

O PRESENTE E O FUTURO

PAINEL CIENTÍFICO DE ESPECIALISTAS DO JACC

A cardiopatia reumática no mundo



David A. Watkins, MD, MPH,^{abc} Andrea Z. Beaton, MD,^d Jonathan R. Carapetis, MBBS, PhD,^{ef} Ganesan Karthikeyan, MD, DM,^g Bongani M. Mayosi, MBChB, DPhil,^h Rosemary Wyber, MBChB, MPH,^{ei} Magdi H. Yacoub, MD,^j Liesl J. Zühlke, MBChB, MPH, PhD^{bc}

RESUMO

A cardiopatia reumática (CR) é uma condição cardíaca evitável que permanece em situação endêmica entre grupos vulneráveis em muitos países. Após um período de relativa negligência, ressurgiu o interesse pela CR ao longo da década passada no mundo. Neste Painel Científico, os autores apresentam um resumo dos avanços recentes na ciência da CR e das prioridades para ações correntes e pesquisas futuras. São identificadas perguntas-chave para a pesquisa laboratorial sobre patogênese da doença e para a pesquisa epidemiológica sobre carga da doença. Os autores apresentam diversas perguntas prementes para a pesquisa clínica relacionadas à prevenção e aos cuidados avançados ideais em casos de CR. Além disso, propõem uma agenda de pesquisa e implementação de políticas que pode ajudar a traduzir as evidências atuais em ações tangíveis. Os autores sustentam que, apesar de haver lacunas no conhecimento, há evidências suficientes para realizar ações locais e globais voltadas à CR e argumentam que a CR serve de modelo para o fortalecimento de sistemas de saúde em relação a outras doenças cardiovasculares em países com recursos limitados. (J Am Coll Cardiol 2018;72:1397-416) © 2018 pela American College of Cardiology Foundation.

Nas últimas décadas, a cardiopatia reumática (CR) e a doença que a antecede, a febre reumática (FR), desapareceram em grande medida de países ricos, e os idosos passaram a corresponder à maioria dos casos clínicos de CR. A CR também foi ofuscada pela cardiopatia isquêmica. Além disso, programas de controle de FR/CR foram implementados de forma bem-sucedida em alguns países de baixa e média renda durante a segunda metade do século XX, levando a Organização Mundial da Saúde (OMS) e outras entidades a reduzir suas atividades relacionadas a FR/CR no início dos anos 2000 (1).

Porém, a CR continua presente em países pobres e em grupos vulneráveis de países ricos (2). Um relatório de 2007 sobre CR em crianças em idade escolar no Camboja e em Moçambique gerou uma nova literatura sobre ecocardiografia e CR (3). O recente estudo REMEDY (Global Rheumatic Heart Disease Registry) registrou altos

índices de deficiência e morte prematura em países africanos e asiáticos (4). Em 2015, foi lançado um movimento da sociedade civil, chamado RHD Action, para promover a conscientização e apoiar países que tentam enfrentar a CR (5). Em maio de 2018, a Assembleia Mundial da Saúde adotou uma resolução para revigorar os esforços globais e nacionais de controle e prevenção de FR/CR (6).

Com esse renovado interesse, a ciência da CR evoluiu rapidamente. Diversos estudos novos ou em andamento buscam dar respostas a perguntas-chave. Este Painel Científico apresenta um resumo de estudos recentes sobre CR – envolvendo desde mecanismos moleculares até sistemas de saúde – para formar uma visão coerente e com base científica para o futuro da ciência, da medicina clínica e da prática em saúde pública relacionada à CR (*Ilustração Central*).



Ouçã o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe do JACC, Dr. Valentin Fuster.



^aDivision of General Internal Medicine, Department of Medicine, University of Washington, Seattle, Washington, EUA; ^bDepartment of Medicine, University of Cape Town and Groote Schuur Hospital, Cape Town, África do Sul; ^cDepartment of Paediatrics, University of Cape Town and Red Cross War Memorial Children's Hospital, Cape Town, África do Sul; ^dChildren's National Health System, Washington, DC, EUA; ^eTelethon Kids Institute, University of Western Australia, Subiaco, Western Australia, Austrália; ^fPrincess Margaret Hospital for Children, Perth, Western Australia, Austrália; ^gDepartment of Cardiology, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, Índia; ^hThe Deans Suite, Faculty of Health Sciences, University of Cape Town, Cape Town, África do Sul; ⁱOffice of the Chief Scientist, The George Institute for Global Health, UNSW Sydney, Camperdown, New South Wales, Austrália; ^jAswan Heart Centre, Aswan, Egito. Dr. Watkins recebeu a bolsa RHD Action por parte da Medtronic Foundation, sem relação com o trabalho submetido. Dr. Carapetis recebeu financiamento da Novartis Institutes for Biomedical Research. Dr. Wyber recebeu a Bolsa de Pós-Graduação do National Health and Medical Research Council (NHMRC), da Austrália, e do Telethon Kids Institute. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

O QUE É A CARDIOPATIA REUMÁTICA E QUAL É O TAMANHO DO PROBLEMA?

PATOGÊNESE. O principal fator da FR aguda é a infecção frequente por estreptococo beta-hemolítico do grupo A (EBGA). As condições socioeconômicas que levam ao aumento da exposição ao EBGA incluem aglomeração domiciliar, má higiene e falta de acesso a serviços médicos (7). O motivo pelo qual somente uma pequena parcela (<6%) dos residentes de áreas endêmicas de EBGA desenvolve FR não é bem compreendido.

Fatores do hospedeiro. Há duas teorias sobre o modo pelo qual a infecção por EBGA danifica tecidos do hospedeiro. A base da teoria do mimetismo molecular é que as moléculas do organismo infectante são semelhantes, do ponto de vista antigênico, às moléculas dos tecidos

do hospedeiro. Quando a resposta imune do hospedeiro atinge essas moléculas, todas são danificadas. No caso da FR aguda, 2 antígenos estreptocócicos principais estão implicados: a proteína M (de superfície) e a GlcNAc, o epítipo imunodominante do carboidrato do grupo A (8). A teoria dos “neoantígenos”, um avanço mais recente, sugere que o organismo do EBGA obtém acesso à matriz subendotelial de colágeno, onde a proteína M se liga à região CB3 do colágeno tipo IV, criando um neoantígeno que induz uma resposta autoimune contra o colágeno (9).

Nas duas teorias, acredita-se que o dano inicial aos tecidos cardíacos se deve principalmente aos anticorpos, com a implicação subsequente de respostas celulares conforme a evolução da cascata imunológica. Esses

