

CAPÍTULO 17

CONSIDERAÇÕES EPIDEMIOLÓGICAS E CLÍNICAS RELACIONADAS À FEBRE REUMÁTICA AGUDA E À DOENÇA CARDÍACA REUMÁTICA

Breno Rodrigues Lobo;
Eliza Maria Novaes;
Giselle Alves de Andrade;
Laís Villela Costa Vazquez;
Lisiê de Azevedo Schenkel Kasper Soares;
Luana da Cunha Tavares Amaral;
Lucas Cauneto Silveira;
Thiago Pineli Ribeiro

RESUMO

Quase um século após a febre reumática (FR) e a doença cardíaca reumática (DRC) terem sido erradicadas do mundo desenvolvido, a doença continua endêmica em muitos países em desenvolvimento, causando graves impactos sanitários e socioeconômicos. No entanto, ao longo das últimas duas décadas, tem havido um ressurgimento do interesse em FR/CDR. Esses avanços incluem a compreensão da predisposição genética para DCR, o desenvolvimento de vacinas contra *Streptococcus* do grupo A (GAS) e melhores estratégias de diagnóstico para faringite por GAS. Embora a compreensão da patogênese da doença tenha avançado nos últimos anos, isto não levou a melhorias dramáticas nas abordagens diagnósticas, que ainda dependem de características clínicas utilizando os critérios de Jones, ou nas práticas de tratamento, que precisam de aprimoramento, apesar das descobertas mais recentes.

PALAVRAS-CHAVE: Febre reumática aguda; Cardite reumática; Estenose valvar; Insuficiência valvar; Ecocardiograma

1. INTRODUÇÃO

A febre reumática aguda (FRA) é resultado de uma resposta autoimune à faringite, causada pela infecção pelo único membro do *Streptococcus* do grupo A (GAS), o *Streptococcus pyogenes*. A FRA leva a uma doença caracterizada por várias combinações de dor e inchaço nas articulações, regurgitação valvular cardíaca com potencial para insuficiência cardíaca secundária, coreia, manifestações cutâneas e subcutâneas e febre.

Com base nos critérios de Jones atualizados para o diagnóstico de FRA, as apresentações clínicas mais comuns da doença correspondem a¹:

- Artrite e/ou artralgia de grandes articulações, geralmente com febre e, às vezes, com sopro pansistólico de regurgitação mitral;
- Febre aguda, cansaço e falta de ar por insuficiência cardíaca, com ou sem outras manifestações – mais comumente dor e/ou inchaço nas articulações – e sopro pansistólico de regurgitação mitral;
- Movimentos coreiformes, normalmente com distúrbios comportamentais, mas, muitas vezes, sem outras manifestações,
- Início gradual de cansaço e falta de ar, que é indicativo de insuficiência cardíaca, sem febre ou outras manifestações, e sopro pansistólico de regurgitação mitral, que indica o início insidioso de cardite;
- Manifestações cutâneas, como eritema marginado e nódulos subcutâneos, são menos comumente observadas.

A doença aguda pode ser grave, com dor incapacitante por artrite, falta de ar e edema por insuficiência cardíaca, febre alta e movimentos coreiformes que prejudicam as atividades da vida diária. A FRA geralmente é melhor tratada no hospital, geralmente por um período de 2 a 3 semanas, quando o diagnóstico é confirmado e os sintomas são tratados. Embora a maioria das suas características clínicas desapareça durante esse período de internação hospitalar, o dano valvular cardíaco pode persistir. Conhecido como doença cardíaca reumática (DRC), esse é a principal causa de morbidade e mortalidade por FRA. A FRA pode recorrer como resultado de infecções subsequentes por GAS e cada recorrência pode piorar a cardite reumática (CR). Assim, a prioridade no manejo é prevenir recorrências de FRA utilizando tratamento prolongado com penicilina, conhecido como profilaxia secundária¹.

Os principais avanços no tratamento e controle da FRA e da CR surgiram em meados do século XX, quando as doenças ainda eram comuns na América do Norte. Esse período foi considerado o apogeu da pesquisa sobre as doenças, confirmando que o tratamento com penicilina da faringite por GAS pode prevenir a FRA subsequente – à base da profilaxia primária – e resultou em ensaios que confirmaram a eficácia da penicilina G benzatina para profilaxia secundária^{2,3} – sendo ambas as intervenções os atuais pilares da gestão da doença. À medida que a incidência de FRA e CR diminuía nos países desenvolvidos, após a década de 1960, o interesse e a investigação também foram reduzidos^{4,5}. Tanto que, no final da década de 1990, a Organização Mundial da Saúde (OMS) tinha uma participação mínima na redução dos casos de CR. Nos países em desenvolvimento, no entanto, os índices de FRA e CR continuavam aumentando⁴.

O século XXI assistiu a um ressurgimento do interesse pela FRA e DCR, desencadeado por uma melhor compreensão dos reais problemas causados pela doença e por um grupo emergente de médicos e

investigadores dos países mais afetados, particularmente na África Subsaariana, sul da Ásia e Australásia⁴.

Tabela 1. Principais definições e características das doenças relacionadas à FR.

Febre reumática aguda (FRA)
Doença aguda causada por uma resposta autoimune à infecção por <i>Streptococcus</i> do grupo A, levando a uma série de possíveis sintomas e sinais que afetam um ou todos os corações, articulações, cérebro, pele e tecidos subcutâneos. A febre reumática aguda é diagnosticada de acordo com os critérios de Jones revisados e tem tendência a recorrer com infecções subsequentes por estreptococos do grupo A.
Cardite reumática (CR)
Inflamação ativa dos tecidos cardíacos, principalmente das válvulas mitral e/ou aórtica, causada por febre reumática aguda. A cardite reumática pode causar danos crônicos que permanecem após a resolução do episódio inflamatório agudo.
Doença cardíaca reumática (DCR)
O dano persistente às válvulas cardíacas resultando em regurgitação mitral e/ou aórtica, ou em casos de estenose de longa duração, permanece como resultado de febre reumática aguda com cardite reumática. As complicações da doença cardíaca reumática incluem insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral embólico, endocardite e fibrilação atrial.

2. FISIOPATOLOGIA

Embora estudos epidemiológicos e imunológicos tenham identificado o *Streptococcus* do grupo A (GAS) como o agente etiológico que desencadeia a FRA em um hospedeiro suscetível, as vias moleculares que ligam o GAS à IRA ainda são pouco compreendidas. O mimetismo molecular e a autoimunidade provavelmente desempenham um papel importante na patogênese da IRA e da CR. Nesse caso, foi demonstrado que a proteína M do estreptococo compartilha uma estrutura α -helicoidal enrolada com proteínas cardíacas, como a miosina, e que os anticorpos isolados de pacientes com FRA se cruzam, reagem com a proteína M e com o tecido cardíaco. Elevados em pacientes com envolvimento valvar, esses anticorpos são significativamente reduzidos após a remoção cirúrgica de válvulas inflamadas e se correlacionam com mau prognóstico^{6,7}.

Além disso, células T com reação cruzada com proteína M do coração foram isoladas do miocárdio e das válvulas de pacientes com CR, sugerindo seu envolvimento na fisiopatologia da doença. O papel do colágeno, no entanto, não deve ser subestimado, de acordo com achados patológicos no tecido conjuntivo subendotelial e perivascular na FRA^{8,9}. Também foi demonstrado que um domínio da proteína M estreptocócica denominado PARF – ou peptídeo associado à febre reumática – se liga à região CB3 do colágeno tipo IV, resultando em uma resposta de anticorpos ao colágeno com

consequente inflamação¹⁰. Em estudo, Williamson et al¹¹ identificaram que entre 74 cepas de GAS associadas à FRA, apenas um isolado de GAS continha PARF, sugerindo que mecanismos adicionais e/ou complementares provavelmente estão envolvidos na patogênese da FRA.

Clinicamente, a CR crônica caracterizada por pericardite fibrinosa e granulomas intersticiais ou nódulos de Aschoff – granulomas soltos com necrose fibrinoide central e células multinucleadas gigantes – no miocárdio pode resolver sem danos residuais, enquanto a associada à valvulite geralmente leva a danos permanentes¹². Essa variação pode estar relacionada à capacidade de cicatrização das células endoteliais valvares, juntamente com a exposição ao colágeno, liberado pelas válvulas danificadas ou ligado ao GAS¹³⁻¹⁵.

