doentes refractários à saliciloterapia. Assim, a cura sali-

cilada na Febre Reumática seria equivalente ao tratamento pelo ACTH, como este actuando pela estimulação da córtico-suprarrenal com produção de cortisona. Foi mesmo comparado quantitativamente o salicilato ao ACTH; doses elevadas daquele equivaleriam à administração de 20 unidades de *ACTH-retard*. Por estas razões Roskam e colaboradores defendem o conceito «saliciloterapia medicação hormonoterápica». A experiência clínica do emprego dos salicilatos, cortisona e ACTH é favorável a este conceito unicista da terapêutica. Os estudos comparativos do «Joint Report» anglo-americano já citado depõem no mesmo sentido. O tratamento salicilado deve portanto considerar-se na actualidade com uma hormonoterapia indirecta — corticotrofina endógena por saliciloterapia, como dizem Roskam e colaboradores baseados no aumento da taxa sanguínea dos 17-hidroxycorticosteróides e da sua eliminação pela urina nos doentes tratados pelos salicilatos.

Apesar destas explicações sobre o mecanismo de acção dos salicilatos, não fica bem esclarecida a sua acção anti-inflamatória no reumatismo que Roskam e colaboradores estudaram no rato e no coelho comparativamente com outras drogas e se mostrou independente da acção *ACTH producing* o que fez estes AA. dizerem que persiste apesar de tudo um certo aspecto misterioso na acção farmacológica da droga.

## II — Cortisona e derivados

A cortisona é uma das hormonas da suprarrenal, do grupo dos glicocorticóides, isolada por Kendall em 1933 (composto E), análoga ao composto Fa de Reichstein e ao composto F de Wintersteiner. O seu nome químico é 17-hidroxi-11-dehidrocorticosterona e a sua fórmula de constituição, a seguinte:



A *hidrocortisona* ou composto *F de Kendall*, também hormona natural glicocorticóide da suprarrenal, difere da cortisona pela hidrogenação na posição 11. É a 17-hidroxi-11- $\beta$ -hidroxicorticosterona.

Da cortisona e hidrocortisona derivam por desidrogenação (perda de 2 átomos de hidrogénio nas posições 1 e 2 e substituição por uma dupla cadeia entre os átomos de carbono correspondentes) as Delta cortisonas: da primeira, a metacortandracina ou metacortina ou prednisona e da segunda a metacortandralona ou metacortalona ou prednisolona. São ambas preparados de síntese que actuam, como é sabido, em doses menores (cerca de 5-6 vezes) que a cortisona e principalmente não apresentam as acções secundárias de retenção de água e sódio e de aumentada eliminação do potássio da cortisona.

É sabido que a cortisona tem acção marcada sobre o metabolismo dos hidratos de carbono aumentando a reabsorção intestinal da glucose e as reservas em glicogénio do fígado favorecendo ainda a neoglicogénese a partir das proteínas e das gorduras, podendo provocar em doses elevadas quadros de diabetes. A sua acção sobre a água e sais minerais manifesta-se por retenção de água e do ião sódio com diminuição da potassemia. É também evidente a acção sobre o metabolismo azotado traduzindo-se por um balanço de azoto negativo. As perturbações metabólicas podem culminar no desencadeamento dum síndrome tipo Cushing com cara de lua cheia, hirsutismo, astenia, perda da libido, amenorreia e estrias abdominais. São bastante frequentes perturbações psíquicas, euforia, nervosismo, depressão, geralmente transitórias, em particular em individuos predispostos.

A cortisona tem ainda uma acção antitérmica apreciável que pode ser inconveniente por impedir o diagnóstico de infecções intercorrentes como pneumonias e uma acção antiálgica dificultando, por exemplo, o diagnóstico duma peritonite. É importante ter presente a possibilidade de hemorragia duma úlcera gastro-duodenal provocada pela cortisona. Admite-se mesmo que possa ser causa do aparecimento da úlcera péptica possivelmente por estimulação directa da secreção ácida e péptica do estômago. Tem finalmente uma acção anti-inflamatória que lhe dá indicação no tratamento da Febre Reumática. Como vimos atrás seria exactamente através do aumento de produção de cortisona por acção estimulante sobre o hipotálamo e a hipófise que actuaría o salicilato.

As doses de cortisona recomendadas pelos diferentes AA. são sensivelmente as mesmas. O *Joint Committee* das comissões de estudo da Febre Reumática inglesa e americana, usou 300 mgs. diários nos

primeiros dias, seguidos de 200 mgs. reduzidos para 75 e 50 mgs. diários. Alguns AA. preconizam mesmo doses superiores, como Wilson e Lim que dão até 320 e 400 mgs. Stollerman mantém a dose de 300 mgs. até boa resposta terapêutica e a dose de 200 mgs. pelo menos 6 semanas podendo ir até 9 a 12 semanas com o fim de evitar recaídas. Wayne com as mesmas doses mantém a medicação 22 a 40 dias administrando um total de 3,5 a 5 gramas de cortisona. Massell usa igualmente a cortisona em doses iniciais de 300 mgs. diários até 3 semanas de tratamento continuando a administrar doses mais reduzidas durante 9 semanas.

É importante a redução do cloreto de sódio da ração alimentar e a adjução à mesma de cloreto de potássio na dose de 1 grama por dia. Recomenda-se igualmente a administração de gamaglobulina para obviar ao inconveniente de falta de reacções imunitárias contra as doenças infecciosas intercorrentes no decurso da terapêutica pela cortisona.

Um cuidado ainda é imprescindível no tratamento pela cortisona — a não supressão brusca da droga que poderia dar lugar a uma insuficiência suprarrenal aguda por falta de adaptação da glândula às necessidades normais do organismo, devida ao estado de relativo repouso da mesma durante a medicação que pode levar a apreciável atrofia glandular dificilmente reversível.

As doses de prednisona ou prednisolona, muito mais usadas, são cerca de 1/4 a 1/5 das que se recomendam para a cortisona, isto é, doses iniciais de 10 a 12 comprimidos de 5 mgs, que se reduzem a 8 e depois a 4 nos dias seguintes, podendo manter-se a medicação muito mais tempo sem o risco de transtornos do metabolismo ou de atrofia das suprarrenais.