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

CR = cardiopatia reumática

EBGA = estreptococo beta-hemolítico do grupo A

FR = febre reumática

OMS = Organização Mundial da Saúde

WHF = World Heart Federation

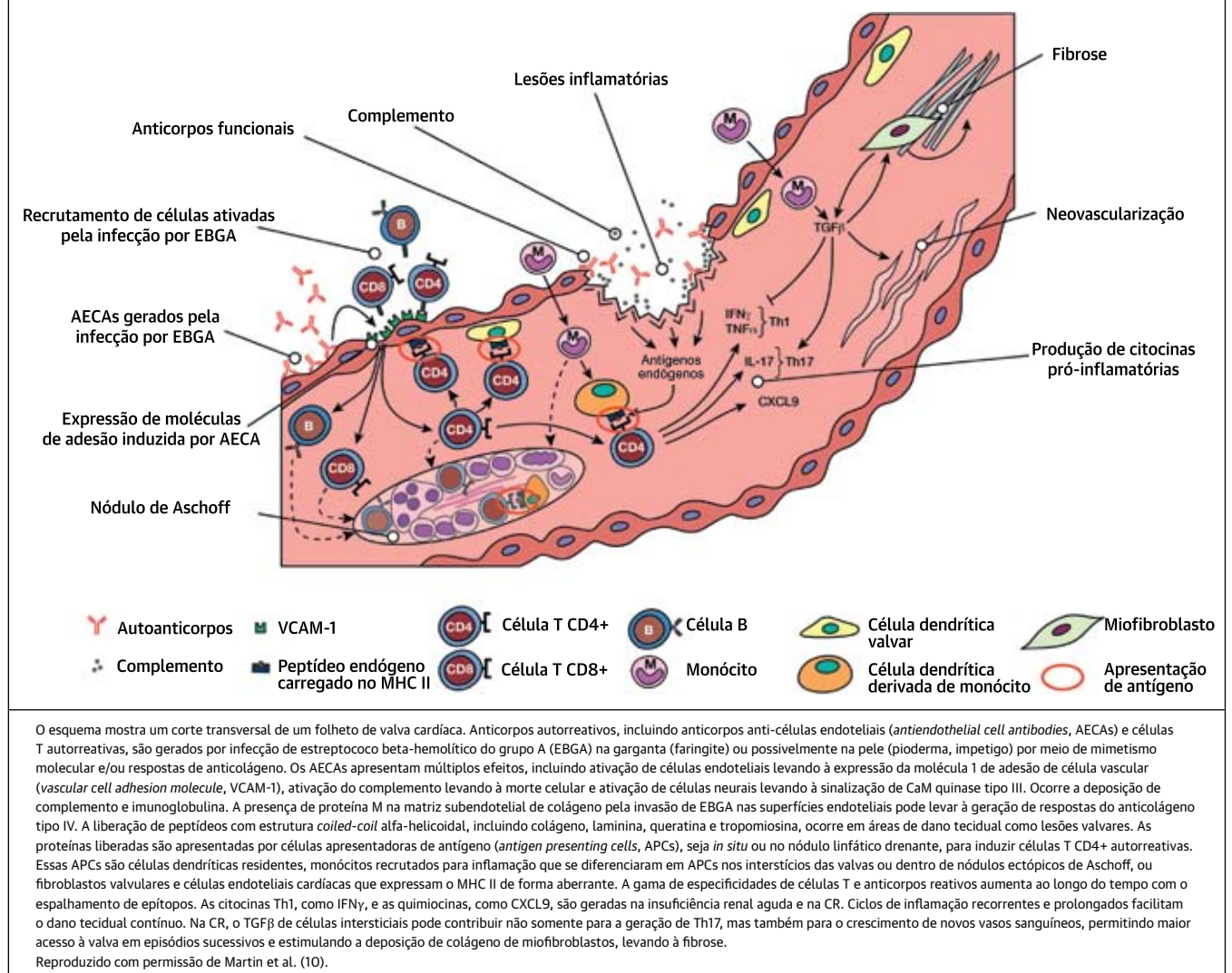
ILUSTRAÇÃO CENTRAL Referencial para o controle e a futura eliminação da cardiopatia reumática



Watkins, D.A. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;72(12):1397-416.

O progresso global relativo à cardiopatia reumática (CR) exigirá uma combinação de esforços de promoção, implementação de evidências existentes e pesquisa em áreas essenciais. As áreas prioritárias para promoção, implementação e pesquisa são: 1) a prevenção da febre reumática e da CR, geralmente através de serviços de atenção primária à saúde em comunidades; 2) cuidados avançados, que incluem serviços terciários de cardiologia e, mais significativos ainda, serviços de cirurgia cardíaca; e 3) políticas de saúde, incluindo medidas a serem tomadas por sistemas nacionais de saúde (principalmente para prestação de cuidados de saúde) e ações coletivas internacionais (principalmente para apoio a pesquisas, desenvolvimento de produtos e administração e liderança em âmbito global).

FIGURA 1 Possíveis mecanismos patogênicos da cardiopatia reumática



anticorpos reconhecem e ativam o endotélio valvar para expressar moléculas de adesão como a molécula 1 de adesão de célula vascular, permitindo que células T CD4 (e outras) ativadas pelo EBGA invadam a valva cardíaca, encontrem antígenos e se tornem mais ativadas. Com o tempo, a quebra do tecido, envolvendo parcialmente autoanticorpos e ativação do complemento, libera antígenos endógenos adicionais como colágeno, laminina, miosina e tropomiosina. Estas também podem atuar como autoantígenos, estimulando mais células T CD4, que então produzem citocinas Th1 e potencialmente Th17, resultando em maior inflamação na valva cardíaca. Assim, episódios sucessivos, combinados com a resolução, levam à neovascularização e à fibrose (Figura 1) (10).

A infrequência de FR/CR em relação à frequência de infecção por EBGA em crianças levanta a possibilidade

de predisposição genética (11). Em crianças criadas sem a presença dos pais, aquelas cujos pais tiveram CR apresentaram um risco 2,9 vezes maior de FR em comparação com aquelas cujos pais não tiveram CR (12). Dois estudos estimaram a herdabilidade de FR em 60% (13). Pequenos estudos de caso-controle de genes candidatos identificaram variantes genéticas associadas a FR/CR. Foram implicados genes que controlam a resposta imune adaptativa [por exemplo, alelos do antígeno leucocitário humano (*human leukocyte antigen*, HLA) de classe II], a resposta imune inata (por exemplo, receptores do tipo Toll 2), genes das citocinas (por exemplo, fatores de necrose tumoral alfa) e aloantígenos de células B (14), mas a maioria não foi replicada (15, 16).

Entre os estudos de associação genômica ampla, 2 apresentaram achados significativos, enquanto um

TABELA 1 Características clínicas de 3.343 indivíduos africanos, iemenitas e indianos com cardiopatia reumática sintomática

		Mediana de idade, anos
Classe funcional III e IV da New York Heart Association	809 (24,6)	26
Histórico médico		
Febre reumática aguda	1.340 (40,7)	
Insuficiência cardíaca congestiva	1.110 (33,4)	25
Hipertensão pulmonar	957 (28,8)	26
Acidente vascular cerebral	235 (7,1)	40
Endocardite infecciosa	133 (4,0)	25
Sangramento maior	89 (2,7)	31
Embolia periférica	25 (0,8)	43
Fibrilação atrial	586 (21,8)	
Ecocardiografia		
Diminuição da FEVE em adultos	661 (26,5)	
Diminuição da FEVE em crianças	168 (5,3)	
Dilatação do DDFVE em adultos	742 (23,0)	
Dilatação do DDFVE em crianças	454 (14,1)	
Trombo em átrio esquerdo	44 (1,4)	
Histórico de cirurgia		
Reparo ou troca valvar	715 (21,4)	
Valvoplastia percutânea prévia	135 (4,1)	

Os valores correspondem a n (%) ou n. A tabela apresenta uma nova análise feita pelos próprios autores dos dados de Zühlke et al. (4).
DDFVE = diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

TABELA 2 Critérios da World Heart Federation para o diagnóstico de CR

CR definitiva (A, B, C, D) Idade ≤20 anos	CR definitiva (A, B, C, D) Idade >20 anos
A. RM patológica e no mínimo duas características morfológicas de CR da VM	A. RM patológica e no mínimo duas características morfológicas de CR da VM
B. EM com gradiente médio ≥4 mmHg*	B. EM com gradiente médio ≥4 mmHg*
C. RA patológica e no mínimo duas características morfológicas de CR da VA	C. RA patológica e no mínimo duas características morfológicas de CR da VA em idade <35 anos
D. Doença limitrofe da VA e da VM	D. RA patológica e no mínimo duas características morfológicas de CR da VM
CR limitrofe (A, B, C)	Limitrofe não aplicável à idade >20 anos
A. No mínimo duas características morfológicas de CR da VM sem RM patológica ou EM	
B. RM patológica	
C. RA patológica	
Regurgitação mitral patológica	Regurgitação aórtica patológica
Identificada em 2 planos	Identificada em 2 planos
Em no mínimo 1 plano, extensão de jato ≥2 cm ¹	Em no mínimo 1 plano, extensão de jato ≥1 cm ¹
Velocidade ≥3 m/s para 1 envelope completo	Velocidade ≥3 m/s na diástole precoce
Jato pansistólico em no mínimo 1 envelope	Jato pandiastólico em no mínimo 1 envelope
Valva mitral	Valva aórtica
Espessamento do FAVM ≥3 mm (idade ≤20 anos), ≥4 mm (idade 21 a 40 anos), ≥5 mm (idade >40 anos)	Espessamento irregular ou focal
Espessamento da cordoalha	Defeito de coaptação
Movimento restrito dos folhetos	Movimento restrito dos folhetos
Movimento excessivo da ponta do folheto durante a sístole	Prolapso

CR = cardiopatia reumática; EM = estenose mitral; FAVM = folheto anterior da valva mitral; RA = regurgitação aórtica; RM = regurgitação mitral; VA = valva aórtica; VM = valva mitral.
* Deve-se descartar anomalias congênitas da valva mitral e aórtica. ¹ Jato a ser mensurado da vena contracta até o último pixel de cor.
Modificado com permissão de Remenyi et al. (24).

terceiro verificou que variantes no *locus* da cadeia pesada de imunoglobulina se associaram à CR em duas populações (17), mas esse resultado não foi replicado por outro estudo (18). Este último estudo identificou evidência de risco e haplótipos protetores em moléculas HLA-DQA/DQB de classe II, sustentando a hipótese de que o mimetismo molecular é o principal mecanismo patogênico. Embora esses estudos tenham diferentes métodos diagnósticos, desenhos e populações estudadas, eles apoiam a noção de patogênese autoimune. São necessárias metanálises com milhares de casos e controles bem caracterizados para identificar a suscetibilidade genética e fatores de proteção de forma confiável e reproduzível. Em última instância, análises genômicas poderiam identificar indivíduos de alto risco para direcionar a penicilina profilática e a vacinação contra EBGA.