3. EPIDEMIOLOGIA

3.1 Estreptococo do grupo A

O GAS causa uma série de infecções humanas, sendo a mais comum a faringite em crianças de 5 a 15 anos de idade. O impetigo do GAS continua sendo uma infecção infantil comum nos países tropicais em desenvolvimento¹⁶. A controvérsia ainda permanece sobre o papel do GAS em outras infecções além da faringite^{11,18}. Dados epidemiológicos mundiais da infecção respiratória superior por GAS revelam que em Fiji, por exemplo, a incidência é de 14,7 casos por 100 crianças/ano, enquanto entre os países africanos, proporções de dores de garganta devido a GAS variam de 9,3% em Marrocos a 41,3% na Tunísia^{19,20}.

A subtipagem baseada no terminal N altamente variável da proteína M da superfície do GAS permite a caracterização do GAS em mais de 200 chamados tipos emm²¹. Com o propósito de facilitar a vigilância e o desenvolvimento de vacinas, Sanderson-Smith et al²² propuseram um esquema de classificação baseado em 48 clusters emm, sendo posteriormente relatada uma variação global significativa na distribuição do tipo emm, destacando a falha em incluir seus subtipos predominantes do Pacífico sul²³ e da África²⁴ em iniciativas anteriores de vacinas baseadas na proteína M.

3.2 Febre reumática aguda e doença cardíaca reumática

A incidência de FRA atinge o pico entre 5 e 15 anos de idade, sendo rara acima dos 30 anos, com aproximadamente 60% das pessoas acometidas em comunidades endêmicas, desenvolvendo posteriormente DCR^{25,26}. A incidência de FRA é semelhante em homens e mulheres, mas o risco de DCR é 1,6–2,0 vezes maior em mulheres, provavelmente devido a vários fatores, incluindo agravamento da doença durante a gravidez,

exposição a GAS durante a criação dos filhos, acesso limitado a serviços e fatores intrínsecos/hormonais²⁷⁻²⁹.

A prevalência de DCR aumenta com a idade, com a sobrevivência variando com o acesso e adesão à profilaxia secundária para prevenir a recorrência de FRA, gravidade do dano valvar e acesso a tratamento especializado e cirurgia. A epidemiologia da DCR varia por região, com uma prevalência particularmente alta na África e na região do Pacífico, mas uma carga elevada também na América Latina, no Oriente Médio e na Ásia⁴.

A distribuição etária dos casos prevalentes de DCR reflete globalmente duas epidemias distintas. A primeira epidemia ocorreu até meados do século XX em países desenvolvidos, onde a maioria dos casos prevalentes sobreviventes tem mais de 50 anos de idade, com poucos casos incidentes, enquanto a segunda epidemia, recente, é caracterizada por uma incidência muito alta em países em desenvolvimento e comunidades desfavorecidas que vivem em países industrializados, como povos indígenas minoritários que vivem na Australásia e na América do Norte^{30,31}.

Essa epidemia contínua se reflete em elevadas proporções de casos entre indivíduos mais jovens, diminuindo com a idade devido à fraca sobrevivência. A Austrália é um bom estudo de caso para contrastar duas populações que vivenciam epidemias diferentes no mesmo país, usando as contagens de internações hospitalares de DCR/FRA como um proxy para a carga no país. A DCR também está associada a quase um quarto dos casos prevalentes de acidente vascular cerebral (AVC) na Austrália indígena, acometendo pessoas com idade entre 20 e 34 anos³².

4. FATORES DE RISCO

4.1 Idade

A incidência de casos iniciais de FRA é maior em crianças de 5 a 14 anos, embora os primeiros episódios ocorram em crianças mais novas, com casos relatados em crianças de 2 a 3 anos de idade. Os episódios iniciais também podem ocorrer em adolescentes mais velhos e adultos, embora os casos em pessoas com mais de 30 anos de idade sejam raros. Por outro lado, os episódios recorrentes afetam crianças um pouco mais velhas, adolescentes e adultos jovens, mas raramente são observados além dos 35 a 40 anos de idade²⁷.

A DCR, por sua vez, é uma doença crônica causada por danos acumulados nas válvulas cardíacas, decorrentes de um único episódio grave ou, mais comumente, de múltiplos episódios recorrentes de FRA. Isso significa que, embora a CR ocorra em crianças, sua prevalência atinge seu pico na idade adulta, geralmente entre 25 e 45 anos²⁷.

4.2 Sexo

Na maioria das populações, a FRA é igualmente comum em homens e mulheres. Porém, a CR ocorre mais comumente em mulheres, com um risco relativo de 1,6 a 2,0 em comparação aos homens. Além disso, essas diferenças podem ser mais fortes em adolescentes e adultos do que em crianças^{26,27}. Os motivos para essa associação não são claros, mas fatores intrínsecos, como maior suscetibilidade autoimune, como observado no lúpus eritematoso sistêmico, e fatores extrínsecos, como maior exposição à infecção por GAS em mulheres do que em homens, como resultado de um envolvimento mais próximo na infância pode explicar essa diferença^{27,33}.

Além disso, as mulheres podem ter um acesso reduzido à profilaxia primária e secundária da FRA em comparação aos homens, o que também pode contribuir para diferenças nas taxas de CR. Além disso, a DCR na gestação está se tornando cada vez mais reconhecida. Dados da África do Sul e do Senegal sugerem que a CR é uma das principais causas de morte obstétrica indireta, que por sua vez é responsável por 25% de todas as mortes maternas nos países em desenvolvimento. Isso está relacionado com o agravamento de doenças pré-existentes, como resultado de alterações hemodinâmicas que ocorrem durante a gravidez, e não com qualquer aumento na suscetibilidade à IRA ou CR devido à gravidez³⁴.

4.3 Fatores ambientais

A maioria das diferenças de risco entre populações em todo o mundo pode ser explicada por fatores ambientais. A contribuição relativa de cada um destes riscos individuais é difícil de elucidar, considerando que muitos se sobrepõem e a grande parte está associada à pobreza e à desvantagem econômica^{35,36}. A superlotação domiciliar talvez seja o fator de risco mais bem descrito, sendo sua redução citada como um dos fatores mais importantes do declínio da incidência de FRA em países desenvolvidos durante o século XX³⁷.

Estudos indicam que o risco de desenvolvimento de DCR é maior em locais rurais. Indígenas australianos que, por exemplo, vivem em comunidades remotas têm 3,3 vezes mais probabilidade de desenvolver FRA do que os indígenas australianos que vivem em centros urbanos na mesma região³⁸. Achados semelhantes foram relatados em outras regiões, embora em alguns estudos o risco tenha sido mais alto em favelas urbanas^{36,39}. Estudos que remetem a alguns realizados nos Estados Unidos durante as décadas de 1960 e 1970 demonstraram taxas mais baixas de FRA em locais que tinham melhorado o acesso aos cuidados médicos do que em comunidades onde o acesso aos cuidados era menor⁴⁰.

Outras associações de fatores ambientais com FRA e CR, como a subnutrição, têm sido ocasionalmente demonstradas, mas as evidências que as ligam às doenças não são consistentes³⁹. Por outro lado, está bem

estabelecido que as principais associações com FRA e CR estão relacionadas com a pobreza³⁵. Dados obtidos nas repúblicas da Ásia Central destacam como a CR pode emergir rapidamente em contextos de ruptura social, sugerindo que a instabilidade social e as guerras desempenham um papel importante na promoção da FRA e da CR, possivelmente por meio da deslocação, da aglomeração e de más condições de vida⁴¹.

5. HISTÓRIA NATURAL

A história natural e a progressão da FRA e da CR permanecem incompletamente compreendidas. As evidências apoiam que a FRA resulta de uma resposta autoimune à infecção faríngea por GAS em indivíduos geneticamente predispostos, que é mediada por mimetismo molecular^{42,43}. Cerca de 0,3 a 3% das pessoas com faringite por GAS desenvolvem FRA, dependendo da predisposição genética e da virulência da cepa infecciosa^{44,45}. Ainda não foi revelado se a descoberta de formas mais graves de DCR em idades mais jovens na África Subsaariana está relacionada com antecedentes genéticos ou com infecções repetidas por GAS no contexto dos desafios dos sistemas de saúde, assim como o possível papel da infecção cutânea por GAS causando FRA nos países em desenvolvimento⁴⁵.