Um derivado mais recente da cortisona hoje muito utilizado mercê do sua melhor tolerância é a dexametasona, corticosteróide sintético cujo nome químico é — 16-alfa-metil-9-alfa-flúor-prednisolona e que se apresenta em comprimidos de 0,5 mgs. Tem um poder anti-inflamatório, antialérgico e anti-reumático cerca de 10 vezes maior que a prednisona e 50 vezes superior ao da cortisona. Além disso não afecta o equilíbrio hidro-electrolítico o que permite a sua utilização por períodos mais prolongados. Massell e colaboradores preferem, nos casos em que está indicada a administração de corticoesteróides, este preparado para o que estabeleceram um esquema de correspondência com a prednisona e a cortisona, que empregam no Hospital do *Good Samaritan*, como segue: 12 comprimidos equivalendo a 6 mgs de

dexametasona, a 60 mgs. de prednisona o ua 300 mgs. de cortisona, em 4 doses diárias (de 6 em 6 horas).

### III — ACTH

O ACTH ou hormona adrenocorticotrópica da hipófise é, como se sabe, a mais importante das hormonas metabólicas da ante-hipófise exercendo acção estimulante sobre a suprarrenal e sem efeito na ausência desta. Foi primeiro isolada por Collip em 1933 e depois em estado de maior pureza em 1942 por Sayers, White e Long e por Li, Simpson e Evans (citados por Hench e colaboradores). Não se conhece a sua fórmula de constituição sabendo-se que é um polipéptido de peso molecular da ordem dos 20 000. Como não foi ainda obtida a sua síntese, as preparações do comércio têm um grau de pureza variável o que torna a sua titulação difícil sendo por isso doseada em unidades biológicas internacionais e não em peso. Uma unidade internacional corresponde à actividade duma preparação *standard* de ACTH que provoca determinada acção sobre as cápsulas suprarrenais traduzindo-se pelo esgotamento da glândula em ácido ascórbico.

O ACTH é destruído pelo suco gástrico e pelo suco pancreático (pepsina e tripsina) pelo que não tem actividade quando administrado *per os*. Por via parentérica a sua acção é fugaz não durando mais que 6 horas o que tem como consequência dever ser aplicado em injeção, de 6 em 6 horas. Todo o ACTH injectado passa para a suprarrenal não sendo possível revelá-lo no sangue já poucos minutos depois da sua administração e não se eliminando, como tal, pela urina.

O ACTH provoca uma hipertrofia funcionante da cortical das cápsulas suprarrenais com aumento da produção de cortisona e de hidrocortisona (compostos E e F de Kendall).

O ACTH actua sobre o metabolismo no mesmo sentido que a cortisona aumentando a fixação do glicogéneo no fígado e a neoglicogénese à custa das proteínas e das gorduras e provocando um balanço negativo do azoto. Também determina uma apreciável retenção de água e de sódio e ainda do ião cloro e uma baixa pronunciada do potássio. Tem acção sobre o sangue diminuindo apreciavelmente os eosinófilos e os linfocitos. A eosinopenia pelo ACTH é consequência da função da suprarrenal e serve de base à prova de Thorn com a sua conhecida importância para o diagnóstico das afecções da glândula.

A acção do ACTH pode apreciar-se pelo aumento da eliminação urinária dos 17-hidroxycorticosteróides, índice do funcionamento da córtico-suprarrenal estimulada por aquela hormona. Neste importante ponto a terapêutica pelo ACTH difere consideravelmente da cortisona, visto esta inibir a secreção da hormona corticotrópica da hipófise e como consequência, produzir atrofia da cortical, como já foi dito. Por esta razão não há o mesmo perigo em interromper o tratamento pelo ACTH que se referiu em relação à cortisona embora seja recomendável a técnica de doses degressivas e o seu maior intervalo para terminar o tratamento. O que fica dito torna também compreensível a importância dos trabalhos de Roskam quanto ao valor hormonoterápico dos salicilatos.

Não se pode estabelecer com segurança para todos os casos a dose de ACTH a administrar devendo cada um ser considerado em particular, de acordo com a sua gravidade. Em princípio utilizam-se doses iniciais de 80 a 120 unidades por dia, repartidas em 4 doses (de 6 em 6 horas) que se reduzem mais tarde a 60 e 40 unidades podendo manter-se durante 15 a 20 dias, raramente mais. No estudo a que procedeu o Joint Committee anglo-americano para o tratamento da Febre Reumática (em crianças), as doses de ACTH usadas em 162 casos (80 em Inglaterra e 82 nos Estados Unidos da América do total de 497 da experiência com as três drogas, ACTH, cortisona e aspirina), foram 80 unidades nos primeiros 4 dias, 60 nos 3 dias seguintes e depois 40 mais 2 a 3 semanas. Wiesener insiste que o tratamento pelo ACTH ou mesmo pelas outras drogas não deve, nos casos de cardite nas crianças, ter duração limitada a 6 semanas citando Massell como opinando no mesmo sentido.

Convém ter presente que o ACTH tem uma acção calmante da dor e inibidora da febre o que pode acarretar graves erros de diagnóstico por exemplo quanto a situações cirúrgicas agudas do abdómen, como perfuração de úlcera do estômago, apendicite aguda, peritonite aguda, etc.

Para obviar aos inconvenientes das acções secundárias do ACTH é importante que a alimentação seja rica em proteínas para compensar o seu aumentado metabolismo e que se forneça ao doente vitamina C em altas doses com a intenção de impedir o empobrecimento da suprarrenal em ácido ascórbico. Aconselha-se ainda a administração de hormona masculina com o fim de impedir as perdas de azoto e nas mulheres, de hormona feminina como preventivo das perturbações

do tipo síndrome de Cushing. Também é imperativa a adjução à dieta de 2 a 5 gramas de cloreto de potássio por dia.

A existência de diabetes associada, quer manifesta quer latente (curva de glicemia para o diagnóstico destes casos), impõe cuidados no doseamento da insulina cuja dose tem que ser aumentada de acordo com a elevação da glicemia que é, como foi dito, uma das consequências da acção do ACTH.