Fatores patogênicos. Surto de FR na América do Norte em meados do século XX foram limitados a cepas de EBGA pertencentes a um subgrupo de tipos M (baseado no sistema de tipagem clássico, que foi substituído pela tipagem emm baseada na sequência genética da proteína M). Nas duas últimas décadas, tornou-se evidente que cepas de EBGA de regiões endêmicas de CR são muito mais diversas que as de áreas não endêmicas, e que não há associação entre tipos emm específicos e FR/CR (19). Esse trabalho também sugeriu que cepas indutoras de FR podem estar associadas a infecção de pele, apoiando

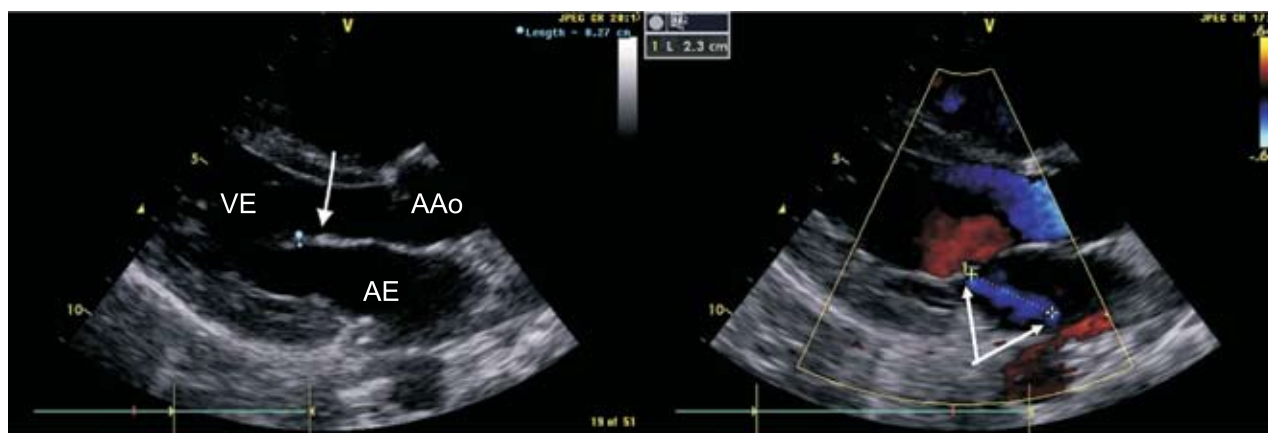
a hipótese de que a FR não é unicamente uma consequência da faringite por EBGA (20, 21, 22).

Nos últimos anos, o foco se voltou para um melhor entendimento das características das cepas de EBGA associadas à FR, em vez dos tipos emm. Foi dada maior atenção à identificação de antígenos de excreção e de superfície que apresentem homologia antigênica com tecidos humanos e possam estimular a reatividade cruzada. A maioria das regiões de reatividade cruzada identificadas estão nas regiões de repetição A e B da proteína M e incluem sequências homólogas à actina humana e miosina cardíaca, embora haja outros antígenos com reatividade cruzada no EBGA, incluindo o carboidrato do grupo A (10).

Embora o recente crescimento da pesquisa sobre patogênese da CR seja promissor e tenha desafiado diversos paradigmas históricos, algumas questões científicas fundamentais persistem. O Apêndice On-line 1 sugere prioridades para pesquisas futuras.

ASPECTOS CLÍNICOS E ECOCARDIOGRÁFICOS.

Características clínicas. Com exceção de um subgrupo de crianças nas quais a FR leva a cardite grave e CR precoce, a CR costuma ser clinicamente silenciosa (“latente”) até sua manifestação na vida adulta. Muitos indivíduos em países endêmicos de CR apresentam uma

FIGURA 2 Plano paraesternal eixo longo de imagens ecocardiográficas de uma criança com CR limítrofe

Este ecocardiograma apresenta alterações funcionais, mas não morfológicas, da valva mitral, incluindo espessamento da valva mitral anterior (seta simples) de 2,7 mm [critério para cardiopatia reumática (CR) definitiva é espessamento ≥ 3 mm ou ≥ 4 mm se idade >20 anos] e extensão de jato (seta dupla) de 2,3 cm [critério para CR definitiva é >2 cm em no mínimo 1 plano]. Além disso, há excursão completa dos folhetos sem restrição. Consulte a Tabela 2 para mais detalhes sobre os critérios da WHF para CR definitiva e limítrofe. AAo = arco aórtico; AE = átrio esquerdo; VE = ventrículo esquerdo.

ou mais sequelas tardiamente no processo de doença. O estudo REMEDY acompanhou 3.343 indivíduos com CR sintomática que buscaram tratamento em centros acadêmicos em 14 países (Tabela 1) (4). A maioria tinha entre 15 e 49 anos, e menos da metade relatou histórico de FR. As complicações médicas mais frequentes foram insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar e fibrilação atrial. Cerca de 20% apresentaram diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, e cerca de um terço exibiu aumento do diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo, o que ressalta as consequências da apresentação tardia.

Desafios no diagnóstico da FR aguda são uma grande barreira para a prevenção da CR. Fortes evidências de apresentação mais leve e da importância da cardite subclínica levaram à revisão dos critérios de Jones (o padrão ouro para o diagnóstico de FR) em 2015, a fim de levar em consideração diferenças no risco populacional (23). Embora esses critérios devam aumentar a detecção de casos, barreiras como comportamento precário em relação à saúde, falta de serviços de patologia e sobreposição clínica a outras doenças endêmicas (como malária na África Subsaariana) limitam a eficácia de uma simples mudança diagnóstica nas regras de tomada de decisão clínica. Um melhor diagnóstico de FR exigirá o desenvolvimento de novos testes de tecnologia laboratorial que possam expandir ou substituir as regras de tomada de decisão clínica.

Ecocardiografia e CR. A World Heart Federation (WHF) publicou os primeiros critérios padronizados e baseados em evidências para o diagnóstico ecocardiográfico de CR em 2012 (Tabela 2, Figura 2) (24). Desde então, foram realizados >2 estudos adicionais envolvendo >100.000

participantes. Em paralelo, estudos investigaram os aspectos práticos da avaliação ecocardiográfica em países endêmicos de CR, ressaltando diversos desafios e explorando soluções (Tabela 3).

Nos dados publicados, falta precisão no vocabulário que descreve a CR detectada por ecocardiografia. “CR subclínica” se refere à CR detectada na ecocardiografia no paciente com exame cardíaco clínico com resultado normal. CR “latente” inclui um amplo espectro da doença, incluindo qualquer CR verificada na avaliação ecocardiográfica na ausência de FR prévia ou CR conhecida. Embora a CR latente inclua a CR subclínica, entre um terço (Uganda) (25) e dois terços (Fiji) (26) das crianças com CR definitiva latente já têm a doença em estágio moderado a grave. Nessas crianças, os desfechos são desfavoráveis (26). Em Uganda, quase um terço das crianças com CR moderada a grave progrediu (para pior regurgitação, estenose ou óbito) em uma mediana de 2,3 anos, e apenas 9,5% apresentaram alguma melhora da doença (25).

Por outro lado, a evolução clínica de crianças com CR limítrofe ou definitiva leve é enigmática. A comparação entre coortes deve ser feita com cautela: os estudos utilizaram definições inconsistentes de progressão, avaliaram desfechos diferentes e, em alguns casos, incluíram crianças com CR avançada (25, 27). É necessária uma padronização ao se relatar desfechos (27). Embora a maioria das crianças com CR limítrofe ou definitiva leve permaneçam estáveis ou apresentem melhora, entre 10% e 24% sofrem progressão da doença (Figura 3). Os desfechos são melhores para crianças com CR limítrofe e piores para aquelas com CR avançada (25).