6. PATOGÊNESE

O início da interação hospedeiro-GAS ocorre pela adesão da bactéria por meio de múltiplas adesinas^{43,45}. Além da adesão e colonização, pode ocorrer invasão intracelular e isso requer a expressão da proteína M e/ou proteínas de ligação à fibronectina, como SfbI, pelo GAS. A internalização pode levar ao transporte e à persistência, pois a proteína GAS M e a cápsula de ácido hialurônico permitem que o organismo evite os mecanismos de defesa do hospedeiro, ou seja, opsonização e fagocitose⁴⁶.

6.1 Mimetismo molecular

A transição de uma infecção bacteriana para dano tecidual, resultando em FRA/DRC ocorre por meio da resposta imune às infecções superficiais. O anticorpo e a resposta imune celular dirigida contra os antígenos GAS reagem de forma cruzada com os tecidos do coração, articulações, cérebro, pele e tecidos subcutâneos do hospedeiro suscetível. Esse mimetismo molecular é devido à semelhança estrutural – epítopos compartilhados – entre os tecidos hospedeiros e os antígenos GAS. Estudos encontraram antígenos de reação cruzada na parede celular do GAS, na membrana celular e na cápsula de hialuronato, que reagem com três principais subconjuntos de hospedeiros humanos, principalmente N-acetilglucosamina, miosina e moléculas e DNA relacionados^{42,47}.

Os eventos na CR e na valvulite são mediados por células e anticorpos. O principal alvo dos anticorpos direcionados ao polissacarídeo GAS de reação cruzada é o endotélio e a lâmina da válvula, embora também haja reação com a miosina miocárdica⁴⁶. Essa reatividade cruzada do anticorpo leva à inflamação na superfície da válvula e à expressão de quantidades aumentadas da molécula de adesão VCAM-1 (molécula de adesão de células vasculares 1). Isso promove a ligação, infiltração e extravasamento de células T com reação cruzada. As células T, por sua vez, apresentam reatividade cruzada com proteínas M estreptocócicas e antígenos de proteínas alfa-helicoidais semelhantes do hospedeiro – como, por exemplo, miosina, laminina, tropomiosina ou vimentina – e se diferenciam em células CD4 + TH1, produzindo interferon gama, que causa cicatrizes e fibrose e IL-17A e promove a neovascularização no tecido valvar normalmente avascular^{47,48}.

Esses processos predisõem a válvula à infiltração celular, por meio da superfície endocárdica da válvula ativada e do tecido cicatricial neovascularizado. Anticorpos contra colágeno também foram demonstrados na CR e podem causar danos à válvula. Essa via, no entanto, será ativada somente quando a válvula já estiver danificada e o colágeno subjacente estiver exposto. Os corpos de Aschoff são as lesões histopatológicas típicas da CR⁴².

6.2 Faringite e impetigo em sequelas imunomediadas

As evidências genéticas e epidemiológicas de infecção de pele como o evento que leva à FRA estão aumentando, mas a infecção faríngea ainda é considerada o gatilho na maioria dos casos^{49,50}. Estudos anteriores mostraram elevação consistente dos títulos de antiestreptolisina O (ASO) na faringite por GAS, enquanto em pacientes com impetigo por GAS foram observadas elevações inconsistentes. Com base na antigenicidade da região de repetição terminal 3' de emm, a tipagem de fagos com proteínas M é classificada em I e II, sendo somente a classe I associada à FRA. O arranjo cromossômico emm foi classificado em 5 padrões responsáveis por diferentes manifestações, sendo⁴⁹:

- **Padrão A-C (classe I)** – causando faringite;
- **Padrão D (classe I)** – causando impetigo; e
- **Padrão E (classe II)** – causando faringite e impetigo.

Esses dados estão em debate, pois em populações de áreas com maior carga de DCR, incluindo australianos nativos, neozelandeses e fijianos, o impetigo do GAS é mais frequente do que a faringite^{11,50,51}. Os possíveis motivos atribuídos correspondem à diversidade de espécies de GAS entre as regiões tropicais e temperadas; à coinfeção por cepas que causam impetigo e faringite; e à preparação por cepa de impetigo para a reação imunológica com faringite. A possibilidade de infecção cutânea por GAS como gatilho para FRA tem grandes implicações para os programas de controle de IRA/DRC

que anteriormente se concentravam apenas na prevenção da faringite por GAS⁴⁹.

6.3 Suscetibilidade genética

A suscetibilidade genética hereditária à FRA é demonstrada pelo risco aumentado de concordância entre gêmeos monozigóticos em relação a gêmeos dizigóticos (44% vs. 12%)³⁰. A incidência cumulativa de FRA ao longo da vida em populações expostas à infecção reumatogênica por GAS é de 3 a 6%, independentemente da etnia ou geografia⁵². A agregação familiar de febre reumática afirma que a possibilidade de um indivíduo com histórico familiar de FRA adquirir a doença é 5 vezes maior do que a de um indivíduo sem histórico familiar. Isso foi apoiado por um estudo com crianças criadas separadamente de pais com DCR, que apresentavam um risco relativo de 2,93 para o desenvolvimento de febre reumática em comparação com crianças cujos pais não tinham DCR¹.

Estudos com gêmeos avaliaram até que ponto a ocorrência familiar de FRA se deve a fatores genéticos e ambientais. A concordância fenotípica entre gêmeos dizigóticos sugere que a FRA tem um componente herdado não mendeliano. O risco de febre reumática em um gêmeo monozigótico quando o co-gêmeo já teve febre reumática é mais de seis vezes maior do que em gêmeos dizigóticos. A herdabilidade da febre reumática é de 60%, destacando a hereditariedade como um importante fator de suscetibilidade da doença⁵³.

Vários genes responsáveis pela resposta imune inata e adaptativa, citocinas e aloantígenos de células B foram associados ao desenvolvimento de FRA e DCR^{54,55}. Um estudo multicêntrico de associação genômica ampla de caso-controle (GWAS), mais de 7 milhões de variações de nucleotídeo único genotipadas foram avaliadas e inseridas de 4.809 indivíduos africanos. Os resultados apresentaram um novo locus de suscetibilidade candidato (11q24.1), que alcançou significância em todo o genoma, sendo exclusivo para indivíduos negros africanos e, portanto, um componente hereditário para a suscetibilidade à DCR⁵⁶.

Embora tenham sido encontradas associações significativas entre fatores genéticos e FRA, os resultados dos estudos se contradizem ou não são reprodutíveis. A descoberta dos fatores genéticos e hereditários específicos para FRA permitiria a triagem das variantes e a identificação de indivíduos que estão em alto risco e se beneficiariam da profilaxia primária com penicilina ou da vacinação contra GAS⁵⁷.

6.4 Outros fatores

O status socioeconômico (renda familiar, nível de educação, desemprego) afeta vários fatores de risco potenciais para o desenvolvimento de IRA e CR⁵⁸⁻⁶⁰. Os potenciais fatores de risco/proteção que foram

identificados e demonstrados incluem fatores ambientais – quantidade de contatos sociais, aglomeração de agregados familiares e partilha de camas, recursos domésticos, lavanderia, condições de habitação; fatores de saúde – qualidade de vida, distância e acesso aos cuidados de saúde; e fatores de saúde e nutrição – estado de saúde, estado e serviços de saúde bucal, nutrição⁵⁸.

7. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A faringite por GAS pode ser difícil de diferenciar de infecções virais, necessitando de um alto índice de suspeita e testes laboratoriais para confirmação. A FRA é uma doença inflamatória multiorgânica que afeta o coração (cardite), articulações (artrite e artralgia), cérebro (coreia de Sydenham), pele (eritema marginado) e tecido subcutâneo (nódulos subcutâneos). A CR é caracterizada por lesões valvares cardíacas típicas, classificadas como regurgitação e estenose, que podem ser complicadas com insuficiência cardíaca, arritmias, endocardite infecciosa ou fenômenos tromboembólicos⁶¹.