Uma última circunstância salientada por Waive na sua revisão de 1950, merece referência, que é a possibilidade do ACTH agir como antigéneo provocando reacções de tipo alérgico manifestando-se por febre e exantemas e dando origem à produção de anticorpos específicos capazes de destruí-la no decorrer da sua aplicação. Importa conhecer estes factos visto acarretarem a anulação dos efeitos esperados da administração da droga.

#### IV — *Penicillina*

O emprego da penicilina na terapêutica da Febre Reumática é relativamente recente e derivou dos benefícios da sua aplicação como medicamento profiláctico da crise reumática por Massell, Dow e Jones e depois por muitos outros AA. A opinião dominante era a de que o tratamento duma angina estreptocócica impedia novo surto num antigo reumático e protegia mesmo contra a Febre Reumática, donde se generalizou a ideia de utilizar a penicilina na terapêutica de saneamento da garganta quando já desenvolvido o quadro reumático de modo a cortar a possibilidade da absorção de produtos antigénicos do estreptococo possivelmente responsável pela longa duração da doença. Na actualidade há quase acordo unânime relativamente à indicação formal dum tratamento pela penicilina no começo do ataque reumático. Esta opinião é defendida por numerosos AA, como Mc Ewen; Massel; Stollerman; Waive; etc. Rammelkamp e colaboradores insistem que o tratamento deve durar 10 dias para esterilizar a garganta ou as vias respiratórias superiores, do *Streptococcus*  $\beta$ -hemolítico. É indispensável que o nível de penicilinemia se mantenha a 0,04 unidades por c. c. segundo os mesmos AA. para o que é bastante a administração duma única injeção de benzatina penicilina de 600.000 a 1.200.000 unidades. Também pode usar-se a penicilina G

procaina em doses diárias de 300.000 a 600.000 unidades ou a penicilina G com 2 % de monostearato de alumínio em óleo na dose de 600.000 unidades de 3 em 3 dias.

Segundo Massell, um dos grandes defensores da penicilinoterapia na Febre Reumática, a penicilina parece encurtar o curso da doença e diminuir a gravidade da lesão cardíaca. Para Rammelkamp pode mesmo atribuir-se à penicilina a menor incidência de casos de lesão valvular cardíaca nos doentes assim tratados, opinião que não é contudo aceite por todos os AA. como Mc Carty, que discute se é necessária a presença de *streptococcus* vivos para provocar a actividade reumática.

O problema da data limite em que deve iniciar-se a terapêutica pela penicilina, com probabilidades de êxito quanto à prevenção da lesão valvular cardíaca, mantém-se em aberto. Em relação à prevenção do ataque reumático o tratamento da angina estreptocócica seria ainda eficaz mesmo ao 9.º dia desta, segundo Rammelkamp e colaboradores.

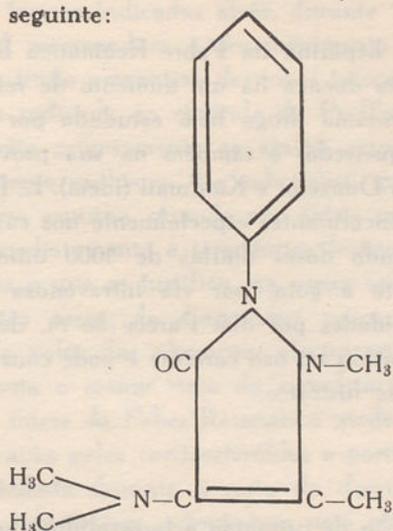
Baseando-se no achado de *streptococcus* no tecido valvular cardíaco em autópsias, referido por Collis, Green, e Thomson e Innes, já referido noutra lugar, Rammelkamp é levado a acreditar no papel da persistência do *streptococcus* na orofaringe como responsável pela complicação valvular cardíaca e afirma que nos países onde se usa muito a penicilina há cada vez menos lesões valvulares como complicação da Febre Reumática. As observações que servem de base a este conceito terapêutico parecer ao autor deste trabalho bastante sugestivas e por isso entende que a penicilina merece entrar no tratamento corrente da Febre Reumática com o objectivo de encurtar a doença e de impedir a complicação cardíaca.

## V — Outros medicamentos

### 1 — Piramido

O piramido ou amidopirina, dimetil-amino-fenil-dimetil-pirrazolona, é um derivado da antipirina que pertence ao grupo das pirra-

zolonas e foi obtido por Knorr a partir daquela. A sua fórmula de constituição, é a seguinte:



O piramido foi introduzido no tratamento do Reumatismo articular agudo por Schottmüller e usado em larga escala principalmente na Alemanha onde ainda hoje é preferido. Wiesener recomenda-o vivamente nas crianças. Tem propriedades analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias donde a sua utilidade na Febre Reumática. Usa-se em doses de 0,25 a 0,30 g. até 2 ou 3 g. nas 24 horas. É uma boa droga anti-reumática ainda hoje usada, por vezes, no nosso país em casos de intolerância aos salicilatos.

Pode provocar sintomas de intoxicação sobre o aparelho digestivo, como dores, náuseas e vômitos e sobre o rim, com albuminúria e oligúria. Também têm sido atribuídas ao piramido erupções cutâneas de certa gravidade, bem descritas numa revisão de Weirich, desde dermatites tóxicas até exantemas mais ou menos graves com componente hemorrágico semelhando púrpura ou apresentando-se como forma cutânea de periarterite nodosa. O seu mais grave inconveniente é o risco de provocar agranulocitose que praticamente excluiu esta droga do arsenal terapêutico nos Estados Unidos e também na Inglaterra. Entre nós, continua a usar-se, em doses muito menores, de 4 a 6 vezes 1 comprimido de 0,30 g sem dar lugar aos inconvenientes apontados, principalmente nos reumatismos crónicos. Tem contudo, sobretudo interesse histórico.

### 3 — Heparina

O emprego da heparina na Febre Reumática baseia-se na verificação de que nesta doença há um aumento de resistência à acção anticoagulante da mesma droga bem estudada por Gordon e Glyn (citados por L. Figueiredo) e também na sua provável acção anti-exsudativa segundo Donzelot e Kaufman (*idem*). L. Figueiredo afirma ter tido resultados encorajantes especialmente nos casos de resistência aos salicilatos, usando doses diárias de 5000 unidades em 10 cc. soro fisiológico, gota a gota, por via intravenosa podendo atingir 10.000 e 20.000 unidades por dia. Parece ao A. deste trabalho que a heparina nunca entrou no uso corrente e pode considerar-se também apenas com interesse histórico.

