

CAPÍTULO 52

ARTIGO DE REVISÃO

RESPOSTAS AUTOIMUNES E REMODELAÇÃO VALVAR NA FEBRE REUMÁTICA

Autor Principal

Rodrigo de Lemos Soares Patriota

Coautores

Christiane de Paula Jued Moyses

Lucas Rodrigues da Silva

Talmon Leite Felix Monteiro

Yan Lukas Rocha e Silva

Jorge Ferreira da Silva Júnior

Rodrigo Dourado Teles

Resumo A febre reumática aguda permanece como uma condição de elevada relevância clínica e social, representando um desafio persistente em nações em desenvolvimento onde a infraestrutura sanitária é precária e o acesso a cuidados preventivos é limitado. Esta patologia multissistêmica decorre de uma resposta imunitária anômala à faringite causada pelo *Streptococcus pyogenes*, manifestando-se por meio de uma cascata de eventos inflamatórios que atingem de forma agressiva o coração, as articulações, o tecido subcutâneo e o sistema nervoso central. O mecanismo biológico fundamental reside no mimetismo molecular, processo no qual a semelhança estrutural entre antígenos bacterianos, especificamente a proteína M, e proteínas do hospedeiro, como a miosina e o colágeno, induz a produção de anticorpos de reação cruzada e a ativação de clones de células T autorreativas. Evidências clínicas consolidadas demonstram que, embora as manifestações articulares e neurológicas apresentem uma natureza transitória, a cardite reumática pode resultar em remodelamento valvar permanente e progressivo, estabelecendo a doença cardíaca reumática como a principal causa de mortalidade cardiovascular em jovens nessas regiões. O diagnóstico na prática médica atual fundamenta-se na aplicação rigorosa dos critérios de Jones revisados, que agora incorporam a ecocardiografia com Doppler como ferramenta essencial para a detecção de valvulite subclínica, permitindo a identificação de danos estruturais antes da manifestação de sopros audíveis. O manejo terapêutico e a contenção da progressão da doença dependem da administração sistemática de penicilina, tanto na fase aguda quanto na profilaxia secundária a longo prazo, visando interromper o ciclo de recidivas inflamatórias. As implicações futuras para o controle desta patologia envolvem o desenvolvimento de vacinas baseadas em clusters proteicos e o mapeamento de loci de suscetibilidade genética, buscando otimizar a triagem de indivíduos em alto risco. A integração de políticas de saúde pública com o suporte cirúrgico avançado mostra-se indispensável para reduzir o impacto socioeconômico e garantir a preservação funcional do sistema circulatório nas gerações futuras.

Palavras-chave: Febre reumática aguda; Cardite reumática; Estenose valvar; Insuficiência valvar; Ecocardiograma

1. EVOLUÇÃO HISTÓRICA E O REAQUECIMENTO DO INTERESSE CIENTÍFICO

A trajetória da febre reumática aguda (FRA) na literatura médica é marcada por períodos de intensa investigação seguidos por fases de relativo declínio no interesse acadêmico, fenômeno diretamente atrelado à erradicação da doença nos países industrializados durante meados do século XX. O intervalo compreendido entre as décadas de 1940 e 1960 é frequentemente citado como o ápice da pesquisa clínica nesta área, período em que se confirmou que o tratamento da faringite por *Streptococcus* do grupo A (GAS) com penicilina poderia prevenir a ocorrência subsequente da FRA, estabelecendo as bases da profilaxia primária. Adicionalmente, ensaios clínicos daquela época validaram a eficácia da penicilina G benzatina na profilaxia secundária, intervenções que permanecem como os fundamentos centrais do manejo da doença até a atualidade.

Porém, a redução drástica na incidência da patologia na América do Norte e na Europa após a década de 1960 resultou em uma diminuição proporcional nos investimentos e na vigilância epidemiológica global. Essa retração foi tão expressiva que, ao final da década de 1990, a participação da Organização Mundial da Saúde (OMS) na contenção dos casos de cardite reumática era mínima, apesar de os índices de infecção continuarem a subir de forma alarmante nas regiões periféricas do globo. O ressurgimento do interesse científico no século XXI foi impulsionado por uma nova geração de investigadores provenientes das áreas mais afetadas, notadamente na África Subsaariana e no sul da Ásia, que trouxeram à luz a magnitude persistente dos danos socioeconômicos causados por esta enfermidade. A compreensão das manifestações que distinguem a fase aguda do dano crônico é vital para a estratificação clínica. A Tabela 1 organiza as definições fundamentais que orientam o diagnóstico e o acompanhamento dos pacientes.