O diagnóstico de faringite por GAS depende de esfregaços de garganta para cultura, mas a presença do organismo pode representar colonização e não infecção. O isolamento de organismos de lesões cutâneas pode ser mais difícil devido à supercolonização por *Staphylococcus aureus*. A identificação de sorotipos usando tipagem T e análise do gene emm ainda é uma ferramenta de pesquisa¹.

O diagnóstico sorológico de manifestações imunomediadas, que ocorrem semanas após a infecção por GAS, é baseado nas respostas imunes do hospedeiro contra enzimas bacterianas, incluindo antiestreptolisina O (ASO), anti-DNase B, anti-hialuronidase, anti-NADase e anti-estreptoquinase. O título de ASO é o teste mais utilizado para confirmar a infecção estreptocócica antecedente, mas se os títulos de ASO forem muito baixos, os ensaios anti-DNase B ou anti-hialuronidase podem ser usados para estabelecer a infecção antecedente¹.

Nenhuma característica clínica ou teste laboratorial é diagnóstico de FRA, pois ele é feito usando uma combinação de critérios clínicos e laboratoriais com evidência de infecção antecedente por GAS, após a exclusão de outras causas de apresentação clínica⁴².

Descritos originalmente em 1944, os critérios de Jones forneceram uma estrutura para definir manifestações maiores e menores, com o objetivo de realizar um diagnóstico sindrômico de FRA. Os principais critérios e apresentações clínicas da IRA incluem⁶²:

- **Artrite** – geralmente poliartrite migratória/passageira assimétrica envolvendo predominantemente as grandes articulações – em 60 a 80% dos pacientes;
- **Pancardite** – valvulite, miocardite e pericardite – que pode ser clínica ou subclínica em 50 a 80%;

- **Envolvimento do sistema nervoso central** – por exemplo, coreia de Sydenham – em 10 a 30%;
- **Nódulos subcutâneos** – em 0 a 10%; e
- **Eritema marginatum** – em menos de 6%.

As manifestações menores incluem artralgia, febre, reagentes de fase aguda elevados (VHS, PCR) e intervalo PR prolongado no eletrocardiograma. Reagentes de fase aguda elevados apoiam o diagnóstico, incluindo velocidade de hemossedimentação (VHS) ≥ 60 mm/h e proteína C reativa (PCR) ≥ 3 mg/dL (≥ 30 mg/L). Faixas mais baixas de PCR e VHS podem ser observadas em grupos de alto risco e no contexto de coreia isolada (característica tardia) ou após tratamento anti-inflamatório, quando os níveis dos reagentes de fase aguda podem ter retornado ao normal. A eletrocardiografia (ECG) pode apresentar condução atrioventricular (AV) anormal com intervalo PR prolongado (>200 ms), representando bloqueio AV de primeiro grau, sendo a anormalidade mais comum. Isso raramente progride para bloqueio cardíaco completo e de segundo grau⁶².

A revisão mais recente dos critérios de Jones em 2015 incorporou três alterações importantes^{63,64}.

1) Estratificação de risco com base na endemicidade da doença – a alteração de 2015 identifica populações de baixo risco como aquelas com incidência de FRA <2 por 100 mil crianças em idade escolar/ano ou uma prevalência de CR ≤ 1 por 1.000 pacientes em qualquer idade/ano. Além disso, destaca que crianças, de populações de FRA sem baixo risco, devem ser consideradas de risco moderado a alto e tratadas igualmente;

2) Diferentes categorizações e implicações de CR, manifestações articulares, parâmetros de febre e inflamação dependentes de estratificações de risco populacional;

3) A recomendação de que todos os pacientes com suspeita ou confirmação de FRA sejam submetidos à ecocardiografia Doppler e ao reconhecimento da evidência ecocardiográfica de cardite como manifestação principal de FRA em populações de baixo e alto risco, com base em meta-análise que incluiu 23 estudos de cinco continentes, demonstrando que os pacientes com FRA apresentam prevalência ponderada de cardite subclínica de 16,8% e quase metade (44,7%) apresentou deterioração na função valvar ao longo do tempo.

Essas alterações melhoram o diagnóstico de FRA entre populações de risco moderado/alto e restabelecem os critérios de Jones como padrão-ouro internacional de diagnóstico da doença. Essa revisão também fornece orientações sobre o diagnóstico de FRA recorrente^{63,64}.

7.1 Diagnóstico de CR

As características clínicas da CR dependem de quais válvulas – normalmente as do lado esquerdo – são afetadas, do número de válvulas afetadas, da gravidade das lesões valvares e da presença de complicações associadas. A CR é resultado de espessamento e fibrose do aparelho valvar e fusão comissural⁶⁵.

Os principais sintomas clínicos são falta de ar durante atividades, repouso ou deitado, inchaço corporal, palpitações e dor no peito. As características do exame incluem sopros cardíacos e alterações nos sons cardíacos, características de sobrecarga de líquidos e aumento da câmara cardíaca. Alterações hemodinâmicas compensatórias podem permitir um período latente assintomático prolongado⁶⁵.

O diagnóstico de CR pode ser feito após um episódio confirmado de FRA, mas uma proporção significativa de pacientes se apresenta sem quaisquer sintomas prévios ou memória de ataque de FRA anterior, sendo apresentação inicial complicada por insuficiência cardíaca descompensada, arritmias, embolia sistêmica, endocardite infecciosa e hipertensão pulmonar. Algumas mulheres são diagnosticadas durante a gravidez. Cada lesão valvar está associada a características clínicas que orientam a avaliação e o manejo da doença. A avaliação clínica abrangente inclui um ECG e uma radiografia de tórax. A ecocardiografia é importante para confirmar os achados clínicos, o número e a gravidade das válvulas afetadas e analisar as consequências fisiológicas e complicações da CR e planejar o manejo^{65,66}.

7.2 Insuficiência mitral (IM)

Dados indicam que a regurgitação mitral é a lesão predominante na infância, com doença mista da válvula mitral e aórtica mista se apresentando como lesões dominantes no início da idade adulta⁶⁷. A valvulite mitral aguda causa dilatação anular e alongamento cordal do folheto anterior da valva mitral, fibrose, cicatrizes e contração de componentes do aparelho valvar mitral –folhetos valvares, cordas tendíneas e músculos papilares. Isso causa amarração excessiva do folheto posterior em relação ao folheto anterior da valva mitral e regurgitação da valva mitral. Raramente a IM reumática é causada por ruptura de cordas⁶⁶.

Os sintomas variam com a gravidade e a taxa de progressão da IM, aumento das pressões atrial esquerda, venosa pulmonar e arterial pulmonar e volumes e pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (VE) elevados. A maioria dos pacientes tolera a IM crônica bem, sendo sua primeira apresentação clínica a insuficiência cardíaca avançada com débito cardíaco reduzido, congestão pulmonar ou disfunção ventricular esquerda irreversível⁶⁵.

A estenose mitral (EM) é rara na infância e mais comum durante a idade adulta. Resulta de espessamento de folhetos e cordas, fibrose e fusão. À medida que a abertura da válvula mitral se torna restrita, ocorre um

abaulamento dos folhetos na diástole⁶⁶. Com o estreitamento progressivo e a redução da área do orifício, a pressão atrial esquerda aumenta para manter o débito cardíaco. Assim como na hipertensão pulmonar por IM, a dilatação ventricular direita e a regurgitação tricúspide secundária se manifestam⁶⁷.

Os sintomas da EM podem surgir progressivamente ao longo de muitos anos, relacionados às alterações já mencionadas ou podem se desenvolver repentinamente devido à frequência cardíaca rápida, como, por exemplo, fibrilação atrial, ou sobrecarga aguda de volume. A doença valvar mitral mista com IM/EM predominante pode se manifestar de acordo com a progressão da CR⁶⁸.

Assim como a valvopatia mitral, a valvopatia aórtica na CR resulta do espessamento e arqueamento das pontas dos folhetos e da fusão comissural. A regurgitação aórtica (RA) tem início gradual e período assintomático prolongado. A estenose aórtica (EA) isolada, por sua vez, é uma manifestação incomum de CR e está relacionada a uma área reduzida do orifício aórtico⁷⁰. A sobrevivência é boa durante sua fase assintomática, mas com o desenvolvimento dos sintomas, a mortalidade excede 90% em poucos anos, com sintomas de insuficiência cardíaca e síncope associados ao pior prognóstico⁷¹.