### 2 — Irgapirine

É uma associação de piramido e butazolidina ou fenil butazona, esta também derivada da pirrazolona pela introdução no seu núcleo dum radical fenil e um butil (3,5-dioxo-1,2-difenil-4-n-butilpirrazolidina sódica). Tem certas acções semelhantes ao salicilato, de tipo neuro-hormonal com retenção de sódio e água, diminuição da coagulabilidade sanguínea e acção anti-inflamatória e analgésica. Pode provocar agranulocitose, além de sinais de intolerância gástrica (quando administrado *per os*) e de perturbações hepáticas. Usa-se *per os* na dose de 4 a 6 drageias de 0,25 g; em supositórios doseados a 0,5 g, 1 ou 2 nas 24 horas ou em injeção intramuscular de 5 c. c. a 30 %, diária. O seu emprego na Febre Reumática não se tem generalizado merecendo apenas citar-se como podendo substituir os salicilatos nos casos de resistência a esta droga.

Estes medicamentos — piramido e irgapirine — deixaram de estar incluídos na Farmacopeia Americana devido aos seus efeitos tóxicos e à existência de drogas muito mais activas.

### **Bases do tratamento da crise reumática**

É fácil deduzir-se do que fica dito acerca das drogas com acção sobre a Febre Reumática qual o critério a seguir na prática clínica. Deve acentuar-se que parece hoje possível obter melhores resultados terapêuticos no duplo ponto de vista indicado no começo deste capítulo — o encurtamento da doença e a prevenção da lesão valvular cardíaca.

Os modernos planos de tratamento impõem o uso da penicilina sob qualquer das formas indicadas atrás, durante 10 dias. Mc Ewen bem como Massel recomendam o prosseguimento da administração deste antibiótico a título preventivo de novas infecções estreptocócicas segundo a técnica indicada no capítulo da Profilaxia.

No que respeita propriamente ao ataque reumático, certos AA. preconizam o emprego exclusivo dos salicilatos, quer como salicilato de sódio, quer como aspirina, quando não existe cardite. Outros AA. preferem iniciar imediatamente a terapêutica hormonal pela cortisona ou delta cortisonas o que se justifica, na nossa opinião, visto a deficiência, em muitos casos, do diagnóstico precoce da complicação cardíaca apesar do valor das alterações electrocardiográficas.

Tendo em conta o menor risco da complicação cardíaca depois da 2.<sup>a</sup> semana do início da Febre Reumática, pode nestes casos prescindir-se da medicação pelos corticosteróides a partir dessa data mantendo a cura salicilada durante o resto da doença. Num trabalho recente, Begg e colaboradores, apresentam uma série de 139 doentes tratados com repouso na cama, salicilatos de modo a manter uma salicilemia não inferior a 35 mgs/100 c. c. e fenoximetil-penicilina oral, sem corticosteróides, verificando que apenas 18 % mostraram sinais clínicos de cardite e 41 % sinais electrocardiográficos. Não houve óbitos, tendo os AA. concluído que a Febre Reumática é actualmente mais leve que no passado.

Além da terapêutica medicamentosa anti-reumática, é necessário considerar os cuidados associados. O repouso no leito é obrigatório, devendo assegurar-se ao doente um ambiente calmo e tranquilo, bons cuidados de enfermagem em particular em caso de complicações, alimentação equilibrada, rica em proteínas, sobretudo quando se administra cortisona, e em vitaminas, especialmente vitamina C e pobre em líquidos e sal. Indicações terapêuticas especiais se deduzirão das complicações. Em particular as complicações cardíacas comandam o tratamento respectivo e bem conhecido, devendo dizer-se neste lugar que em tais casos a cortisona é formalmente indicada e de resultado brilhante na opinião de Massell, de Stollerman e de outros AA.; não me parece convincente a opinião de Mc Ewen que se mostra ainda mais optimista tendo tratado 5 de 8 casos de insuficiência cardíaca congestiva apenas pela cortisona sem tónicos cardíacos, com pleno êxito.

Um último aspecto falta considerar — é o que se refere ao critério da cura da doença. É sabido que o simples critério clínico não basta

e que é necessário recorrer ao laboratório para fazer a prova da não actividade reumática. É o que Benzecry e Roman tão bem sintetizam dizendo: «a doença biológica, a doença serológica ou mais exactamente ainda a doença humoral, é muito mais longa que a doença clínica; precede-a, coexiste com ela e sucede-lhe e enquanto persiste esta sucessão o doente não está curado.» Das provas de laboratório, a normalização da velocidade de sedimentação não é dado suficientemente rigoroso para afirmar a cura, como foi dito noutro lugar. Segundo os conhecimentos recentes é mais seguro o teste da proteína C reactiva, fácil de entrar na rotina de exame. Como também foi dito, conhecem-se actualmente outros testes mais rigorosos, índices de persistência da inflamação (muco-proteínas, haptaglobina, difenilamina), mas que não são de uso corrente.

Um último facto a que Mc Ewen dá grande relevo e que se manifesta depois da cura comprovada pelos meios indicados é o chamado pelos AA. americanos fenómeno *rebound*, que podemos traduzir por «ressalto». Consiste na recrudescência duma parte dos sintomas da doença logo a seguir à cessação do tratamento sem que se reacenda a actividade reumática. Em presença deste fenómeno a atitude do clínico será apenas expectante mas não de alarme.

É muito importante considerar finalmente a convalescença e o regresso à actividade do doente reumático. Mesmo na ausência de complicação cardíaca, o longo período no leito acarreta, como foi dito, atrofias musculares e astenia que impõem um regresso gradual ao trabalho e nas crianças, grandes cuidados quanto à liberdade escolar e nos jogos. À luz dos conhecimentos actuais é imperativo manter uma profilaxia continuada de modo a evitar a recorrência reumática, segundo os princípios apresentados noutro capítulo.

## CAPÍTULO X

### **Coreia**

O grupo das coreias é constituído por uma série de síndromas que têm de comum um sintoma clínico muito característico cuja presença é bastante para o diagnóstico; trata-se de movimentos especiais, involuntários, irregulares e arrítmicos, desordenados, de grande amplitude e rápidos, descritos como movimentos sem significação e sem finalidade e designados movimentos coreicos.