Tabela 1 – Caracterização clínica e evolutiva das patologias reumáticas

Condição Clínica	Mecanismo Fisiopatológico e Alvos Biológicos	Manifestações e Consequências Clínicas
Febre Reumática Aguda (FRA)	Resposta autoimune sistêmica após infecção por <i>Streptococcus</i> do grupo A.	Acomete articulações, coração, cérebro e pele; tende a recorrer com novas infecções.
Cardite Reumática (CR)	Inflamação ativa das estruturas cardíacas, com	Pode resultar em danos crônicos permanentes após a resolução do surto inflamatório inicial.

Condição Clínica	Mecanismo Fisiopatológico e Alvos Biológicos	Manifestações e Consequências Clínicas
	predileção pelas valvas mitral e aórtica.	
Doença Cardíaca Reumática (DCR)	Remodelamento e dano persistente do aparelho valvar pós-cardite.	Manifesta-se como regurgitação ou estenose; complicações incluem insuficiência cardíaca e fibrilação atrial.

2. DINÂMICA EPIDEMIOLÓGICA E DISPARIDADES DEMOGRÁFICAS

A análise epidemiológica da FRA revela uma incidência que atinge seu ponto máximo na faixa etária entre 5 e 15 anos, sendo considerada uma condição rara em indivíduos acima de 30 anos. Em comunidades onde a doença é endêmica, aproximadamente 60% das crianças e adolescentes que sofrem um surto agudo progredirão para a doença cardíaca reumática crônica, evidenciando a alta taxa de conversão para danos permanentes. Embora a incidência inicial da fase aguda não apresente disparidades significativas entre os sexos, o risco de desenvolvimento de DCR é substancialmente elevado em mulheres, apresentando uma probabilidade entre 1,6 e 2,0 vezes maior em comparação aos homens.

Essa vulnerabilidade feminina superior decorre de uma intersecção de fatores biológicos e sociais. Fatores intrínsecos, como a maior suscetibilidade a respostas autoimunes — padrão também observado no lúpus eritematoso sistêmico — combinam-se com variáveis extrínsecas, como a maior exposição a infecções por GAS durante o cuidado direto com os filhos e o acesso frequentemente limitado aos serviços de saúde especializados. Além disso, a DCR durante o período gestacional tem sido identificada como uma das principais causas de mortalidade materna indireta em países em desenvolvimento, respondendo por até 25% de todos os óbitos maternos em regiões como a África do Sul e o Senegal.

A distribuição global da DCR reflete duas realidades epidemiológicas distintas. Nos países desenvolvidos, a carga da doença é representada por sobreviventes de uma epidemia ocorrida em meados do século XX, indivíduos que hoje possuem mais de 50 anos de idade. Em contrapartida, nas nações em desenvolvimento e em comunidades indígenas desfavorecidas em países industrializados, observa-se uma incidência muito alta em jovens, com uma curva de sobrevivência que declina precocemente devido à gravidade do dano valvar e à escassez de suporte cirúrgico. Na Austrália, por exemplo, a DCR é responsável por quase um quarto dos casos de acidente vascular cerebral em populações indígenas entre 20 e 34 anos, demonstrando o impacto devastador da patologia na idade produtiva.

3. DETERMINANTES AMBIENTAIS E O PESO DA VULNERABILIDADE SOCIAL

Os riscos populacionais associados à FRA e à DCR são predominantemente explicados por variáveis ambientais e socioeconômicas. A pobreza atua como o pano de fundo onde múltiplos fatores de risco se sobrepõem, dificultando a elucidação da contribuição isolada de cada elemento. Entre esses determinantes, a superlotação domiciliar é amplamente reconhecida como o fator de maior impacto, facilitando a transmissão inter-humana rápida das cepas reumatogênicas de estreptococos. A redução histórica na densidade habitacional foi, inclusive, um dos pilares que sustentaram o declínio da incidência da doença nos países desenvolvidos ao longo do século passado.

A localidade geográfica também exerce influência direta sobre a probabilidade de infecção. Indígenas australianos residentes em áreas remotas apresentam uma probabilidade 3,3 vezes superior de desenvolver FRA em comparação com indivíduos da mesma etnia que vivem em centros urbanos, o que reflete as disparidades no acesso aos cuidados médicos e à profilaxia primária. Além das condições de moradia, a instabilidade social e os conflitos armados têm sido correlacionados com o surgimento rápido de surtos de febre reumática, uma consequência direta do deslocamento forçado de populações e da precariedade das condições de higiene.