A doença da válvula tricúspide ocorre como uma valvulite primária ou secundária a uma doença cardíaca significativa do lado esquerdo. A regurgitação tricúspide é mais comumente observada do que a estenose tricúspide. As características clínicas podem não ser aparentes, pois são encobertas pela doença concomitante do lado esquerdo ou podem ser rapidamente modificadas pela terapia diurética. A doença tricúspide primária tem grave impacto no prognóstico, já que causa insuficiência cardíaca direita e aumento da mortalidade⁷².

A doença cardíaca reumática multivalvular é comum e apresenta alto risco de disfunção ventricular, insuficiência cardíaca sintomática e morte. A avaliação clínica cuidadosa complementada por ecocardiografia abrangente pode diferenciar a gravidade de cada lesão valvar e orientar o manejo^{69,71}.

8. AVALIAÇÃO ABRANGENTE DA CR

8.1 Ecocardiografia

A ecocardiografia é necessária para avaliação de lesões valvares secundárias à CR, sendo padrão-ouro antes da intervenção cirúrgica ou por cateter. A ecocardiografia transesofágica pode ser necessário em alguns casos, especialmente em pacientes mais idosos, para melhor definir as características da CR. A lesão mais comum é a regurgitação mitral (RM), enquanto a estenose mitral (EM) é patognomônica de CR⁷³.

Na RM, a ecocardiografia bidimensional (2DE) mostra cordas alongadas causando prolapso do folheto anterior da valva mitral (LMA). Em casos agudos, seja por CR aguda ou por endocardite infecciosa sobreposta,

pode ocorrer ruptura cordal, considerada LMA instável juntamente com RM excêntrica grave. A imagem de fluxo colorido pode classificar a gravidade da RM. Dependendo da gravidade e cronicidade da RM, o átrio esquerdo e o ventrículo esquerdo dilatam. Os volumes sistólico e diastólico finais do ventrículo esquerdo e a fração de ejeção podem ser calculados usando os métodos de Simpson ou de comprimento de área⁷³.

Em pacientes com EM, a 2DE mostra fusão comissural e espessamento de cordas. O movimento restrito dos folhetos mitrais resulta em abaulamento. Normalmente, o folheto mitral posterior também é rígido e apresenta movimento paradoxal. A calcificação dos folhetos valvares pode ser observada em pacientes idosos. A gravidade da EM pode ser avaliada calculando a área da válvula mitral, mais comumente por meio de pressão derivada de Doppler e métodos de planimetria derivados de 2DE. O átrio esquerdo em pacientes com EM está aumentado e em alguns casos, pode apresentar trombo na cavidade ou em seu apêndice. A regurgitação tricúspide com dilatação das câmaras do lado direito é observada naqueles com hipertensão pulmonar significativa secundária à EM grave⁷³.

O envolvimento da válvula aórtica devido à CR é associado à RM, à EM ou a ambas. Embora a regurgitação aórtica (RA) seja mais comum que a estenose aórtica, ambas podem coexistir. Os folhetos das válvulas ficarão mais espessos, especialmente ao nível das bordas. A fusão comissural com restrição do movimento dos folhetos é patognomônica de processo reumático crônico. Em pacientes com RA, o defeito de coaptação e o prolapso do folheto são facilmente demonstráveis na ecocardiografia. A imagem de fluxo colorido quantifica a gravidade da RA. O ventrículo esquerdo está aumentado e o tamanho do átrio esquerdo geralmente é normal, a menos que a RM esteja associada⁷⁴.

A ecocardiografia tridimensional (3DE) permite a visualização de todo o aparelho valvar mitral e a avaliação da gravidade da EM e da RM. A imagem Doppler colorida 3DE em tempo real mede a área de superfície de isovelocidade proximal (PISA), sem suposições geométricas ou a exigência de um fator de correção de ângulo⁷⁵. Da mesma forma, a área da seção transversal da vena contracta é determinada com mais precisão pelo 3DE⁷⁶. O mecanismo da RM mostrado no 3DE ajuda o cirurgião a prever a complexidade do reparo da válvula. O papel do 3DE está se expandindo nas lesões da valva aórtica, sendo potencialmente útil para orientar o reparo da válvula⁷⁷.

8.2 Ecocardiografia portátil

O uso da ecocardiografia portátil foi demonstrado nos primeiros estudos de triagem de escolares assintomáticos com avaliações coloridas, Doppler e morfológicas comparáveis⁷⁸. Esses equipamentos atendem às necessidades diagnósticas, sendo uma tecnologia acessível e barata, principalmente em países endêmicos de CDR, e utilizada de forma bem-

sucedida na prática clínica e na pesquisa⁷⁹. Apesar das limitações, sua capacidade de visualizar com precisão e baixo custo uma válvula reumática, de avaliar a função ventricular esquerda e de excluir derrames pericárdicos em ambientes remotos é considerada eficiente⁸⁰.

8.3 Cateterismo cardíaco

O cateterismo cardíaco raramente é necessário para diagnosticar ou definir o tratamento. Existem, no entanto, algumas situações em que o cateterismo e a angiografia podem ser necessários para o planejamento do tratamento adequado. Pacientes idosos agendados para cirurgia valvar, por exemplo, precisam da angiografia coronária para descartar a presença de doença arterial coronariana (DAC) significativa. Em geral, homens com CR com mais de 40 anos e mulheres com mais de 50 anos devem ser submetidos a angiografia coronária antes da cirurgia valvar⁸¹.

Como a CR envolve múltiplas válvulas em uma grande proporção de pacientes, a avaliação da gravidade da lesão na presença de outra doença valvular concomitante pode ser problemática utilizando a ecocardiografia⁷⁰. Nesse caso, a presença de disfunção diastólica ventricular esquerda, por exemplo, pode subestimar a gravidade da EM medida pelos métodos de intervalo de pressão Doppler⁷³.

A medição direta do gradiente transmitral no cateterismo, por sua vez, pode ajudar a avaliar melhor a gravidade da EM, enquanto a angiografia do ventrículo esquerdo e da raiz da aorta é capaz de complementar as informações sobre a gravidade da regurgitação obtidas na ecocardiografia em pacientes com múltiplas lesões estenóticas e regurgitantes. A medição direta das pressões, gradientes transvalvares e fluxo sanguíneo também pode ser necessária quando há discrepância entre sintomas, achados clínicos e ecocardiografia. Os dados do cateterismo cardíaco podem, portanto, ajudar a ajustar as decisões de tratamento⁷³.

8.4 Ressonância magnética

A ressonância magnética cardiovascular (RMC) multiparamétrica combina uma variedade de pulsos de radiofrequência transmitidos e gradientes magnéticos na presença de um campo magnético (sequências de pulso), permitindo uma avaliação abrangente de CR. Uma vantagem da RMC sobre a ecocardiografia na CR é a capacidade de fornecer informações precisas e reproduzíveis sobre as características do tecido, incluindo fibrose miocárdica e edema⁸².

Ao contrário da ecocardiografia, a RMC não depende da presença de janelas acústicas adequadas e da experiência do operador para obter consistentemente imagens interpretáveis, e pode fornecer informações diagnósticas adicionais quando a imagem ecocardiográfica está abaixo do ideal^{83,84}. Suas limitações na avaliação da doença valvar incluem a relativa

incapacidade de ser usada em pacientes com certos tipos de implantes metálicos⁸⁵.

Todas as válvulas protéticas são seguras para imagens CMR. Porém, produzem artefatos locais, o que limita a capacidade da RMC de avaliar a estrutura detalhada de uma válvula protética. Embora a tecnologia possa fornecer informações de pesquisa importantes, é um recurso raro e caro em países endêmicos de DCR e os dados sobre o significado prognóstico da RMC na DCR são escassos⁸⁵.

9. POSSÍVEIS INTERVENÇÕES

9.1 Intervenções baseadas em cateter

A valvotomia mitral percutânea (VMP) por balão é o procedimento de escolha em pacientes com EM grave ou sintomática. Pontuações que incorporam características morfológicas adversas da válvula e do aparelho subvalvar determinam sua adequação⁸⁶. Entre pacientes adequados sem fibrilação atrial ou outras contraindicações, ensaios randomizados demonstraram resultados agudos e de médio prazo duráveis que não são diferentes da comissurotomia cirúrgica^{87,88}. Também há experiência limitada com valvotomia por balão na estenose da válvula aórtica e tricúspide⁸⁹.