Estes movimentos localizam-se de preferência aos membros superiores, mas também aos inferiores, ao pescoço, ao tronco e à face. Os movimentos coreicos dos membros superiores interessam todo o membro — nas mãos traduzem-se por pequenos movimentos dos dedos e mais amplos das mãos semelhante gestos sacudidos e quase ininterruptos. A supinação e pronação do antebraço e os seus largos movimentos de flexão e extensão tornam amplos os movimentos das mãos e dos dedos. Também tomam parte nos movimentos as espáduas o que tudo associado a flexões e torções do tronco e também do pescoço e mesmo da mímica dá ao doente a aparência dum contorcionista. A intervenção dos membros inferiores nestes movimentos desordenados, saltos, marcha bamboleante e dançando deu lugar à designação de doença de S. Vito pela qual a afecção é também conhecida.

São frequentes as perturbações da fonação, tendo o doente dificuldade na articulação de certas palavras, falando lentamente para se calar de repente, depois dum derradeiro esforço para pronunciar o resto da frase.

Esta sintomatologia estreitamente na dependência das lesões do S. N. C. descritas noutro lugar, pode ser mais ou menos pronunciada mas é em qualquer caso bastante por si só para afirmar o diagnóstico de coreia.

Há porém vários tipos de coreia dos quais, pelas suas relações com a Febre Reumática a que já se fez alusão noutros passos deste trabalho, o que nos interessa é a coreia de Sydenham. Além desta há outras coreias também agudas, sintomáticas, conforme a descrição de Delay e as coreias crónicas, a de Huntington e outras devidas à sífilis, à aterosclerose, senis e de certos doentes mentais que não serão consideradas nesta descrição sumária. Admite-se também uma forma de coreia histórica.

A *etiologia* da coreia de Sydenham continua a ser objecto de discussão tendo vários AA. attribuído a doença à sífilis, outros a encefalites diversas e outros ainda a doenças infecciosas em cuja evolução ou como complicação ulterior se desenvolveria o síndrome coreico. Estas coreias sintomáticas não têm de modo nenhum a individualização da coreia de Sydenham que deve ser considerada uma doença autónoma.

A relação da Coreia de Sydenham com o Reumatismo articular agudo foi já defendida por German Sée em 1850 e depois por outros AA. que admitiam como causa directa a localização no S. N. C. da infecção reumatismal. Foram sempre apresentados como argumentos

a favor da etiologia reumatismal a associação com artropatias e a frequência das complicações cardíacas, assinadas estas como reumatismas pela presença de nódulos de Aschoff descobertos por Schroeder e Fraenkel (citados por Delay), no miocárdio de coreicos. Um argumento importante invocado por Comby (idem) contra esta etiologia é a ineficácia do salicilato de sódio no tratamento da doença. Na coreia, embora não frequentes, podem aparecer nódulos subcutâneos fugazes como na Febre Reumática e eritemas. É preciso salientar ainda que os sinais laboratoriais de inflamação, de tão grande importância no diagnóstico da Febre Reumática, são na coreia muito mais leves o que, associado à ausência de febre não facilita de nenhum modo a interpretação etiológica. Entretanto, Mozziconacci que afirma ser actualmente admitido por todos o estreito parentesco entre a coreia e o Reumatismo articular agudo e que as localizações cardíacas complicam aquela tanto como este, reconhece também que a coreia representa um estado inflamatório muito atenuado, traduzindo uma infecção antiga em via de regressão (Taranta e Stollerman).

A coreia é actualmente muito menos frequente que no passado. Segundo Massell da sua experiência no Hospital do Good Samaritan, em 1921-1925, o número de casos de coreia correspondia a 50 % dos doentes admitidos. Em 1956-1960 a percentagem foi de 14,8.

Entre as causas predisponentes devem ter-se em conta as seguintes: A influência de *factores hereditários* parece ser muito de considerar principalmente no que respeita a antecedentes neuropáticos familiares.

Quanto à *idade*, a coreia é uma doença das crianças, da segunda infância, sendo raros os casos depois da puberdade. Cita-se com certa frequência, depois desta idade, nas grávidas ao que parece como recorrência de coreia infantil. É mais frequente no *sexo feminino* que no masculino. Há finalmente quem considere importante para a eclosão da coreia uma *causa desencadeante*, traumatismo físico ou psíquico ou uma infecção banal.

A *anatomia patológica* já foi descrita antes.

A *sintomatologia* da coreia tem como fundo a perturbação motora já descrita. Entre os fenómenos iniciais que podem contribuir para o diagnóstico precoce tem grande importância a dificuldade da escrita, a dificuldade de segurar objectos, como lápis, talheres, copos, etc. e a *marcha incerta*. Todos estes transtornos se acentuam quando o doente é repreendido o que é frequente antes de se reconhecer o estado de doença. Se se procura imobilizar o doente no momento do exame clínico, sentado, mãos sobre os joelhos, a instabilidade motora

manifesta-se por pequenas sacudidelas dos dedos, dos ombros e por movimentos da mímica muito característicos. Na evolução ulterior da doença é frequente a instabilidade psíquica com dificuldade da atenção, instabilidade emocional e incoordenação das ideias. Os sinais gerais são ao contrário muito escassos decorrendo a doença sem febre e em regra sem qualquer marca de gravidade. É necessário pesquisar e regular cuidadosamente as complicações cardíacas que podem manifestar-se como na Febre Reumática pelo que não insistiremos neste ponto. A localização articular é possível mas não muito frequente.

Do nosso arquivo extraímos a história clínica dum caso de hemicoreia (caso n.º 4597) tratado por deltacortisona.

Caso n.º 4597 (Serviço 1 — Sala 1 — Hospital de Santo António dos Capuchos) V. J. V. M., sexo masc., 18 anos, trabalhador rural, natural e residente em Vila Boim, Elvas. Entrado em 27.3.1958; alta em 21.5.1958.

Internado de urgência pelo Banco do Hospital de S. José por dores e tumefacções poliarticulares e movimentos desordenados dos membros, com o diagnóstico de coreia reumatismal.