4. MECANISMOS DE ADESÃO E INVASÃO INTRACELULAR

O início da cascata patológica que culmina na febre reumática aguda depende de uma interação primária e sofisticada entre as adesinas bacterianas e a superfície das células epiteliais do hospedeiro. O *Streptococcus pyogenes* utiliza uma gama diversificada de moléculas de superfície para garantir a colonização eficaz e a subsequente evasão das defesas naturais. Entre esses componentes, a proteína M e as proteínas de ligação à fibronectina, como a SfbI, desempenham funções determinantes na internalização do patógeno. Este processo de invasão intracelular não apenas facilita o transporte bacteriano através das barreiras epiteliais, mas também permite a persistência do organismo em nichos protegidos, uma vez que a cápsula de ácido hialurônico e a própria proteína M inibem a opsonização e a fagocitose pelos macrófagos.

A persistência do estímulo antigênico em indivíduos geneticamente vulneráveis é o que permite a transição de uma infecção superficial para uma resposta imunomediada sistêmica. A resposta imune humoral e celular, originalmente direcionada contra os antígenos estreptocócicos, passa a reconhecer erroneamente epítomos presentes em tecidos nobres como o miocárdio, as articulações e o sistema nervoso central. Esta perda de especificidade é o fundamento do mimetismo molecular, onde a semelhança conformacional entre as proteínas bacterianas e as estruturas humanas induz um ataque autoimune persistente.

5. A BIOLOGIA DO MIMETISMO MOLECULAR E A REATIVIDADE CRUZADA

O conceito de mimetismo molecular na febre reumática fundamenta-se na semelhança estrutural entre a proteína M estreptocócica e diversas proteínas humanas que possuem uma conformação em hélice alfa do tipo *coiled-coil*. Anticorpos isolados de pacientes acometidos pela cardite reumática demonstram uma capacidade inequívoca de reagir de forma cruzada tanto com a proteína M quanto com a miosina cardíaca, a laminina, a tropomiosina e a vimentina. Estudos experimentais indicam que esses anticorpos de reação cruzada apresentam níveis elevados especialmente em indivíduos com comprometimento valvar severo, sofrendo uma redução drástica após a exérese cirúrgica dos tecidos inflamados, o que reforça a correlação direta entre a carga desses anticorpos e o prognóstico clínico desfavorável.

Além da miosina miocárdica, o polissacarídeo da parede celular do GAS, composto por N-acetil-glucosamina, atua como um alvo primário para a resposta humoral. A ligação desses anticorpos ao endotélio valvar promove a regulação positiva da molécula de adesão VCAM-1 (*molécula de adesão de células vasculares 1*), facilitando o recrutamento e o extravasamento de linfócitos T para o interior do estroma valvar. A Tabela 2 sintetiza os principais alvos moleculares envolvidos nesta interação patológica e as consequências teciduais relacionadas.

Tabela 2 – Alvos moleculares do mimetismo imunológico na FRA e CR

Antígeno Estreptocócico	Alvo no Hospedeiro Humano	Consequência Patológica Sistêmica
Proteína M (Hélice Alfa)	Miosina cardíaca, Tropomiosina e Vimentina.	Cardite e prejuízo na contratilidade miocárdica.
N-acetil-glucosamina	Endotélio valvar e Lâmina da válvula.	Valvulite e indução da expressão de VCAM-1.
Cápsula de Ácido Hialurônico	Tecido sinovial e Cartilagem.	Artrite e Poliartrite migratória.
Peptídeo PARF (Proteína M)	Colágeno Tipo IV (Região CB3).	Inflamação do tecido conjuntivo subendotelial.
Proteínas de Superfície	Células dos núcleos da base (Cérebro).	Coreia de Sydenham e distúrbios motores.

6. RESPOSTA CELULAR, CITOCINAS E O PAPEL DO COLÁGENO

A destruição valvar na cardite reumática não é mediada exclusivamente por anticorpos, dependendo criticamente da infiltração de clones de células T autorreativas. Estas células, ao reconhecerem epítomos compartilhados entre a bactéria e o hospedeiro, diferenciam-se predominantemente em linfócitos CD4+ do fenótipo TH1 e TH17. A secreção contínua de interferon-gama (IFN- γ) por essas células promove um ambiente de inflamação crônica que induz a cicatrização patológica e a fibrose. Simultaneamente, a produção de interleucina-17A (IL-17A) favorece a neovascularização em tecidos que são fisiologicamente avasculares, como os folhetos valvares, criando uma via de acesso permanente para novos infiltrados celulares e agravando a lesão estrutural.