9.2 Cirurgia cardíaca

Uma vez sintomática, a cirurgia cardíaca se torna a única opção que salva vidas para a maioria dos pacientes com CR. Porém, essa opção não está amplamente disponível em áreas endêmicas. Na África, a falta de acesso é mais evidente. A população que vivem na África Subsaariana, fora da África do Sul, têm acesso a apenas 22 centros cardíacos. Mesmo com a estimativa mais conservadora, o continente necessitaria de mais 400 centros cardíacos com uma capacidade comparável aos existentes⁹⁰. Dados os lentos avanços na prevenção feitos nos últimos 15 anos, a cirurgia continuará a ser parte integrante do tratamento da CR por muito tempo. Além disso, a identificação de pacientes aptos exigiria uma capacitação diagnóstica significativa em sistemas com recursos e conhecimentos limitados⁹¹.

A RM sintomática é a principal patologia que se apresenta nas primeiras duas décadas de vida. Até um terço desses pacientes já precisa de cirurgia para RM descompensada durante sua apresentação⁹². Aqueles que não necessitam de cirurgia durante a fase aguda geralmente precisam logo depois. Esses pacientes apresentam folhetos tipicamente finos e flexíveis, sem cicatrizes, mas com um aumento significativo no diâmetro do anel mitral. Ecocardiograficamente, isso é evidente como um jato de regurgitação direcionado posteriormente, muitas vezes associado à prolapso⁹³. Em três em cada quatro casos, as cordas tendíneas são alongadas e em alguns até rompidas⁹⁴.

No outro extremo do espectro da progressão agressiva da doença está a EM juvenil sintomática. Dados de um estudo etíope, um terço das crianças com menos de 15 anos com DCR sintomática desenvolveram EM⁹⁵. Embora a RM pura em crianças tenha resultados satisfatórios com reparo⁹⁶ e a EM mostre melhores resultados a longo prazo após valvoplastia com balão⁹⁷ do que após a cirurgia⁹⁸, a progressão agressiva da doença da DCR que se apresenta na infância é caracterizada por multivalvular envolvimento na maioria dos pacientes que necessitam de cirurgia protética⁹⁵.

Embora os pacientes cirúrgicos que participaram de estudos durante as décadas de 1960 e 1970 estivessem em grande parte na faixa dos 20 a 30 anos⁹⁹, os pacientes de hoje chegam à cirurgia entre os 40 e 50 anos nas populações urbanas de países limítrofes – principalmente países de renda média alta¹⁰⁰. Com dois terços dos pacientes mitrais com mais de 40 anos apresentando graus de espessamento e rigidez dos folhetos¹⁰¹, o grupo reparável é limitado a uma minoria dos pacientes e mesmo com técnicas cirúrgicas sofisticadas apresenta altas taxas de reoperação¹⁰².

Nesse caos, as soluções protéticas precisam resolver o dilema da degeneração precoce em válvulas bioprotéticas¹⁰³ versus complicações tromboembólicas elevadas¹⁰⁴ em válvulas mecânicas para as quais a adesão é mais desafiadora¹⁰⁵. Considerando o acesso limitado à cirurgia cardíaca aberta em países onde a CR é prevalente¹⁰⁶, os implantes transcaterter simplificados de válvulas sintéticas de longa duração e acessíveis podem ser a chave para uma terapia cirúrgica acessível da CR em pacientes mais afetados pela doença¹⁰⁷.

REFERÊNCIAS

1. Gewitz MH, et al. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131:1806–1818.
2. Denny FW, Wannamaker LW, Brink WR, Rammelkamp CH Jr, Custer EA. Prevention of rheumatic fever; treatment of the preceding streptococcal infection. *J Am Med Assoc*. 1950;143:151–153.
3. Stollerman GH, Rusoff JH, Hirschfeld I. Prophylaxis against group A streptococci in rheumatic fever; the use of single monthly injections of benzathine penicillin G. *N Engl J Med*. 1955;252:787–792.
4. Carapetis JR. The stark reality of rheumatic heart disease. *Eur Heart J*. 2015;36:1070–1073.
5. Quinn RW. Comprehensive review of morbidity and mortality trends for rheumatic fever, streptococcal disease, and scarlet fever: the decline of rheumatic fever. *Rev Infect Dis*. 1989;11:928–953.

6. Ellis NM, Li Y, Hildebrand W, Fischetti VA, Cunningham MW. T cell mimicry and epitope specificity of cross-reactive T cell clones from rheumatic heart disease. *J Immunol.* 2005;175:5448–56.
7. Ellis NM, Kurahara DK, Vohra H, et al. Priming the immune system for heart disease: a perspective on group A streptococci. *J Infect Dis.* 2010;202:1059–67.
8. Fae KC, da Silva DD, Oshiro SE, et al. Mimicry in recognition of cardiac myosin peptides by heart intralesional T cell clones from rheumatic heart disease. *J Immunol.* 2006;176:5662–70.
9. Tandon R, Sharma M, Chandrashekhar Y, Kotb M, Yacoub MH, Narula J. Revisiting the pathogenesis of rheumatic fever and carditis. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10:171–7.
10. Galvin JE, Hemric ME, Ward K, Cunningham MW. Cytotoxic mAb from rheumatic carditis recognizes heart valves and laminin. *J Clin Invest.* 2000;106:217–24.
11. Williamson DA, Smeesters PR, Steer AC, et al. M protein analysis of streptococcus pyogenes isolates associated with acute rheumatic fever in New Zealand. *J Clin Microbiol.* 2015;53:3618–20.
12. Fraser WJ, Haffejee Z, Cooper K. Rheumatic aschoff nodules revisited— an immunohistological reappraisal of the cellular-component. *Histopathology.* 1995;27:457–61.
13. Scalzi V, Hadi HA, Alessandri C, et al. Anti-endothelial cell antibodies in rheumatic heart disease. *Clin Exp Immunol.* 2010;161:570–5.
14. Butcher JT, Simmons CA, Warnock JN. Mechanobiology of the aortic heart valve. *J Heart Valve Dis.* 2008;17:62–73.
15. Cunningham MW. Rheumatic fever revisited. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11:123.
16. Romani L, Steer AC, Whitfeld MJ, Kaldor JM. Prevalence of scabies and impetigo worldwide: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2015;15:960–7.
17. Bryant PA, Robins-Browne R, Carapetis JR, Curtis N. Some of the people, some of the time: susceptibility to acute rheumatic fever. *Circulation.* 2009;119:742–53.

18. Carapetis JR, Currie BJ. Group A streptococcus, pyoderma, and rheumatic fever. *Lancet*. 1996;347:1271–2.
19. Boukadida J, Hannechi N, Boukadida N, Ben Said H, Elmherbech H, Errai S. Beta-haemolytic streptococci in acute pharyngitis. *East Mediterr Health J*. 2003;9:172–7.
20. Benouda A, Sibile S, Ziane Y, Elouennass M, Dahani K, Hassani A. Place of *Streptococcus pyogenes* in the throat infection in Morocco and overview of its susceptibility to antibiotics. *Pathol Biol (Paris)*. 2009;57:76–80.
21. McMillanDJ, Dreze PA, Vu T, et al. Updated model of group A *Streptococcus* M proteins based on a comprehensive worldwide study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;19:E222–9.
22. Sanderson-Smith M, De Oliveira DM, Guglielmini J, et al. A systematic and functional classification of *Streptococcus pyogenes* that serves as a new tool for molecular typing and vaccine development. *J Infect Dis*. 2014;210:1325–38.
23. Steer AC, Jenney AW, Kado J, et al. Prospective surveillance of streptococcal sore throat in a tropical country. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:477–82.
24. Engel ME, Muhamed B, Whitelaw AC, Musvosvi M, Mayosi BM, Dale JB. Group A streptococcal emm type prevalence among symptomatic children in Cape Town and potential vaccine coverage. *Pediatr Infect Dis J*. 2013.
25. Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute rheumatic fever. *Lancet*. 2005;366:155–68.
26. Lawrence JG, Carapetis JR, Griffiths K, Edwards K, Condon JR. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: incidence and progression in the Northern Territory of Australia, 1997 to 2010. *Circulation*. 2013;128:492–501.
27. Rothenbühler M, O’Sullivan CJ, Stortecky S, et al. Active surveillance for rheumatic heart disease in endemic regions: a systematic review and meta-analysis of prevalence among children and adolescents. *Lancet Glob Health*. 2014;2:717–26.