D. A. — Há 2 meses notou o aparecimento de pequenas manchas avermelhadas do tamanho de moedas de 5 e 10 escudos, nos braços e no tórax, indolores, pruriginosas, que desapareciam em poucos dias. Cerca de 10 dias depois surgiram-lhe dores articulares saltitantes em várias articulações — joelhos, tíbio-társicas, coxo-femorais, pés e nas articulações dos membros superiores. Febre alta, acima de 38°. Passados alguns dias notaram-se movimentos incoordenados, sem finalidade, arrítmicos e irregulares primeiro no membro superior esquerdo, depois no inferior do mesmo lado.

A. P. e F. — Surto de Febre Reumática há 1 ano. Anginas frequentes. Restantes informações não têm interesse.

A observação o exame dos diferentes aparelhos foi negativo incluindo o cardiovascular. Apirético. Movimentos coreicos, moderados dos membros esquerdos. Análises sem alterações apreciáveis. v. sedimentação 5 mm. na 1.<sup>a</sup> hora (Westergreen). Medicado com Meticortene, inicialmente 10 mgs. de 8 em 8 horas e depois reduzidos para 5 mgs também de 8 em 8 horas e salicilato de sódio em clister gota a gota de 500 c. c. diário. É submetido a amigdalectomia elevando-se a v. sedimentação para 20 mm. Sai com alta, curado a 21 de Maio, com o diagnóstico de hemicoreia.

Descrevem-se na coreia complicações nervosas e mentais. Das primeiras é preciso referir a meningite, que pode ser grave mas geralmente cura e as paralisias, sempre flácidas, umas vezes localizadas e raramente intensas (que alguns AA. consideram como simples exagero da hipotonia característica da doença) e outras generalizadas constituindo um quadro muito peculiar a que Charcot chamou coreia mole, na qual é possível descobrir certos pequenos movimentos permitindo o reconhecimento da doença e que, apesar da gravidade aparente também em geral cura sem sequelas.

As complicações mentais, pouco frequentes, consistem em estado confusional, alucinações, delírios, tendo sido mesmo descritos casos de síndromas maníacos que quase sempre evoluem, como a coreia, para a cura. Discute-se naturalmente em que medida estas complicações serão imputáveis a tendências constitucionais prévias e poderão dar origem a psicoses no futuro.

O *prognóstico* é quase sempre favorável podendo a doença durar de semanas a 2 ou 3 meses embora por vezes se mantenha 5 e 6 meses e mais não sendo raras as recaídas durante os primeiros anos depois do ataque inicial e mesmo nas raparigas quando da primeira gravidez. A evolução para a cronicidade tem sido referida como ocorrência muito rara e a terminação fatal pelo agravamento de todas as manifestações motoras constituindo o quadro de mal coreico então acompanhado de estado infeccioso grave, pode considerar-se excepcional.

O *tratamento* da Coreia tem-se mostrado difícil e pouco eficaz tendo sido usados com êxito discutível preparados de arsénio sob a forma de licor de Boudin ou de licor de Fowler, piretoterapia com vacina T. A. B. em pequenas doses (0,1 c. c.) por via intravenosa; medicação sedativa por brometos, gardenal, cloral, etc., ganglioplégicos especialmente o *largactil* nas doses de 2 a 3 mgs. por quilograma de peso, sem esquecer o salicilato de sódio e o piramido.

Pode dizer-se que nenhum destes medicamentos provou ser de qualquer utilidade quanto à duração da doença, tendo apenas valor sintomático recomendável especialmente nos casos em que a agitação motora é muito intensa.

Depois dos trabalhos recentes citados no capítulo da terapêutica da Febre Reumática, o assunto tem sido revisto e vários AA. como Mc Ewen, preconizam a hormonoterapia corticosteróide atribuindo-lhe efeitos benéficos no encurtamento da evolução da doença, opinião que não é contudo partilhada por Stollerman. O uso da penicilina também está sujeito a controvérsia.

Em resumo, o tratamento da coreia deverá continuar em parte sintomático sendo legítimo ensaiar em cada caso a cortisona ou ACTH, ou melhor as deltacortisonas provàvelmente mais eficazes e manejáveis que qualquer das drogas antes usadas.

\*  
\* \*

Ammon, Salomão S. — *Contribuição para o conhecimento da coreia*. — *Col. Cienc. de I. P. U.*, IV-225, 1954.  
Anderson, W. A. D. — *Pathology* — 7<sup>th</sup> ed. The McGraw-Hill Co., St. Louis, 1957.  
Baker, S. C. — *Microscopic study of 115 cases of chorea*. — *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1957, 104.  
Berg, Thomas E., Berg, J. W., Kowalski, J.M. — *Chorea: A study in pathogenesis and etiology*. — *Med. Clin. N. Am.*, 1955, 39, 4.  
Berkson, E. J. — *Chorea: A study in pathogenesis and etiology*. — *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1957, 104.  
Blair, E. F. — *Chorea: A study in pathogenesis and etiology*. — *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1957, 104.  
Brenner, P. G. L., & Thomas, J. T. — *Treatment of chorea with cortisone*. — *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1957, 104.  
Calkins, F., & Hunt, W. — *The nature and treatment of chorea*. — *Med. Clin. N. Am.*, 1955, 39, 4.  
Chang, C., & Chang, A. F. — *Chorea: A study in pathogenesis and etiology*. — *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1957, 104.  
Cohen, S. — *The nature of infection in the chorea*. — *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1957, 104.  
Cohen, S., & Cohen, S. — *Chorea: A study in pathogenesis and etiology*. — *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1957, 104.  
Cohen, S., & Cohen, S. — *Chorea: A study in pathogenesis and etiology*. — *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1957, 104.

Não posso deixar de dirigir, no final deste trabalho, os meus agradecimentos aos Profs. Jorge Horta e Juvenal Esteves e Dr. Idálio de Oliveira pela cedência de elementos dos seus arquivos para ilustrarem o texto presente, o que muito gostosamente faço.