Não há dúvida de que existe certa sobreposição entre achados ecocardiográficos de CR limítrofe e variação

TABELA 3 Progresso das pesquisas e questões remanescentes sobre a avaliação ecocardiográfica de CR

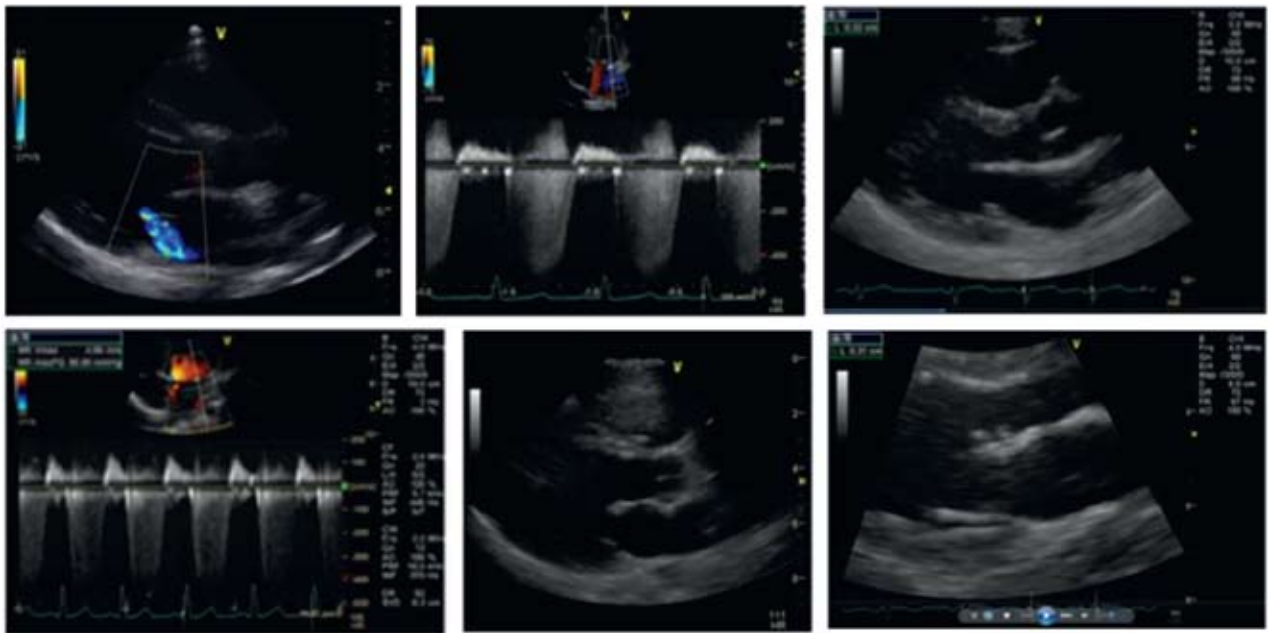
Categoria	Justificativa e desafios	Progresso	Próximo(s) passo(s)
Protocolos simplificados	<ul style="list-style-type: none"> Os critérios da WHF, de 2012, foram direcionados para o diagnóstico de CR por especialistas Em um ambiente de avaliação, com seu ritmo acelerado, profissionais com níveis de experiência variados e condições não ideais, esses critérios se mostraram menos práticos Alguns dispositivos portáteis não possuem Doppler espectral, que é necessário para o diagnóstico de CR de acordo com os critérios da WHF 	<ul style="list-style-type: none"> Protocolos simplificados de captura de imagens, em que até mesmo um único plano apresenta sensibilidade e especificidade razoáveis Critérios de avaliação reduzidos (vs. diagnóstico) apresentam bom desempenho A maioria enfoca exclusivamente a função valvar; extensão da regurgitação mitral e presença de insuficiência aórtica Prático, mas não consegue detectar alterações morfológicas que podem ocorrer na ausência de regurgitação patológica na CR precoce 	<ul style="list-style-type: none"> Reavalia componentes dos critérios da WHF para simplificação do diagnóstico Padroniza protocolos simplificados para avaliação
Equipamentos portáteis	<ul style="list-style-type: none"> Aumento da portabilidade Altamente dependente de bateria vs. necessidade de energia elétrica confiável Menor custo Falta de funcionalidade (Doppler espectral, necessário para os critérios da WHF) Maioria das pesquisas sobre um único sistema (GE VScan)/mais sistemas se tornando disponíveis 	<ul style="list-style-type: none"> Especialistas demonstram sensibilidade de 79% e especificidade de 87% para todos os casos de CR latente, com aumento da sensibilidade para 98% na CR definitiva Pode não detectar até um terço dos casos de CR limitrofe (mesmo por especialistas) Necessidade de aparelho totalmente funcional para atender aos critérios da WHF, de 2012, aumenta os custos gerais 	
Compartilhamento de tarefas	<ul style="list-style-type: none"> Forte escassez de profissionais treinados em ecocardiografia em PBMRS Forte escassez de médicos fora das grandes áreas metropolitanas em PBMRS 	<ul style="list-style-type: none"> Desempenho diagnóstico de não especialistas após breve treinamento se mostra promissor Desempenho, mesmo em estudos individuais, varia substancialmente entre aprendizes 	
Treinamento padronizado	<ul style="list-style-type: none"> Diretrizes da OMS recomendam monitoramento e avaliação contínuos durante a implementação do compartilhamento de tarefas Treinamento padronizado é essencial para esta empreitada 	<ul style="list-style-type: none"> Módulos <i>on-line</i> desenvolvidos e disponibilizados gratuitamente em 3 línguas (WiRED International) Módulos apresentam bom desempenho e aceitabilidade entre enfermeiros e outros profissionais de saúde Telemedicina se mostra um complemento promissor para o treinamento e orientação 	<ul style="list-style-type: none"> Determina as melhores estratégias para ampliar o treinamento (como treinamento do treinador e assim por diante) Desenvolvimento de avaliações de competências e processos de acreditação padronizados
Efeito em crianças e comunidades	<ul style="list-style-type: none"> Necessidade de compreender o efeito de um teste de avaliação numa comunidade, nos indivíduos com resultado positivo e naqueles com resultado negativo 	<ul style="list-style-type: none"> Forte apoio ao teste por parte de pais de crianças avaliadas na Nova Zelândia e crianças e professores avaliados em Uganda Teste negativo não tem efeito na qualidade de vida (QV), mas resultado negativo pode gerar ansiedade e diminuição da atividade física, além de reduzir a QV de pais e crianças Grupos de apoio podem conseguir normalizar a QV em crianças com resultado positivo e melhorar a conexão social 	<ul style="list-style-type: none"> Pesquisas envolvendo a comunidade para minimizar os efeitos negativos da avaliação de CR em crianças e comunidades
Desfechos	<ul style="list-style-type: none"> Ainda não está claro o ritmo de progressão da CR e se a detecção precoce resulta em melhores desfechos 	<ul style="list-style-type: none"> Dez coortes longitudinais, 2 a 7 anos de acompanhamento Diagnóstico heterogêneo com desfechos variados Melhores desfechos para CR limitrofe, seguida de CR definitiva leve, e piores para CR moderada/grave na avaliação Taxas de progressão são difíceis de comparar – inconsistência nas definições de progressão, uso de diferentes desfechos binomiais (estável + progressão) e inclusão de crianças com CR avançada 	<ul style="list-style-type: none"> Padronização de desfechos relatados em crianças com CR latente tem alta prioridade Ensaio clínico randomizado de profilaxia secundária em crianças diagnosticadas com CR latente (ensaio GOAL, previsto para ser iniciado em junho de 2018)
Custo-efetividade	<ul style="list-style-type: none"> Ainda não se sabe se a avaliação de CR é custo-efetiva É provável que os custos finais da avaliação (ônus adicional aos sistemas de saúde, impacto na QV de pacientes e famílias, e assim por diante) sejam significativos 	<ul style="list-style-type: none"> 3 estudos avaliaram o custo-efetividade da avaliação Pressupostos abrangentes que levam a conclusões hipotéticas – o impacto da profilaxia secundária na CR latente (ver acima) não é totalmente compreendido 	<ul style="list-style-type: none"> Reavaliação conforme mais dados forem coletados sobre desfechos de CR latente e o impacto da profilaxia secundária, que pode fornecer informações mais precisas sobre o plano de investimentos para a avaliação de CR

CR = cardiopatia reumática; PBMRS = países de baixa e média renda; QV = qualidade de vida; WHF = World Heart Federation.

anatômica normal. A CR precoce parece ser uma entidade heterogênea e dinâmica com desfechos variados (Figura 4). Se a CR subclínica detectada através de avaliação ecocardiográfica fizer de fato parte do mesmo processo de doença da cardite associada à FR – conforme estudos em populações de baixo risco sugerem fortemente (28, 29) –, uma alta taxa de resolução não necessariamente lança dúvidas sobre o diagnóstico de CR. No entanto, levanta questões sobre os benefícios

adicionais da prevenção secundária da doença em estágio precoce (ver Parte 2 desta revisão).