A participação do colágeno neste processo tem recebido atenção renovada. O domínio proteico denominado PARF (*peptídeo associado à febre reumática*), presente em determinadas cepas reumatogênicas de GAS, possui a capacidade de se ligar especificamente à região CB3 do colágeno tipo IV. Esta ligação resulta em uma resposta imunitária dirigida contra o próprio colágeno, desencadeando processos inflamatórios no tecido conjuntivo perivascular e subendotelial. Embora esta via seja ativada de forma mais intensa quando a válvula já apresenta danos prévios e o colágeno subjacente está exposto, ela contribui decisivamente para a manutenção do ciclo de agressão tecidual.

7. CARACTERIZAÇÃO HISTOPATOLÓGICA: OS NÓDULOS DE ASCHOFF

A manifestação morfológica mais específica da cardite reumática é o surgimento dos nódulos de Aschoff, considerados as lesões patognomônicas da doença. Estes granulomas intersticiais caracterizam-se por uma zona central de necrose fibrinoide, cercada por um infiltrado de linfócitos, plasmócitos e células multinucleadas gigantes, conhecidas como células de Anitschkow. Esses nódulos podem ser identificados em diversas áreas do miocárdio e do endocárdio durante a fase aguda da infecção.

Enquanto as lesões miocárdicas e pericárdicas, incluindo a pericardite fibrinosa, frequentemente apresentam uma resolução completa sem deixar sequelas funcionais permanentes, a valvulite reumática segue um curso clínico distinto. A incapacidade de regeneração completa das células endoteliais valvares, aliada à exposição contínua do colágeno e à neovascularização inflamatória, conduz inevitavelmente à fibrose densa e à calcificação progressiva. Este processo de cicatrização defeituosa é o que transforma a cardite aguda na doença cardíaca reumática crônica, com fusão comissural e encurtamento das cordas tendíneas que comprometem definitivamente a dinâmica circulatória.

8. DIAGNÓSTICO SINDRÔMICO: OS CRITÉRIOS DE JONES

O diagnóstico da febre reumática aguda não apoia em um teste laboratorial isolado ou uma característica clínica patognomônica, mas resulta da integração criteriosa de manifestações multissistêmicas e evidências de infecção estreptocócica prévia. Desde a sua formulação original em 1944, os critérios de Jones fornecem a estrutura fundamental para o diagnóstico sindrômico, organizando as apresentações em manifestações maiores e menores conforme o potencial de especificidade para a doença.

As manifestações maiores representam os pilares da FRA e incluem a poliartrite migratória, que acomete predominantemente as grandes articulações de forma assimétrica em cerca de 60% a 80% dos pacientes; pancardite, envolvendo valvulite, miocardite e pericardite, identificada em até 80% dos casos; e o envolvimento do sistema nervoso central, manifestado pela coreia de Sydenham em aproximadamente 10% a 30% dos indivíduos. Menos frequentes, mas altamente específicos, são os nódulos subcutâneos e o eritema marginado, este último presente em menos de 6% da população afetada. Os critérios menores, por sua vez, compreendem a artralgia, a febre, a elevação dos reagentes de fase aguda — como a velocidade de hemossedimentação (VHS) ≥ 60 mm/h e a proteína C reativa (PCR) ≥ 3 mg/dL — e o prolongamento do intervalo PR no eletrocardiograma.

9. ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO E A REVISÃO DE 2015

A atualização dos critérios de Jones em 2015 introduziu modificações substanciais que refinaram a acurácia diagnóstica em diferentes contextos epidemiológicos. A principal inovação reside na estratificação das populações em grupos de baixo risco e de risco moderado a alto, baseada na incidência local de FRA e na prevalência de doença cardíaca reumática (DCR). Essa diferenciação permite que manifestações mais sutis, como a monoartrite ou a febre de menor intensidade, sejam consideradas critérios maiores em regiões onde a doença permanece endêmica.

Outro avanço determinante foi a recomendação de que todos os pacientes com suspeita de FRA sejam submetidos à ecocardiografia com Doppler. Esta diretriz fundamenta-se em evidências de que a cardite subclínica — caracterizada por alterações valvares detectáveis ao exame de imagem, mas sem sopros audíveis ao exame físico — possui uma prevalência ponderada de 16,8%, e quase metade desses pacientes apresenta deterioração progressiva da função valvar ao longo do tempo. A Tabela 3 detalha a organização atual dos critérios conforme o risco populacional.