28. Nana M, Stergiopoulos K. Pregnancy complicated by valvular heart disease: an update. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e000712.
29. Otto H, Saether SG, Banteyrga L, Haugen BO, Skjaerpe T. High prevalence of subclinical rheumatic heart disease in pregnant women in a developing country: an echocardiographic study. *Echocardiography.* 2011;28:1049–53.
30. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:685–94.
31. Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380:2197–223.
32. Katzenellenbogen JM, Knuiman MW, Sanfilippo FM, Hobbs MST, Thompson SC. Prevalence of stroke and coexistent conditions: disparities between Indigenous and non-Indigenous Western Australians. *Int J Stroke.* 2014;9:61–8.
33. Yacoub Wasef SZ. Gender differences in systemic lupus erythematosus. *Gend Med.* 2004;1:12–17.
34. Say L, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2014;2:e323–e333.
35. Brown A, McDonald MI, Calma T. Rheumatic fever and social justice. *Med J Aust.* 2007;186:557–558.
36. Riaz BK, et al. Risk factors of rheumatic heart disease in Bangladesh: a case–control study. *J Health Popul Nutr.* 2013;31:70–77.
37. Quinn RW. Epidemiology of group A streptococcal infections — their changing frequency and severity. *Yale J Biol Med.* 1982;55:265–270.
38. Carapetis JR, Currie BJ. Rheumatic fever in a high incidence population: the importance of monoarthritis and low-grade fever. *Arch Dis Child.* 2001;85:223–227.

39. Steer AC, Carapetis JR, Nolan TM, Shann F. Systematic review of rheumatic heart disease prevalence in children in developing countries: the role of environmental factors. *J Paediatr Child Health*. 2002;38:229–234.
40. Gordis L. Effectiveness of comprehensive-care programs in preventing rheumatic fever. *N Engl J Med*. 1973;289:331–335.
41. Omurzakova NA, et al. High incidence of rheumatic fever and rheumatic heart disease in the republics of Central Asia. *Int J Rheum Dis*. 2009;12:79–83.
42. Carapetis JR, Beaton A, Cunningham MW, Guilherme L, Karthikeyan G, Mayosi BM, Sable C, Steer A, Wilson N, Wyber R, et al. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2016;2:15084.
43. Raynes J, Frost HRC, Williamson D, Young PG, Baker E, Steemson JD, Loh JM, Proft T, Dunbar R, Carr PEA, et al. Serological Evidence of Immune Priming by Group A Streptococci in Patients with Acute Rheumatic Fever. *Front. Microbiol*. 2016;7:1119.
44. Webb RH, Grant C, Harnden A. Acute rheumatic fever. *BMJ*. 2015;351:3443.
45. Perricone C, Rinkevich S, Blank M, Landa-Rouben N, Alessandri C, Conti F, Leor J, Shoenfeld Y, Vatesini G. The autoimmune side of rheumatic fever. *Isr. Med. Assoc. J*. 2014;16:654–655.
46. Henningham A, Davies MR, Uchiyama S, van Sorge NM, Lund S, Chen KT, Walker M.J, Cole JN, Nizet V. Virulence role of the GlcNAc side chain of the lancefield cellwall carbohydrate antigen in non-M1-serotype group A Streptococcus. *mBio*. 2018;9:e02294-17.
47. Bennett J, Moreland NJ, Oliver J, Crane J, Williamson DA, Sika-Paotonu D, Harwood M, Upton A, Smith S, Carapetis J, et al. Understanding group A streptococcal pharyngitis and skin infections as causes of rheumatic fever: Protocol for a prospective disease incidence study. *BMC Infect. Dis*. 2019;19:633.

48. Thomas S, Bennett J, Jack S, Oliver J, Purdie G, Upton A, Baker MG. Descriptive analysis of group a streptococcus in skin swabs and acute rheumatic fever, Auckland, New Zealand, 2010–2016. *Lancet Reg. Health West. Pac.* 2021;8:100101.
49. Parks T, Smeesters PR, Steer AC. Streptococcal skin infection and rheumatic heart disease. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2012;25:145–153.
50. McDonald M, Currie BJ, Carapetis JR. Acute rheumatic fever: A chink in the chain that links the heart to the throat? *Lancet Infect. Dis.* 2004;4:40–245.
51. Bowen AC, Mahé A, Hay RJ, Andrews RM, Steer AC, Tong S, Carapetis J. The global epidemiology of impetigo: a systematic review of the population prevalence of impetigo and pyoderma. *PLoS ONE.* 2015;10:e0136789.
52. Woldu B, Bloomfield GS. Rheumatic heart disease in the twenty-first century. *Curr. Cardiol. Rep.* 2016;18:96.
53. Engel ME, Stander R, Vogel J, Adeyemo AA, Mayosi BM. Genetic susceptibility to acute rheumatic fever: a systematic review and meta-analysis of twin studies. *PLoS ONE.* 2011;6:e25326.
54. Ramasawmy R, Spina GS, Fae KC, Pereira AC, Nisihara R, Reason IJM, Grinberg M, Tarasoutchi F, Kalil J, Guilherme L. Association of Mannose-Binding Lectin Gene Polymorphism but Not of Mannose-Binding Serine Protease 2 with Chronic Severe Aortic Regurgitation of Rheumatic Etiology. *Clin. Vaccine Immunol.* 2008;15:932–936.
55. Catarino SJ, Boldt AB, Beltrame MH, Nisihara RM, Reason IJM. Association of MASP2 Polymorphisms and protein levels with rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Hum. Immunol.* 2014;75:1197–1202.
56. Machipisa T, Chong M, Muhamed B, Chishala C, Shaboodien G, Pandie S, de Vries J, Laing N, Joachim A, Daniels R, et al. Association of novel locus with rheumatic heart disease in black african individuals: findings from the RHDGen Study. *JAMA Cardiol.* 2021;6:1000–1011.
57. Parks T, Mirabel MM, Kado J, Auckland K, Nowak J, Rautanen A, Mentzer AJ, Marijon E, Jouven X, Perman ML, et al. Association between a common

immunoglobulin heavy chain allele and rheumatic heart disease risk in Oceania. *Nat. Commun.* 2017;8:14946.

58. Okello E, Kakande B, Sebatta E, Kayima J, Kuteesa M, Mutatina B, Nyakoojo W, Lwabi P, Mondo CK, Odoi-Adome R, et al. Socioeconomic and environmental risk factors among rheumatic heart disease patients in Uganda. *PLoS ONE.* 2012;7:e43917.

59. Kingué S, Ba SA, Balde D, Diarra MB, Anzouan-Kacou J-B, Anisubia B, Damorou J-M, Ndobu P, Menanga A, Kane A, et al. The VALVAFRIC study: A registry of rheumatic heart disease in Western and Central Africa. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2016;109:321–329.

60. Baker MG, Gurney J, Oliver J, Moreland NJ, Williamson DA, Pierse N, Wilson N, Merriman TR, Percival T, Murray C, et al. Risk Factors for acute rheumatic fever: literature review and protocol for a case-control study in New Zealand. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2019;16:4515.

61. Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin. Microbiol. Rev.* 2000;13:470–511.

62. Karthikeyan G, Guilherme L. Acute rheumatic fever. *Lancet.* 2018;392:161–174.

63. Beaton A, Carapetis J. The 2015 revision of the Jones criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever: Implications for practice in low-income and middle-income countries. *Heart Asia.* 2015;7:7–11.

64. Szczygielska I, Hernik E, Kołodziejczyk B, Gazda A, Maslińska M, Gietka P. Rheumatic fever—new diagnostic criteria. *Reumatologia.* 2018;56:37.