Os dados ecocardiográficos publicados nos mostraram que a CR latente não é homogênea nem uniformemente benigna. A avaliação ecocardiográfica desempenha um papel vital no revigoramento das pesquisas em âmbito global e no auxílio à atualização do nosso entendimento sobre a patogênese da doença. No

FIGURA 3 Progressão da CR limitrofe

(Em cima) Um jato de regurgitação mitral de 2 cm pode ser visto em no mínimo 1 plano, regurgitação mitral pode ser vista em 2 ou mais planos, e um jato pansistólico pode ser visto medindo >3 m/s. (Embaixo) Dois anos depois, as mesmas características podem ser observadas, mas, além disso, há sinais de movimento restrito do folheto posterior e espessamento do folheto anterior da valva mitral >3 mm. Este ecocardiograma atende aos critérios de cardiopatia reumática (CR) (regurgitação mitral patológica com 2 critérios morfológicos).

Apêndice On-line 2, apresentamos recomendações para a pesquisa sobre CR baseada em ecocardiografia.

EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA. Sabe-se um pouco mais sobre a prevalência de CR em comparação com outros parâmetros epidemiológicos. Uma revisão sistemática realizada para o estudo Global Burden of Disease 2015 identificou dados de prevalência de 59 países (2). Por meio de técnicas de modelagem epidemiológica, esse estudo estimou que cerca de 33 milhões de indivíduos (0,4% da população global) vivem com CR atualmente. A doença é mais comum na África Subsaariana, no Sul da Ásia e na Oceania. A maioria dos estudos de prevalência foram realizados com crianças que frequentam a escola; sabe-se relativamente pouco sobre CR em crianças que não frequentam a escola e em adultos. Dados recentes sugerem que a CR é mais comum em adultos e em crianças em comunidades (em comparação com crianças em condições de frequentar a escola) (30, 31).

Estudos baseados em contexto hospitalar aprofundaram o conhecimento sobre complicações e letalidade da CR. O REMEDY estimou a incidência de complicações da CR durante 24 meses de acompanhamento. A mais frequente foi nova ocorrência de insuficiência cardíaca (38 por 1.000 pacientes-ano), seguida de acidente vascular cerebral ou acidente isquêmico transitório (8,5 por 1.000 pacientes-ano) e endocardite infecciosa (3,7

por 1.000 pacientes-ano). A incidência da recorrência de FR nessa coorte foi de 3,5 por 1.000 pacientes-ano, e o uso regular de prevenção secundária não se associou a melhores desfechos (32). A mediana de idade no momento do óbito foi de 28 anos, e a letalidade em 24 meses foi maior em países de baixa renda (21%) e significativamente menor em países de média renda (12% a 17%).

Sabe-se menos sobre a mortalidade da CR na população geral. Em muitos países, a CR é inserida em sistemas de registros amostrais ou vitais de abrangência nacional. Por meio desses conjuntos de dados, o estudo Global Burden of Disease 2015 estimou cerca de 320.000 óbitos por CR em 2015, ou cerca de 0,6% de todos os óbitos. As maiores taxas de mortalidade foram verificadas nas regiões de maior prevalência, e não foi detectada queda significativa na mortalidade de 1990 a 2015 em alguns países, enquanto outros países – a maioria de renda média ou alta – demonstraram reduções drásticas na mortalidade (2). As limitações dessas estimativas incluem sistemas de registros vitais incompletos em alguns países (principalmente africanos) e a possibilidade de classificação errônea de óbitos por CR como óbitos por outras causas, como acidente vascular cerebral (33).

O Apêndice On-line 3 resume as prioridades para a pesquisa sobre a epidemiologia descritiva de CR.

COMO A CARDIOPATIA REUMÁTICA DEVE SER MANEJADA?

PREVENÇÃO. Apoiamos, de forma geral, as atuais diretrizes sobre a prevenção primária e secundária de CR (34). A seção a seguir destaca lacunas no conhecimento e necessidades de pesquisa em países endêmicos de CR.

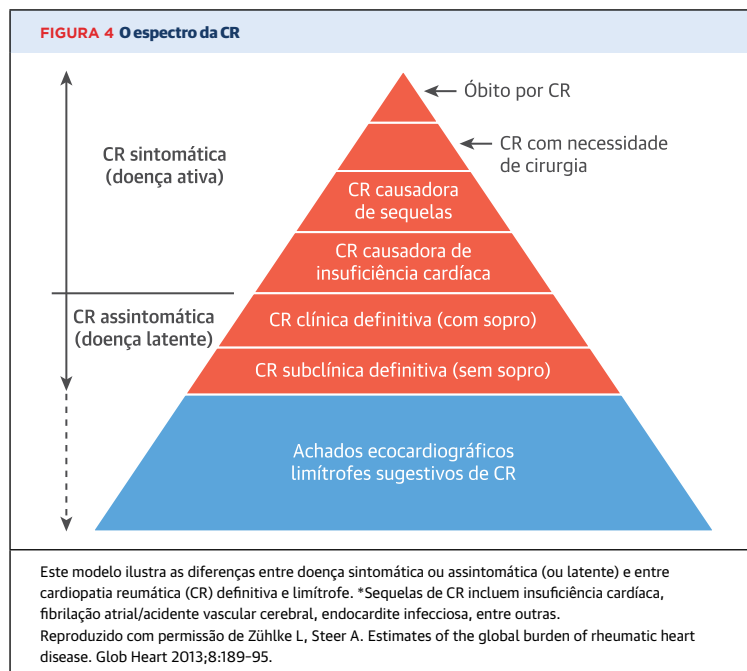
Prevenção primária. A prevenção primária de CR tem como foco o reconhecimento e o tratamento imediatos da faringite por EBGA para diminuir o risco de FR em populações de alto risco. São necessários estudos para esclarecer se outros grupos de Lancefield (35) e infecções de pele (36) podem causar FR. A penicilina G benzatina (PGB) por via intramuscular continua sendo o antibiótico mais amplamente utilizado para tratar a faringite por EBGA (37).

Ensaio clínico com militares norte-americanos realizados na década de 1950 demonstraram que o tratamento da faringite por EBGA reduziu o risco de FR aguda em cerca de 80%. Uma metanálise resumiu as principais limitações dos ensaios sobre prevenção primária (38). A maioria dos estudos eram de baixa qualidade em comparação com padrões atuais, e há poucas evidências para quantificar os efeitos em mulheres ou populações diversas.

O diagnóstico correto da faringite por EBGA ainda é desafiador em países com recursos limitados. Embora a cultura de garganta seja o padrão ouro para o diagnóstico, o acesso à microbiologia é limitado e, muitas vezes, caro demais (39). Exames de diagnóstico rápido oferecem alta sensibilidade e especificidade, mas seu desempenho pode variar em diferentes contextos, exigindo estudos de validação antes da adoção local (40). Sistemas portáteis e de baixo custo para o diagnóstico rápido de EBGA são necessários com urgência. Na ausência de exame confirmatório, regras de tomada de decisão clínica podem ser utilizadas e podem até ser mais custo-efetivas (39). Não há um consenso quanto às regras de tomada de decisão clínica; a maioria foi desenvolvida e testada em populações únicas, o que exige mais testes para confirmar sua generalização. A questão do transporte do EBGA na faringe também requer mais pesquisas.

O comportamento precário em relação à saúde e a falta de conscientização da comunidade quanto à faringite e à CR também são barreiras para a prevenção primária (41). No Caribe, programas de combate à CR bem-sucedidos enfatizam a educação comunitária (42). Conforme recomenda a OMS, um dos pilares desses programas devem ser as campanhas nas comunidades que reforcem a ligação entre faringite e CR (43).