Tabela 3 – Critérios de Jones revisados (2015) conforme o risco populacional

Categoria	População de Baixo Risco	Populações de Risco Moderado a Alto
Critérios Maiores	Poliartrite; Cardite (clínica ou subclínica); Coreia; Eritema marginado; Nódulos subcutâneos.	Artrite (Poliartrite, Monoartrite ou Poliartralgia); Cardite (clínica ou subclínica); Coreia; Eritema marginado; Nódulos subcutâneos.
Critérios Menores	Poliartralgia; Febre ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$); VHS ≥ 60 mm/h ou PCR ≥ 3 mg/dL; Intervalo PR prolongado.	Monoartralgia; Febre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$); VHS ≥ 30 mm/h ou PCR ≥ 3 mg/dL; Intervalo PR prolongado.
Requisito Comum	Evidência de infecção prévia por GAS (ASO elevado, cultura de orofaringe ou teste rápido positivo).	Evidência de infecção prévia por GAS (ASO elevado, cultura de orofaringe ou teste rápido positivo).

10. ESPECTRO DAS LESÕES VALVARES NA CARDITE REUMÁTICA

A cardite reumática (CR) manifesta-se predominantemente através do espessamento, fibrose e fusão comissural do aparelho valvar, atingindo com maior frequência as estruturas do lado esquerdo do coração. A sintomatologia depende da gravidade do comprometimento e da rapidez da progressão, podendo variar de um período latente prolongado até quadros de insuficiência cardíaca descompensada e arritmias complexas.

10.1 Insuficiência e estenose mitral

A regurgitação mitral (RM) é a lesão valvar predominante na infância, resultante da valvulite aguda que provoca dilatação anular e alongamento das cordas tendíneas. Esse processo causa o arqueamento excessivo do folheto anterior e a falha de coaptação, resultando em sobrecarga volêmica do ventrículo esquerdo. Embora muitos pacientes tolerem a RM crônica por longos períodos, a apresentação tardia frequentemente envolve dispneia avançada e disfunção ventricular irreversível.

Já a estenose mitral (EM) é considerada a lesão patognomônica da febre reumática, sendo mais prevalente na idade adulta. Ela decorre da fusão das comissuras e do espessamento fibroso dos folhetos, que assumem um aspecto de abaulamento em "joelho" durante a diástole. A restrição do orifício mitral eleva a pressão no átrio esquerdo, podendo desencadear hipertensão pulmonar, dilatação do ventrículo direito e fibrilação atrial.

10.2 Envolvimento aórtico e tricúspide

A valvopatia aórtica na CR geralmente coexiste com o comprometimento mitral e caracteriza-se pelo espessamento das bordas dos folhetos e fusão comissural. A regurgitação aórtica apresenta um início gradual, permitindo uma fase assintomática prolongada através de mecanismos compensatórios de hipertrofia ventricular. Por outro lado, a estenose aórtica isolada é incomum e carrega um prognóstico sombrio uma vez que os sintomas de síncope ou insuficiência cardíaca se manifestam, com mortalidade superior a 90% em poucos anos sem intervenção. O envolvimento da valva tricúspide ocorre frequentemente de forma secundária à sobrecarga pressórica das câmaras esquerdas, embora a valvulite primária possa causar insuficiência cardíaca direita e agravar significativamente o prognóstico global. A Tabela 4 organiza os achados clínicos e hemodinâmicos das principais lesões valvares.

Tabela 4 – Manifestações clínicas e hemodinâmicas das lesões valvares reumáticas

Lesão Valvar	Mecanismo de Dano Estrutural	Repercussão Hemodinâmica Primária	Sintomas Predominantes
Regurgitação Mitral	Dilatação anular e alongamento cordal.	Sobrecarga de volume do VE e AE.	Dispneia, fadiga e palpitações.
Estenose Mitral	Fusão comissural e fibrose de folhetos.	Aumento da pressão no AE e hipertensão pulmonar.	Falta de ar aos esforços e ortopneia.
Regurgitação Aórtica	Espessamento das bordas e falha de coaptação.	Sobrecarga diastólica do ventrículo esquerdo.	Pulso amplo e insuficiência cardíaca progressiva.
Doença Tricúspide	Valvulite primária ou secundária à DCR esquerda.	Insuficiência cardíaca direita.	Edema periférico e ascite.

11. AVALIAÇÃO MULTIMODAL NA CARDIOPATIA REUMÁTICA

A precisão na caracterização das lesões valvares secundárias à cardite reumática (CR) exige o emprego de tecnologias que transcendam a ecocardiografia

bidimensional convencional. O estabelecimento de uma conduta terapêutica definitiva, seja ela cirúrgica ou por intervenção via cateter, depende da análise minuciosa da morfologia do aparelho valvar e das repercussões hemodinâmicas intracavitárias. Em cenários de maior complexidade, especialmente em pacientes com idades mais avançadas ou quando os achados do exame transtorácico se mostram insuficientes para guiar a decisão clínica, a ecocardiografia transesofágica torna-se um recurso indispensável para a definição detalhada das alterações estruturais.