## BIBLIOGRAFIA

- Amram, Salomão S. — Comissurotomia mitral e actividade reumática — *Cad. Cient. do I. P. L.*, IV:393, 1956.
- Anderson, W. A. D. — Pathology — 3.<sup>a</sup> ed., The Mosley Comp., St. Louis, 1957.
- Bates, R. C. — Rheumatic fever: a study of 132 cases in young adults — *Ann. of Int. Med.*, 48:1017, 1958.
- Begg, Thomas B., Kerr, J. W. e Knowles, B. R. — Rheumatic Fever in adolescents and adults — *Brit. Med. J.*, 5299:223, 1962.
- Benzecry, E. e Roman, N. — Fisiopatologia de los desarreglos humo-  
rales en el R. A. A. — *La Prens. Med. Arg.*, 45:2002, 1958.
- Bland, E. F. — Declining severity of Rheumatic Fever. A compara-  
tive study of the past four decades — *New Eng. J. Med.*, 262:  
597, 1960.
- Bywaters, E. G. L. e Thomas, G. T. — Treatment of Rheumatic Fever  
with 12-week courses of cortisone or salicylate — *Brit. Med. J.*,  
5299:221, 1962.
- Calkins, E. e Bauer, W. — The protean manifestations of the connec-  
tive tissue diseases — *Med. Clin. of N. Am.*, 39:325, 1955.
- Chang, I., Coburn, A. F. e Pargellis, P. P. — Observations on serum  
lipid levels in rheumatic subjects and their siblings — *Am. J. Ss.*,  
234:78, 1957.
- Coburn, A. L. — The factors of infection in the Rheumatic state —  
Will. & Wilk. Co. Baltimore, Md., 1931.
- Coelho, E. e Costa, J. F. — Les résultats tardifs de la valvulotomie  
mitrale — *Sem. des Hôp.*, 76:1, 1955.
- Goggeshall, H. C. — Foreword in Symposium of Rheumatic diseases  
— *Med. Clin. of N. Am.*, 39:323, 1955.
- Collins, W. R. F. — Bacteriology of R. F. — *The Lancet*, 4:817, 1959.
- Congrès (III) Mondiale de Cardiologie — Bruxelles, 14-21 Setembro,  
1958.

- Copeman, W. S. C. — Text book of Rheumatic diseases — 2.<sup>a</sup> ed., E. & S. Livingstone Ltd., Edimburgo-Londres, 1955.
- Cordeiro, A. — III Congrès Mondiale de Cardiologie — Bruxelles, 14-21 Setembro, 1950.
- Delay, J. — Chorées — *Enciclopédie Médico-Chirurgicale*.
- Editorial — Acute Rheumatic Fever, a changing disease — *J. A. M. A.*, 182:1035, 1962.
- Feinstein, A. R. e Spagnuolo, M. — The clinical patterns of acute Rheumatic Fever: a Reappraisal — *Medicine*, 41:279, 1962.
- Figueiredo, L. — Doença reumática: sua etiologia, diagnóstico, terapêutica e profilaxia — *O Médico*, 94, 1953.
- Fischel, E. E., Frank, C. W., Bellows, M. T. — A study of the manifestations of R. F. following cessation of therapy — *Circulation*, 18:367, 1958.
- Fletcher, E. — Reumatismos e enfermedades medicas del aparato locomotor — ed. Manuel Marin, Barcelona, 1950.
- Gelli, G. e Menichini, G. — *Arch. It. Ped.*, 16:85, 1953.
- Gorenberg, H. e Chesley, L. C. — Rheumatic heart disease in pregnancy: the remote prognosis in patients with «functionally severe disease» — *Ann. of Int. Med.*, 49:278, 1958.
- Greenman, L., Weigand, F. A., e Danowski, T. S. — Cortisone therapy in initial attacks of Rheumatic carditis — *Ann. R. Dis.*, 12:342, 1953.
- Hanssen, P. — R. F. in Norway, 1930-1952 — *Acta Med. Scand.*, Supl. 319, 1956.
- Harris, T. N. — Etiologic factors in R. F. — *The Med. Clin. of N. Am.*, 38:1693, 1954.
- Harris, T. N., Friedman, S. e Tang, J. — Paradoxical values of e. s. r. in R. F. — a comparison among three acute phase tests — *Am. J. Sc.*, 234:259, 1957.
- Helland-Hansen, B. K. — R. F. in hereditary xanthomatosis — *Act. Med. Scand.*, Supl. 319, 1956.
- Hochrein, M. — Enfermedades Reumaticas, su origen e tratamiento — ed. Esparsa-Calpe, S. A., Madrid, 1943.
- Houser, H. B., Clark E. J., e Stolzer, B. L. — Comparison of effects of aspirin, ACTH and cortisone — *Am. J. Med.*, 16:168, 1954.
- Illingworth, R. S., Jowett, G. H. e Gibson, W. N. — Cortisone treatment of R. F. etc. — *Lancet*, 2:659, 1957.
- Illingworth, R. S., Lorber, J., Holt, K. S., Rendle-Short, Z., Jowett,

- C. H. e Gibson, W. N. — Acute R. F. in Children: a comparison of 6 forms of treatment in 200 cases — *Lancet*, 2:653, 1957.
- Joint report on R. F. (United Kingdom and United States): the treatment of acute R. F. in children. A cooperative trial of ACTH, cortisone and aspirin — *Circulation*, 11:343, 1955.
- Kjörstad, H. — R. F. in the aged. Report of a Hospital series from Oslo — *Act. Med. Scand.*, 158:337, 1957.
- Markowitz, M. — Observations of an epidemic of streptococcus infection and recurrences of R. F. among children treated with penicillin — *Pediat.*, 20:757, 1957.
- Massell, B. F., Dow, J. W. e Jones, T. D. — Orally administered penicillin in patients with R. F. — *J. A. M. A.*, 138:14, 1030, 1948.
- Massel, B. F. — The diagnosis and treatment of R. F. and R. carditis — *Med. Clin. of N. Am.*, Setembro, 1958.
- Massel, B. F. — ACTH and cortisone therapy of R. F. and R. carditis — *New Engl. J. Med.*, 251:183, 221, 263, 1954.
- Massel, B. F., Jhaveri, S., Czoniczer, G. e Barnett, R. — Treatment of Rheumatic Fever and Rheumatic carditis — *Med. Clin. of N. Am.*, 45:1349, 1961.
- Mc Cartý, M. — Nature of R. F. — *Circ.*, 14:138, 1956.
- Mc Ewen, C. — Recent advances in diagnosis and treatment of R. F. — *Med. Clin. of N. Am.*, 39:353, 1955.
- Mc Ewen, C. — The treatment of R. H. — *Am. J. Med.*, 17:794, 1954.
- Mortimer, E. A. e Rammelkamp, C. H. — Prophylaxis of R. F. — *Circ.*, 14:1144, 1956.
- Mozziconacci, P. e Caramanian, M. K. — Le traitement hormonale de la F. R. — *Sem. Hôp. Paris*, 33:1970, 1957.
- Murphy, G. E. e Swift, H. F. — Induction of cardiac lesions closely resembling those of R. F. in rabbits following repeated skin infections with group A streptococcus — *J. Exp. Med.*, 89:687, 1949.
- Oliveira, C. Gomes d' — Diagnóstico dos Reumatismos — *Jornal do Médico*, 17:409, 1951.
- Oliveira, C. Gomes d' — Febre Reumática — *O Médico*, 181, 1955.
- Oliveira, C. Gomes d' — Relatório duma visita às Clínicas de Reumatismo de Londres — *Bol. Clin. dos Hosp. Civis de Lisboa*, 15:27, 1951.
- Parrot, J. L., Mozziconacci, P., Danélatos, C. e Laborde, C. — Histamine fixing power of serum to R. F. — *Sem. Hôp. Paris*, 33:215, 1957.