Prevenção secundária. A recorrência da FR pode ser desencadeada pela infecção por EBGA na forma assintomática ou até tratada adequadamente. Após



o primeiro ataque, o risco de recorrência da infecção por EBGA pode chegar a 50%. A prevenção secundária envolve quimioprofilaxia contínua com antibiótico para prevenir a recorrência de FR e conter a progressão para CR (34). A PGB por via intramuscular a cada 4 semanas continua sendo o tratamento padrão na maioria dos locais, e estudos contemporâneos verificaram baixas taxas de recorrência de FR (0,07 por 100 paciente-anos) com esse regime (44).

Uma revisão sistemática resumiu os achados e as limitações dos ensaios clínicos existentes sobre prevenção secundária (45). Em comparação com a não prevenção, o uso de penicilina parece oferecer uma redução relativa de 55% no risco de FR. A penicilina injetável é significativamente mais efetiva que a penicilina oral; entretanto, as formulações de penicilina estudadas não são mais amplamente utilizadas. Embora a prevenção secundária claramente reduza a recorrência de FR, sabe-se pouco sobre o seu efeito na CR. Novos dados sugerem reduções na patologia valvar (46) e, possivelmente, na mortalidade (47).

A duração ideal da prevenção secundária é controversa. As recomendações atuais se baseiam na opinião de especialistas, e não há ensaios que tenham recrutado indivíduos com idade >25 anos. Embora o risco de EBGA (e, portanto, de FR) geralmente diminua com a idade, isso pode não se aplicar a certas fases da vida (por exemplo, paternidade), a certas profissões expostas a EBGA (por exemplo, professores, enfermeiros, militares) e a áreas altamente endêmicas de EBGA (34). É necessária uma

investigação mais rigorosa sobre essa questão considerando as implicações de recursos e os riscos do uso de antibiótico em longo prazo (34).

Tem sido um desafio garantir a adesão à prevenção secundária em locais com recursos limitados, o que reflete, em geral, privações socioeconômicas e fragilidades dos sistemas de saúde (48). Os registros são considerados a prática mais adequada para melhorar a prestação de serviços de prevenção secundária (49). Melhorias na formulação da PGB poderiam ajudar na adesão (50). Entre as barreiras de adesão relacionadas à terapia está o medo de reações adversas à PGB (51). Os riscos relatados de alergia e anafilaxia são de 3,2% e 0,2%, respectivamente; entretanto, experiências anecdóticas sugerem taxas mais altas (52). Foi proposta a criação de um sistema de comunicação global de eventos adversos por PGB para rastrear esses riscos (53).

Estudos longitudinais fornecem poucas evidências de que a prevenção secundária melhore os desfechos de crianças com CR limítrofe e precoce detectada por ecocardiografia. Na verdade, um estudo de coorte realizado na Austrália verificou um aumento do risco de progressão com penicilina (54), com achados semelhantes em Uganda (25). Atualmente, a maioria das crianças com CR definitiva leve recebe prevenção secundária, enquanto a maioria com CR limítrofe não recebe. Recomendamos um acompanhamento clínico de no mínimo 1 vez ao ano e orientações sobre sinais e sintomas de infecção por EBGA e FR. A presença de *equipose* levou à realização de um ensaio clínico randomizado de 2 anos, iniciado em junho de 2018, sobre o uso de PGB a cada 4 semanas para CR latente (Determining the Impact of Penicillin in Latent RHD: The GOAL Trial; NCT03346525).

Recomendações para a prática clínica e a pesquisa na área de prevenção primária e secundária estão disponíveis no [Apêndice On-line 4](#).

MANEJO MÉDICO. Insuficiência cardíaca. O aparecimento de insuficiência cardíaca está frequentemente associado a CR avançada, que pode não ser tratável por cirurgia corretiva. A insuficiência cardíaca duplica o risco de óbito independentemente de outras variáveis prognósticas (32) e, em pacientes com estenose aórtica ou lesões regurgitantes dominantes, indica um prognóstico especialmente desfavorável (55). Por outro lado, as consequências hemodinâmicas da estenose mitral são aliviadas por valvoplastia mitral percutânea por balão ou cirurgia.

Com base em estudos sobre valvopatias não reumáticas (55, 56), recomenda-se que a correção cirúrgica seja realizada antes do aparecimento dos sintomas em pacientes com regurgitação aórtica e mitral grave, orientada por índices ecocardiográficos da função do ventrículo esquerdo (57). Da mesma forma, indivíduos

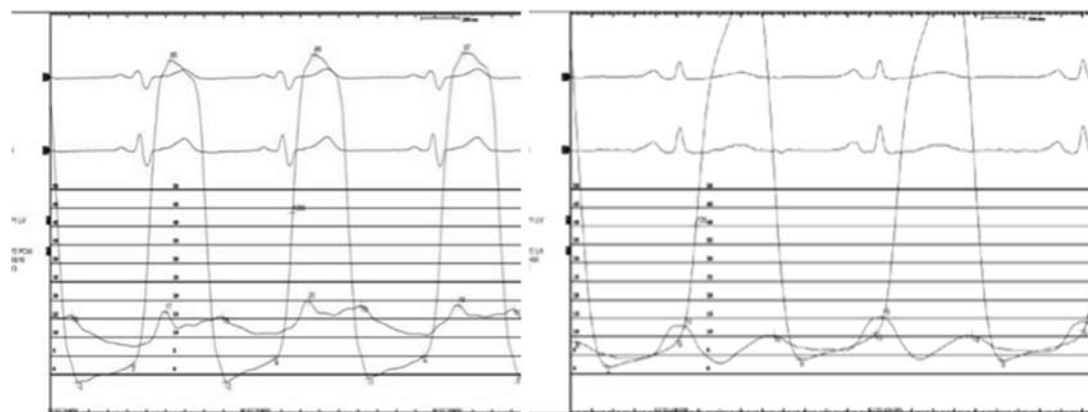
com estenose aórtica grave devem ser submetidos a intervenção após o aparecimento dos sintomas (57). Reserva-se o tratamento médico aos pacientes no aguardo de cirurgia ou considerados inaptos para cirurgia. Um subgrupo de indivíduos com insuficiência cardíaca não tratável que necessitam de terapia agressiva são aqueles que desenvolvem insuficiência tricúspide grave de forma tardia após a correção cirúrgica de outra valvopatia.

Não há evidências específicas sobre o tratamento medicamentoso ideal para insuficiência cardíaca em casos de CR. A digoxina é amplamente utilizada em pacientes com fibrilação atrial ou insuficiência cardíaca (4), embora seu efeito nos desfechos clínicos não seja conhecido. Indivíduos com estenose mitral em ritmo sinusal no aguardo de intervenção ou cirurgia podem ter um certo alívio dos sintomas com o controle da frequência cardíaca por meio de bloqueadores beta-adrenérgicos, bloqueadores de canais de cálcio ou ivabradina (58, 59). Pode-se recomendar o tratamento vasodilatador com uso de bloqueadores de cálcio não diidropiridínicos, inibidores de enzima de conversão da angiotensina ou bloqueadores de receptores da angiotensina, e betabloqueadores para pacientes sintomáticos com regurgitação aórtica grave (57). Embora haja menos dados sustentando o uso dessas abordagens na regurgitação mitral grave, concorda-se, de forma geral, que indivíduos com sinais e sintomas congestivos devam receber essas medicações. Diuréticos também podem ser utilizados para aliviar os sintomas conforme a necessidade.

Fibrilação atrial e acidente vascular cerebral. Cerca de 1 a cada 5 pessoas com CR sintomática apresenta fibrilação atrial (4). Inflamação atrial e pressão do átrio esquerdo com elevação crônica levando ao remodelamento atrial são importantes fatores causais. Idade avançada e presença de valvopatia mitral (principalmente estenose) estão fortemente associadas à incidência de fibrilação atrial. No REMEDY, idosos que vivem em países de média renda tiveram uma prevalência maior de fibrilação atrial do que pessoas mais jovens de países de baixa renda (28% vs. 18%) apesar de apresentarem uma forma mais leve da doença (32). Entre 40% e 75% dos indivíduos com estenose mitral apresentam fibrilação atrial (60). Com relação à insuficiência cardíaca, o desenvolvimento de fibrilação atrial indica, em geral, um prognóstico desfavorável. Em indivíduos com doença sintomática, a fibrilação atrial está associada a uma mortalidade 40% maior independentemente de outros marcadores prognósticos, e o risco de acidente vascular cerebral é duas vezes maior (2,4% vs. 1,2% em 24 meses) (32).