A estenose mitral (EM) é reconhecida como a lesão patognomônica da febre reumática, apresentando um padrão de fusão comissural e espessamento das cordas tendíneas que resulta no movimento restrito e paradoxal dos folhetos. A avaliação da gravidade desta estenose é realizada através do cálculo da área valvar mitral, utilizando métodos de planimetria e pressão derivada de Doppler, fundamentais para a indicação de procedimentos de desobstrução. Paralelamente, o envolvimento da valva aórtica, frequentemente associado a lesões mitrais, manifesta-se pelo espessamento das bordas dos folhetos e fusão das comissuras, processo que invariavelmente conduz à regurgitação ou estenose.

11.1 Avanços com a ecocardiografia tridimensional e portátil

A integração da ecocardiografia tridimensional (3DE) ao fluxo de trabalho clínico permitiu uma visualização sem precedentes de todo o aparato valvar mitral. Esta modalidade permite medir com maior exatidão a área da *vena contracta* e a superfície de isovelocidade proximal (PISA), eliminando suposições geométricas que limitavam a precisão dos cálculos bidimensionais. Para o cirurgião, o mapeamento obtido pelo 3DE é uma ferramenta de planejamento essencial, permitindo prever a complexidade de um eventual reparo valvar antes mesmo da abertura da cavidade cardíaca.

Em regiões endêmicas com recursos limitados, a ecocardiografia portátil emergiu como uma solução de baixo custo e alta eficiência para a triagem de populações assintomáticas. Embora possua limitações técnicas inerentes ao seu tamanho reduzido, sua capacidade de identificar valvopatias reumáticas latentes e avaliar a função ventricular em ambientes remotos tem demonstrado um impacto positivo na detecção precoce e no início da profilaxia secundária.

11.2 Ressonância magnética e cateterismo cardíaco

A ressonância magnética cardiovascular (RMC) multiparamétrica oferece vantagens qualitativas sobre a ultrassonografia, especialmente pela sua capacidade de fornecer dados precisos e reprodutíveis sobre a caracterização tecidual. Através do uso de sequências de pulso específicas, a RMC permite identificar a presença de fibrose miocárdica e edema, informações que possuem valor prognóstico considerável na evolução da insuficiência cardíaca de origem reumática. Mas, o elevado custo e a incompatibilidade com certos implantes metálicos ainda restringem o uso desta tecnologia a centros de excelência.

O cateterismo cardíaco, embora raramente indicado apenas para o diagnóstico primário da CR, mantém sua relevância no planejamento pré-operatório de pacientes com idade superior a 40 anos para homens e 50 anos para mulheres, visando descartar a presença de doença arterial coronariana coexistente. Em casos de discrepância entre os sintomas clínicos e os achados da ecocardiografia, a medição direta das pressões e dos gradientes transvalvares via cateter permite ajustar as decisões de tratamento com maior segurança hemodinâmica. A Tabela 5 sintetiza a aplicação de cada modalidade diagnóstica.

Tabela 5 – Comparação técnica das modalidades de imagem na avaliação da CR

Modalidade de Exame	Vantagem Técnica Primária	Aplicação Clínica Decisiva	Limitações Relevantes
Ecocardiografia 2D/Doppler	Acessibilidade e avaliação hemodinâmica em tempo real.	Padrão-ouro para diagnóstico inicial e seguimento.	Dependência da janela acústica do paciente.
Ecocardiografia 3D	Visualização anatômica completa e precisão na medição de áreas.	Planejamento de reparos valvares complexos.	Exige equipamentos avançados e treinamento especializado.
Ressonância Magnética (RMC)	Caracterização tecidual (fibrose e edema miocárdico).	Avaliação detalhada do dano tecidual intersticial.	Custo elevado e restrições por implantes metálicos.
Cateterismo Cardíaco	Medição direta de pressões e avaliação coronariana.	Planejamento pré-cirúrgico em pacientes idosos.	Procedimento invasivo com riscos inerentes ao acesso vascular.

12. ESTRATÉGIAS DE INTERVENÇÃO: DA VALVOTOMIA À SUBSTITUIÇÃO PROTÉTICA

Quando a cardite reumática evolui para lesões estenóticas ou regurgitantes sintomáticas, a intervenção mecânica torna-se a única via para a preservação da vida e da qualidade funcional. A escolha do procedimento é determinada pela gravidade da lesão, pelo estado morfológico das válvulas e pela idade do paciente.