65. Kumar RK, Antunes MJ, Beaton A, Mirabel M, Nkomo VT, Okello E, Regmi PR, Reményi B, Sliwa-Hähnle K, Zühlke LJ, et al. Contemporary diagnosis and management of rheumatic heart disease: implications for closing the gap: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020;142:e337–e357.

66. Remenyi B, ElGuindy A, Smith SC, Yacoub M, Holmes DR. Valvular aspects of rheumatic heart disease. *Lancet.* 2016;387:1335–1346.

67. Yeong M, Silbery M, Finucane K, Wilson NJ, Gentles TL. Mitral valve geometry in paediatric rheumatic mitral regurgitation. *Pediatr. Cardiol.* 2015;36:827–834.
68. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. J. CardioThorac. Surg.* 2021;60:727–800.
69. Gentles TL, Finucane AK, Remenyi B, Kerr AR, Wilson NJ. Ventricular function before and after surgery for isolated and combined regurgitation in the young. *Ann. Thorac. Surg.* 2015;100:1383–1389.
70. Zuhlke L, Engel M, Karthikeyan G, Rangarajan S, Mackie P, Cupido B, Mauff K, Islam S, Daniels R, Francis V, et al. Clinical outcomes in 3343 children and adults with rheumatic heart disease from 14 low- and middle-income countries: two-year follow-up of the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY Study). *Circulation.* 2016;134:1456–1466.
71. Généreux P, Stone GW, O’Gara PT, Marquis-Gravel G, Redfors B, Giustino G, Pibarot P, Bax JJ, Bonow RO, Leon MB. Natural History, Diagnostic Approaches, and Therapeutic Strategies for Patients with Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;67:2263–2288.
72. Watkins DA, Beaton AZ, Carapetis JR, Karthikeyan G, Mayosi BM, Wyber R, Yacoub MH, Zühlke LJ. Rheumatic heart disease worldwide: JACC Scientific Expert Panel. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;72:1397–1416.
73. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10:1–25.
74. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular

regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr.* 2010;11:307–32.

75. de Agustin JA, Mejia H, Viliani D, et al. Proximal flow convergence method by three-dimensional color Doppler echocardiography for mitral valve area assessment in rheumatic mitral stenosis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27:838–45.

76. Apor AN, Nagy A, Merkely B. The role and potential of 3D echocardiography in the assessment of mitral regurgitation. *Eur Cardiol.* 2012;8:165–70.

77. Chikwe J, Adams DH, Su KN, et al. Can three dimensional echocardiography accurately predict complexity of mitral valve repair? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41:518–24.

78. Zuhlke LJ, Engel ME, Nkepu S, Mayosi BM. Evaluation of a focussed protocol for hand-held echocardiography and computer-assisted auscultation in detecting latent rheumatic heart disease in scholars. *Cardiol Young.* 2015:1–10.

79. Saxena A. Rheumatic heart disease screening by “point-of-care” echocardiography: an acceptable alternative in resource limited settings? *Transl Pediatr.* 2015;4:210–3.

80. SeraphimA, Paschou SA, Grapsa J, Nihoyannopoulos P. Pocket-sized echocardiography devices: one stop shop service? *J Cardiovasc Ultrasound.* 2016;24:1–6.

81. Narang R, Chadha DS, Goel K, et al. Screening coronary angiography prior to surgery in rheumatic valvular heart disease: a study of 2,188 patients. *J Heart Valve Dis.* 2009;18:455–60.

82. Shriki J, Talkin B, Thomas IC, Farvid A, Colletti PM. Delayed gadolinium enhancement in the atrial wall: a novel finding in 3 patients with rheumatic heart disease. *Tex Heart Inst J.* 2011;38:56–60.

83. Cawley PJ, Maki JH, Otto CM. Cardiovascular magnetic resonance imaging for valvular heart disease: technique and validation. *Circulation*. 2009;119:468–78.
84. Karamitsos TD, Myerson SG. The role of cardiovascular magnetic resonance in the evaluation of valve disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2011;54:276–86.
85. Lopez-Mattei JC, Shah DJ. The role of cardiac magnetic resonance in valvular heart disease. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2013;9:142–8.
86. Wilkins GT, Weyman AE, Abascal VM, Block PC, Palacios IF. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: an analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation. *Br Heart J*. 1988;60:299–308.
87. Reyes VP, Raju BS, Wynne J, et al. Percutaneous balloon valvuloplasty compared with open surgical commissurotomy for mitral stenosis. *N Engl J Med*. 1994;331:961–7.
88. Ben Farhat M, Ayari M, Maatouk F, et al. Percutaneous balloon versus surgical closed and open mitral commissurotomy: seven-year follow-up results of a randomized trial. *Circulation*. 1998;97:245–50.
89. Rifaie O, El-Itriby A, Zaki T, Abdeldayem TM, Nammass W. Immediate and long-term outcome of multiple percutaneous interventions in patients with rheumatic valvular stenosis. *EuroIntervention J EuroPCR Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. 2010;6:227–32.
90. Yankah C, Fynn-Thompson F, Antunes M, et al. Cardiac surgery capacity in sub-saharan Africa: quo vadis? *Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;62:393–401.
91. Zühlke LJ, Karthikeyan G. Primary prevention for rheumatic fever. *Glob Heart*. 2013;8:221–6.
92. Bitar FF, Hayek P, Obeid M, Gharzeddine W, Mikati M, Dbaibo GS. Rheumatic fever in children: a 15-year experience in a developing country. *Pediatr Cardiol*. 2000;21:119–22.

93. EssopMR, Nkomo VT. Rheumatic and nonrheumatic valvular heart disease: epidemiology, management, and prevention in Africa. *Circulation*. 2005;112:3584–91.
94. Antunes MJ, Kinsley RH. Mitral valve annuloplasty: results in an underdeveloped population. *Thorax*. 1983;38:730–6.
95. Tadele H, Mekonnen W, Tefera E. Rheumatic mitral stenosis in children: more accelerated course in sub-Saharan patients. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013;13:95.
96. Remenyi B, Webb R, Gentles T, et al. Improved longterm survival for rheumatic mitral valve repair compared to replacement in the young. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2013;4:155–64.
97. Tomai F, Gaspardone A, Versaci F, et al. Twenty year follow-up after successful percutaneous balloon mitral valvuloplasty in a large contemporary series of patients with mitral stenosis. *Int J Cardiol*. 2014;177:881–5.
98. Geldenhuys A, Koshy JJ, Human PA, Mtwale JF, Brink JG, Zilla P. Rheumatic mitral repair versus replacement in a threshold country: the impact of commissural fusion. *J Heart Valve Dis*. 2012;21:424–32.
99. AntunesMJ, Wessels A, Sadowski RG, et al. Medtronic Hall valve replacement in a third-world population group. A review of the performance of 1000 prostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1988;95:980–93.
100. Bakir I, Onan B, Onan IS, GulM, Uslu N. Is rheumatic mitral valve repair still a feasible alternative?: indications, technique, and results. *Tex Heart Inst J*. 2013;40:163–9.
101. Marcus RH, Sareli P, Pocock WA, Barlow JB. The spectrum of severe rheumatic mitral valve disease in a developing country. Correlations among clinical presentation, surgical pathologic findings, and hemodynamic sequelae. *Ann Intern Med*. 1994;120:177–83.
102. Waikittipong S. Mitral valve repair for rheumatic mitral regurgitation: mid-term results. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2015;23:658–64.

103. Antunes MJ. Bioprosthetic valve replacement in children—long-term follow-up of 135 isolated mitral valve implantations. *Eur Heart J.* 1984;5:913–8.
104. Katircioglu SF, Ulus AT, Yamak B, Ozsoyler I, Birincioglu L, Tasdemir O. Acute mechanical valve thrombosis of the St. Jude medical prosthesis. *J Card Surg.* 1999;14:164–8.
105. Zilla P, Brink J, Human P, Bezuidenhout D. Prosthetic heart valves: catering for the few. *Biomaterials.* 2008;29:385–406.
106. Sliwa K, Zilla P. Rheumatic heart disease: the tip of the iceberg. *Circulation.* 2012;125:3060–2.
107. Sliwa K, Johnson MR, Zilla P, Roos-Hesselink JW. Management of valvular disease in pregnancy: a global perspective. *Eur Heart J.* 2015;36:1078–89.