Em casos de CR, o tratamento da fibrilação atrial é voltado à valvopatia subjacente. Em indivíduos mais jovens, dá-se preferência à restauração e manutenção do ritmo sinusal (61). Embora isso seja possível com o uso

FIGURA 5 Efeito da comissurotomia mitral transvenosa percutânea



Traçados simultâneos do átrio esquerdo e do ventrículo esquerdo em um paciente com estenose mitral submetido a comissurotomia mitral transvenosa percutânea. A pressão do átrio esquerdo normaliza após uma abertura valvar bem-sucedida, sem gradiente residual entre o átrio esquerdo e o ventrículo esquerdo na diástole.

de valvoplastia por balão em alguns casos de estenose mitral (62), pode não ser possível em casos de doença de longa duração e átrios esquerdos muito grandes. Em um pequeno estudo randomizado, demonstrou-se que, após a cardioversão elétrica para manutenção do ritmo sinusal, a amiodarona foi superior ao placebo em curto prazo (63). Entretanto, devido à sua toxicidade, o valor da amiodarona em longo prazo é discutível. Do mesmo modo, a ablação por radiofrequência foi bem-sucedida na restauração do ritmo sinusal em uma pequena série de casos (64), mas não pode ser recomendada para a maioria dos pacientes. Alguns indivíduos submetidos a reparo da valva mitral são possíveis candidatos à ablação por cateter intraoperatória, mas há poucos dados sobre eficácia em longo prazo (65). Assim, o controle da frequência com betabloqueadores e bloqueadores de canais de cálcio não dihidropiridínicos continua sendo a base da farmacoterapia para fibrilação atrial em casos de CR.

Há poucos dados prospectivos para avaliar o risco de acidente vascular cerebral por CR. Não estão disponíveis ferramentas validadas de estratificação de risco ou ensaios clínicos randomizados que avaliem a eficácia e a segurança da anticoagulação oral para orientar decisões relacionadas à anticoagulação. Contudo, praticamente todos os indivíduos com fibrilação atrial recebem prescrição de anticoagulação oral na prática clínica. O risco de acidente vascular cerebral é maior na fibrilação atrial por estenose mitral (cerca de 4%/ano); logo, essas pessoas provavelmente obtêm o maior benefício da anticoagulação. Em idosos com CR, o escore CHADS2 pode ser utilizado (66). No entanto, em países com recursos limitados, a qualidade da anticoagulação oral com antagonistas da vitamina K é baixa devido à presença de barreiras para o monitoramento regular da

razão normalizada internacional (4). Os anticoagulantes diretos podem se revelar mais efetivos que os antagonistas da vitamina K. Para testar essa hipótese, está em andamento um ensaio clínico randomizado comparando rivaroxabana e antagonistas da vitamina K [INVICTUS (INVESTIGATION of rheumatic AF Treatment Using Vitamin K Antagonists, Rivaroxaban or Aspirin Studies, Non-Inferiority) noninferiority trial; NCT02832544].

Manejo de CR em mulheres em idade reprodutiva.

A CR corresponde à maioria dos casos de cardiopatia pré-natal em países endêmicos (67). A gravidez é um período de alto risco, que, muitas vezes, resulta em deterioração clínica e eventos adversos (68). A maioria das mulheres grávidas com CR se tornam sintomáticas após 24 semanas, no ápice das mudanças hemodinâmicas. Na classe IV modificada da OMS, o maior risco possível é atribuído a casos de estenose mitral grave, estenose aórtica grave e hipertensão pulmonar grave (69). Nessas mulheres, os desfechos perinatais (nati-mortalidade, prematuridade, baixo peso ao nascer e mortalidade neonatal) são desfavoráveis. No Senegal, 34% das mulheres grávidas com CR morreram, e as taxas de natimortalidade e interrupção da gravidez foram altas (70), mostrando a necessidade de realizar a avaliação de CR em mulheres grávidas (71).

O tratamento ideal para mulheres com CR envolve orientações pré-concepcionais (72), enquanto para mulheres grávidas, envolve um plano abrangente de manejo e avaliação de riscos que inclui substituição de medicações contraindicadas, otimização das condições de carga, e controle e tratamento de fatores exacerbantes (por exemplo, anemia). Quando necessária, a comissurotomia mitral transvenosa percutânea ou cirúrgica (ver o texto a seguir) deve ser realizada após



24 semanas para minimizar o risco de radiação e melhorar a sobrevida fetal caso ocorra trabalho de parto precoce (73). Em indivíduos com patologia complexa (por exemplo, doença multivalvar, valvas calcificadas), costuma-se dar preferência ao manejo conservador, pois o risco de perda fetal é alto com ponte cardiopulmonar.

Para indivíduos com prótese de valva cardíaca, a anticoagulação durante a gravidez é desafiadora (74, 75). Atualmente, a prática padrão é o “tratamento sequencial”, que envolve heparina não fracionada antes

da concepção, se planejada, ou assim que a gravidez for detectada, antagonistas da vitamina K do segundo trimestre ao parto, e heparina não fracionada no período periparto. Duas revisões sistemáticas concluíram que: 1) antagonistas da vitamina K estão associados a melhores desfechos maternos, mas também ao número mais alto de perdas fetais; 2) o tratamento sequencial está associado a mais eventos trombóticos/hemorragicos maternos do que o tratamento unicamente com antagonistas da vitamina K; e 3) a heparina de baixo peso molecular está associada à taxa mais baixa de perdas fetais ou neonatais, mas também a um maior risco de trombose valvar (76, 77). São necessárias opções de anticoagulantes seguros e acessíveis durante a gravidez.

O cuidado pré-natal ideal para mulheres com CR deve ser realizado por uma equipe multidisciplinar de manejo especializado, que raramente está disponível em regiões endêmicas de CR (78). As práticas padrão incluem medidas para encurtar o segundo estágio do trabalho de parto. Na maioria dos casos, não é necessário realizar cesárea. Os desfechos a partir de 42 dias pós-parto revelam o risco corrente (79). Embora tenham verificado baixas taxas de mortalidade materna, revisões recentes não abrangem as regiões de maior risco e, mesmo com cuidados ideais, a morbidade continua sendo alta.

Recentemente, o Registry of Pregnancy and Cardiac Disease relatou os desfechos de 390 mulheres grávidas com CR e valvopatia mitral. Mulheres com estenose mitral moderada e grave e regurgitação com estenose mista moderada a grave apresentaram as mais altas taxas de complicações (80). A estenose mitral continua sendo um fator de risco independente para desfechos neonatais adversos. Além da patologia valvar, outros fortes preditores de desfecho materno e fetal desfavorável são idade materna, índice de massa corporal acima de 28 kg/m², sintomas de classe funcional III a IV da New York Heart Association, hipertensão pulmonar significativa, fração de ejeção reduzida e desenvolvimento de insuficiência cardíaca durante a gravidez (81).