12.1 Valvotomia mitral percutânea (VMP) por balão

A VMP é consolidada como o procedimento de eleição para pacientes que apresentam estenose mitral grave e sintomática, desde que a morfologia valvar seja favorável. A adequação do paciente para esta técnica é avaliada por pontuações ecocardiográficas que consideram o grau de calcificação e o envolvimento do aparelho subvalvar. Em indivíduos selecionados, os resultados agudos e de médio prazo desta intervenção são equiparáveis aos obtidos pela comissurotomia cirúrgica, oferecendo a vantagem de ser um procedimento menos invasivo e com recuperação acelerada.

12.2 Intervenção cirúrgica: reparo versus substituição

A insuficiência mitral sintomática representa a principal indicação cirúrgica nas primeiras duas décadas de vida, muitas vezes exigindo intervenção imediata devido à descompensação hemodinâmica aguda. Em pacientes jovens, os folhetos valvares costumam ser flexíveis, permitindo que o reparo da válvula apresente resultados superiores em termos de sobrevida a longo prazo quando comparado à substituição.

Porém, a progressão agressiva da doença em muitas regiões endêmicas frequentemente resulta em envolvimento multivalvar e danos estruturais severos, o que torna a substituição por prótese a única alternativa viável. O cirurgião enfrenta, então, o dilema entre as válvulas bioprotéticas, que apresentam degeneração precoce em crianças e jovens, e as válvulas mecânicas, que exigem anticoagulação rigorosa e perpétua, o que constitui um desafio logístico e clínico em comunidades com acesso limitado a monitoramento laboratorial. A Tabela 6 resume as opções de intervenção conforme o perfil da lesão.

Tabela 6 – Opções de intervenção mecânica na doença cardíaca reumática

Tipo de Intervenção	Indicação Clínica de Escolha	Vantagens do Método	Desafios e Riscos
Valvotomia por Balão (VMP)	Estenose mitral grave com morfologia preservada.	Procedimento percutâneo; excelentes resultados a médio prazo.	Risco de regurgitação mitral aguda iatrogênica.
Reparo Valvar Mitral	Insuficiência mitral em pacientes jovens.	Preservação da geometria ventricular e evita anticoagulação.	Técnica cirúrgica complexa; risco de reoperação.

Tipo de Intervenção	Indicação Clínica de Escolha	Vantagens do Método	Desafios e Riscos
Prótese Mecânica	Lesão valvar grave em pacientes com boa adesão.	Durabilidade superior (longa duração).	Exige uso contínuo de varfarina e risco de trombose.
Prótese Biológica	Pacientes com contraindicação a anticoagulantes.	Dispensa o uso obrigatório de varfarina.	Degeneração tecidual acelerada em pacientes jovens.

13. HISTÓRIA NATURAL E O IMPACTO DAS RECORRÊNCIAS

A compreensão da história natural da febre reumática aguda (FRA) e sua progressão para a cronicidade é um campo em constante evolução, onde a interação entre o hospedeiro e o patógeno determina o grau de incapacidade residual. O desenvolvimento da FRA ocorre em uma janela crítica após a infecção orofaríngea, afetando entre 0,3% e 3% dos indivíduos expostos, dependendo intrinsecamente da virulência da cepa infectante e da predisposição imunológica. O dano valvar persistente, que define a doença cardíaca reumática (DCR), resulta não apenas de um insulto inflamatório isolado, mas frequentemente do acúmulo de lesões decorrentes de múltiplos episódios recorrentes.

Cada nova infecção por *Streptococcus* do grupo A (GAS) em um indivíduo previamente sensibilizado atua como um gatilho para a reativação da resposta autoimune, intensificando a cardite e acelerando a remodelação fibrótica das valvas. Nas regiões de alta endemicidade, observa-se o surgimento de formas precoces e agressivas de DCR em crianças e adolescentes, o que sugere que a exposição repetida em contextos de vulnerabilidade sanitária antecipa a falência valvar. A Tabela 7 sistematiza os marcos da progressão clínica, enfatizando a importância da interrupção deste ciclo.

Tabela 7 – História natural e marcos de progressão da cardiopatia reumática

Estágio Evolutivo	Dinâmica Fisiopatológica	Consequência Clínica a Longo Prazo
Infecção Inicial (GAS)	Faringite ou piodermite (em debate) por cepas reumatogênicas.	Gatilho para a sensibilização do sistema imunitário.
Primeiro Episódio (FRA)	Resposta inflamatória multissistêmica; cardite aguda.	Potencial para dano valvar residual leve ou resolução completa.
Recorrências Sucessivas	Reativação da autoimunidade por mimetismo molecular.	Agravamento da fibrose valvar e fusão comissural.
DCR Estabelecida	Remodelação estrutural permanente (Estenose/Regurgitação).	Insuficiência cardíaca, fibrilação atrial e risco de AVC.