- Pereira, A. Torres, Mendes Silva, M. e Carvalho Araújo, F. — Contribuição para o estudo dos títulos de antistreptolisina O nos soros sanguíneos portugueses — *Cad. cient., do I. P. L.*, IV: 241, 1956.
- Porto, J. — Medidas de protecção aos Cardíacos (linhas gerais dum programa) — *Coimbra Méd.*, III:1025, 1956.
- Powers, G. F. e Boisvert, P. J. — Age as a factor in streptococcosis — *J. Ped.*, 25:481, 1954.
- Rahman, S. e Mozziconacci, P. — C. react. prot. in R. F. — *Sem. Hôp. Paris*, 33:2179, 1957.
- Rammelkamp, C. H. — R. heart diseases — a challenge (the Lewis A. Conner Memorial Lecture) — *Circulation*, 17:842, 1958.
- Rantz, L. A., Boisvert, P. J. e Spink, W. W. — Etiology and pathology of R. F. — *Arch. Int. Med.*, 76:131, 1945.
- Rantz, L. A. — The streptococcus etiology of R. F. — *Med. Clin of N. Am.*, 39:339, 1955.
- Rheumatic diseases, based on the Proceedings of the 7th International Congr. on R. Dis. — ed. Saunders Company, Filadélfia-Londres, 1952.
- Rimbaud, L. — Précis de Neurologie — 6.<sup>a</sup> ed., 1957, G. Doin.
- Roberts, Ella — R. F. and active disease — *Med. Clin. of N. Am.*, 38:1705, 1954.
- Roskam, J. e Van Canwenberge, H. — Comment agissent les salicylés? Comment faut-il les prescrire? — *Pr. Med.*, 62:165, 1954.
- Roskam, J. e Van Canwenberg, Vivario, R. e Vliers, M. — Les modes d'action de la salicylothérapie — *Pr. Med.*, 63:1105, 1955.
- Saint-Martin, M. — Antistreptolysin O determination in health and disease — *Canad. Med. J.*, 76:627, 1957.
- Snead, M. W e Aikawa, J. K. — T. J. Maclagan and the treatment of R. F. with salicin — *Arch. of Int. Med.*, 101:339, 1955.
- Soloff, L. A., Zatochi, J. e Janton, O. H. — *Circ.*, 8:481, 1953.
- Stollerman, G. H. — R. F. — *Arch. of Int. Med.*, 98:211, 1956.
- Stollerman, G. H. — The use of antibiotics for the prevention of R. F. — *Am. J. Med.*, 17:757, 1954.
- Taran, L. M. e Szilagy, N. — *Brit. Med. J.*, 13:10, 1951.
- Thomson, S. e Innes, J. — Haemolytic strep. in the cardiac lesions of acute R. F. — *Brit. Med. J.*, 4:733, 1940.
- Todd, E. W. — Antihæmolysin titers in hæmolytic streptococcus infections and their significance in R. F. — *Brit. J. of Exp. Path.*, 13:248, 1932.

- Topley e Wilson — Principles of Bacteriology and Immunity — 4.<sup>a</sup> ed., Edward Arnold publish Ltd., Londres, 1957.
- Trincão, M. — F. R.: indicações laboratoriais e clínicas para a sua profilaxia e tratamento — *Coimbra Méd.*, 5: fasc. I:25, 1958.
- Vaughan, J. H. — Hypersensitivity in Rheumatic diseases — *Med. Clin. of N. Am.*, 45:1033, 1961.
- Valásquez, B. Lorenzo — Terapêutica com sus fundamentos de Farmacologia experimental — 8.<sup>a</sup> ed., Ed. Científico — *Medica*, Barcelona, 1958.
- Waller, E. — R. F. and R. heart disease — II Life expectation and natural history — *Act. Med Scand.*, 160:293, 1958.
- Waller, E. — R. F. and R. heart disease — I Incidence and sex distribution — *Act. Med. Scand.*, 160:281, 1958.
- Waine, H. — Annual review of R. diseases — *Arch. of Int. Med.*, 86:934, 1950.
- Weirich, E. G. — Pyrazole eruptions — *Germ. Med. Monthly*, 2:295, 1957.
- Wiesener, H. — The value and limitation of ACTH in the treatment of Rheumatic carditis in childhood — *Germ. Med. Monthly*, 2:103, 1957.
- Wilson, M. G. e Helper, H. N. — *J. A. M. A.*, 145:133, 1951.
- Wood, Paul — Enfermedades del corazon y de la circulacion — Ed. Toray, 1961.
- Wood, H. F. e Mc Carty, M. — Laboratory aids in the diagnosis of R. F. and in evaluation of disease activity — *Am. J. Med.*, 17: 768, 1954.





COMPOSTO E IMPRESSO NA  
TIP. L. HENRY GRIS, LDA.  
AV. JOÃO CRISÓTOMO, 44-B  
LISBOA

---

8.500 EX. - JULHO DE 1963





Salv  
Est.  
Tab.  
N.º