14. DETERMINANTES DA SUSCETIBILIDADE GENÉTICA E HEREDITARIEDADE

A variabilidade na resposta imune ao estreptococo indica que a hereditariedade desempenha um papel central na vulnerabilidade à febre reumática. Estudos com gêmeos consolidaram esta evidência, demonstrando uma concordância fenotípica de 44% em gêmeos monozigóticos contra apenas 12% em dizigóticos, o que resulta em um índice de herdabilidade estimado em 60%. Indivíduos com histórico familiar positivo apresentam uma probabilidade cinco vezes maior de contrair a doença, reforçando que o componente genético é um preditor robusto de risco, independentemente da geografia.

A investigação genômica moderna tem buscado identificar os loci específicos associados a este risco. Estudos de associação genômica ampla (GWAS) realizados em populações africanas identificaram um *locus* de suscetibilidade candidato exclusivo (11q24.1), que atingiu significância estatística em todo o genoma. Além disso, polimorfismos em genes responsáveis pela imunidade inata, como os da lectina de ligação à manose (MBL) e variantes nos genes de citocinas, têm sido associados à gravidade da regurgitação valvar. A identificação destas variantes permitiria, futuramente, a triagem de indivíduos em alto risco para a implementação de protocolos preventivos personalizados.

15. ESTRATÉGIAS DE CONTROLE: PROFILAXIA PRIMÁRIA E SECUNDÁRIA

A erradicação da DCR depende de um sistema de vigilância que interrompa a cadeia de transmissão e proteja os indivíduos já acometidos. A profilaxia primária consiste no diagnóstico célere e no tratamento adequado da faringite estreptocócica, visando eliminar o patógeno antes que a resposta autoimune seja consolidada. Embora eficaz, a profilaxia primária enfrenta desafios em países endêmicos devido à dificuldade em diferenciar clinicamente a faringite bacteriana da viral e ao acesso limitado a testes rápidos de antígeno.

A profilaxia secundária é a intervenção de maior impacto para pacientes que já sofreram ao menos um episódio de FRA. Ela fundamenta-se na administração contínua de penicilina G benzatina para prevenir novas infecções por GAS e, conseqüentemente, evitar a recorrência da cardite. A adesão a este regime de longa duração é vital, pois a falha na administração das doses está diretamente associada ao agravamento das lesões valvares e ao aumento da mortalidade cardiovascular. A Tabela 8 detalha as recomendações para a implementação destas estratégias.

Tabela 8 – Regimes de profilaxia e metas de controle da febre reumática

Modalidade de Prevenção	Agente e Via de Administração	Objetivo e Duração da Terapia	Considerações de Implementação
Profilaxia Primária	Penicilina Benzatina (Dose única IM) ou Penicilina V (Oral 10 dias).	Erradicar o GAS da orofaringe para prevenir o primeiro surto de FRA.	Crucial em surtos escolares e áreas de aglomeração.
Profilaxia Secundária	Penicilina G Benzatina (IM a cada 3 ou 4 semanas).	Prevenir recorrências e estabilizar o dano valvar na DCR.	Exige monitoramento rigoroso da adesão do paciente.
Vacinação (Perspectiva)	Vacinas baseadas em clusters de proteína M (emm).	Induzir imunidade protetora sem desencadear autoimunidade.	Alvo de intensa pesquisa para controle global definitivo.

16. DESAFIOS FUTUROS E O DESENVOLVIMENTO DE VACINAS

O controle definitivo da febre reumática exigirá o desenvolvimento de uma vacina eficaz contra o *Streptococcus* do grupo A. As iniciativas atuais focam na subtipagem da proteína M, utilizando o esquema de classificação em 48 clusters emm para garantir uma cobertura vacinal que contemple a diversidade de cepas presentes na África e no Pacífico. O grande desafio reside em criar um imunizante que proteja contra a infecção sem induzir o mimetismo molecular que caracteriza a patologia, garantindo a segurança imunológica do hospedeiro. Enquanto estas tecnologias não estão amplamente disponíveis, o fortalecimento dos sistemas de saúde primários e o suporte cirúrgico acessível permanecem como as únicas vias para mitigar o sofrimento das populações afetadas.

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, Chandrashekar 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. McMillan DJ, 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, Banteayrga 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, Maslinska 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. Seraphim A, 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, Nammias 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. Essop MR, 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.