Endocardite de valva nativa. No REMEDY, 4% dos participantes apresentaram inicialmente endocardite infecciosa de valva nativa (4). A CR representa de 15% (China) (82) a 55% (Paquistão) (83) dos casos de endocardite infecciosa no geral e 12% dos casos durante a gravidez (84). Os patógenos mais comuns são *Staphylococci*, *Streptococci*, *Enterococci*, *Brucella species*, *Candida albicans* e *Stenotrophomonas maltophilia* (85). O índice de culturas positivas varia de 30% a 65%. No Chile, um estudo que incluiu 22% de participantes com CR relatou uma taxa de sobrevida em 10 anos; infecção por *Staphylococcus aureus*, sepse, insuficiência cardíaca ou renal, e falta de tratamento cirúrgico durante a infecção foram associados ao aumento da mortalidade (86). Em

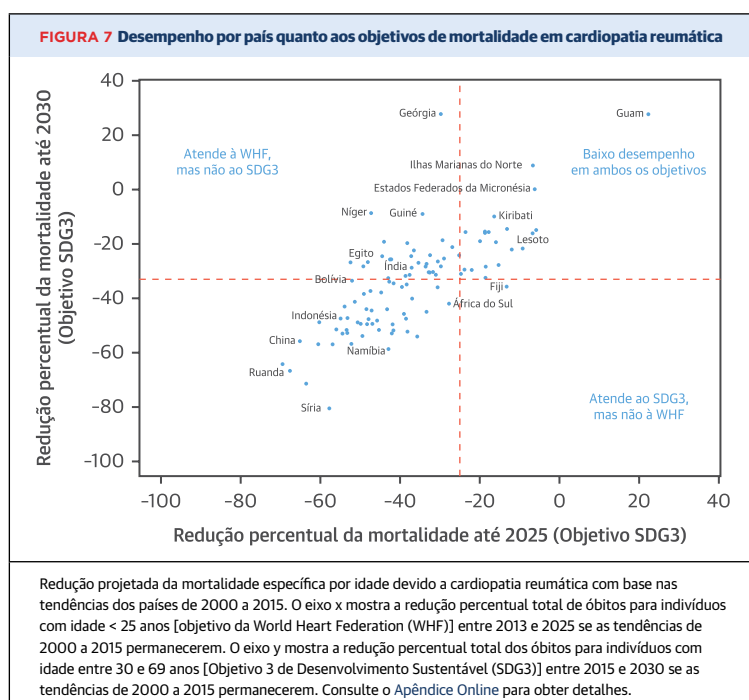


TABELA 4 Indicadores propostos para o acompanhamento do progresso da resolução global da CR de 2018 por parte dos países

Dados iniciais		Dados finais e desfechos	
Indicador	Unidades de medida	Indicador	Unidades de medida
Avaliação nacional			
A1. Estratégia nacional para FR/CR	Presença de estratégia ^a e ano da última atualização	A4. Mortalidade devido a CR ^a	Mortes por 100.000 habitantes/ano ^a
A2. Quantidade de pessoas vivendo com CR	Casos prevalentes por 100.000 habitantes ^a	B2. Prestação de serviços cardíacos especializados	Quantidade de procedimentos percutâneos e cirúrgicos realizados por ano ^a
A3. Diretrizes locais para faringite, FR e CR	Presença de diretrizes e ano(s) desde a última atualização	B3. Desfechos de serviços cardíacos especializados	Proporção entre óbito e/ou reoperação em até 90 dias ^a
B1. Acesso a serviços especializados de cardiologia	Presença de programa nacional; densidade de intervencionistas e cirurgiões por 100.000 habitantes		
Avaliação subnacional (distrital ou provincial/estadual)			
C1. Registro de FR/CR	Proporção de distritos com registro funcional ativo	C5. Incidência de FR aguda	Quantidade de novos casos por 100.000 habitantes/ano
C2. Disponibilidade de PGB	Proporção de unidades de saúde com PGB em estoque atualmente	D1. Adesão à prevenção secundária	Proporção recebendo > 80% de injeções agendadas/ano
C3. Treinamento em serviço para FR/CR (relevante para a função/qualificação clínica)	Proporção de pessoal (re)treinado nos últimos 24 meses	D2. Eventos adversos de PGB	Quantidade de eventos/ano
C4. Disponibilidade de serviços de ecocardiografia	Proporção de distritos com aparelho de ultrassom funcional	D3. Recorrências de FR aguda ^b	Quantidade de recorrências por paciente registrado por ano
		D4. Acompanhamento com prioridade para indivíduos com CR	Proporção de novos casos moderados a graves encaminhados ^c
<p>Os indicadores foram mensurados desta forma: categoria A = revisão documental pelo ministério da saúde; categoria B = auditoria de unidades de saúde terciárias; categoria C = pesquisas entre unidades, realizadas em uma amostra aleatória de distritos que foram estratificados de acordo com as variações geográficas conhecidas no acesso aos cuidados; e categoria D = auditoria dos registros de FR/CR nos distritos amostrados de acordo com a categoria C.</p> <p>CMTMP = comissurotomia mitral transvenosa percutânea; CR = cardiopatia reumática; FR = febre reumática; PGB = penicilina G benzatina.</p> <p>^a A estratégia pode ser um documento independente ou pode estar incorporada a uma estratégia para doença não transmissível ou a uma estratégia geral do setor de saúde; contudo, deve estar especificado que a CR é uma condição prioritária que requer atividades, objetivos e orçamento específicos. ^b Preferência por dados locais; porém, é possível obter estimativas padrão no estudo Global Burden of Disease. ^c Também se desagrega por abordagem e por lesão (por exemplo, reparo da valva mitral, troca da valva dupla e assim por diante). ^d Idealmente, os indicadores quantitativos da qualidade do atendimento devem ser complementados por entrevistas semiestruturadas de amostras dos inscritos para avaliar a experiência do usuário e a confiança no sistema de saúde. ^e Idealmente avaliado pelo uso de amostras de base populacional em vez de hospitalar.</p>			

locais com recursos limitados, a endocardite infecciosa é diagnosticada, muitas vezes, na autópsia (87). Esses dados refletem a necessidade de serviços de diagnóstico laboratorial, acesso a antibióticos para regimes de médio prazo e acesso a intervenções ou cirurgia para melhorar os desfechos.

Recomendações para o manejo médico de CR e prioridades para pesquisas futuras estão disponíveis no [Apêndice On-line 5](#).

INTERVENÇÕES PERCUTÂNEAS E ABERTAS.

Apoiamos, de forma geral, as atuais diretrizes do ACC/AHA para o manejo intervencionista e cirúrgico da CR (57). No entanto, é importante enfatizar que a maior parte das evidências utilizadas nessas diretrizes se baseiam em valvopatias não reumáticas. A discussão no texto a seguir ressalta algumas questões específicas relacionadas à CR e desafios para realizar esses procedimentos em locais com recursos limitados.

Manejo intervencionista. Indivíduos com estenose mitral grave e morfologia valvar adequada se beneficiam mais de intervenções baseadas em cateter, especialmente a comissurotomia mitral transvenosa percutânea (CMTMP). Embora os equipamentos tenham melhorado nas últimas 3 décadas, o procedimento básico permanece relativamente inalterado. Os principais estudos estabeleceram a abordagem percutânea ao tratamento da estenose mitral por meio de valvoplastia

convencional com balão único ou duplo (88), mas o balão de Inoue (Toray, Tóquio, Japão) suplantou os demais na prática clínica. Ensaios subsequentes comparando CMTMP e abordagens cirúrgicas utilizaram a técnica do balão de Inoue (89).

O sucesso da CMTMP depende, em grande medida, da morfologia da valva mitral. A presença de fusão subvalvar e calcificação reduz as chances de um desfecho durável. Diversos escores ecocardiográficos (90) e escores multifatoriais mais complexos envolvendo uma combinação de variáveis demográficas, clínicas e ecocardiográficas (91) são utilizados para avaliar a aptidão à CMTMP. Indivíduos com estenose mitral são mais jovens em países onde a CR é endêmica e podem apresentar uma menor prevalência de alterações morfológicas relacionadas à idade como a calcificação, o que os torna candidatos um pouco mais aptos à CMTMP. Por outro lado, a CR pode seguir um curso mais agressivo em países endêmicos, resultando em anomalias morfológicas como a doença subvalvar. Porém, a CMTMP apresenta desfechos imediatos e em médio prazo aceitáveis (Figura 5) e continua sendo o tratamento inicial de escolha para a maioria dos indivíduos sem características demográficas ou clínicas desfavoráveis (91).

As principais complicações associadas à CMTMP são regurgitação mitral grave com necessidade de cirurgia urgente (1% a 3%), tamponamento cardíaco (1% a 2%), embolia sistêmica (<1%) e óbito (<1%) (92). Uma meta-

TABELA 5 Prioridades de desenvolvimento de produtos para a prevenção e o controle da CR

Produto	Progresso	Comentários
Vacina contra EBGA	Ensaio clínico de fase 2	Grande benefício na redução do uso de antibióticos; redução da doença invasiva por EBGA
Reformulação de PGB	Identificação do candidato	Melhoria no uso racional de antibióticos; melhoria na aceitação e adesão, provavelmente levando a melhores desfechos clínicos
Testes rápidos de detecção de antígenos	No mercado; necessita de testes locais e ensaios clínicos	Auxiliam no uso racional de antibióticos; não estão sendo usados em países endêmicos
Diagnóstico de FR	Pesquisa acadêmica	O diagnóstico síndrome indica a perda de oportunidades para iniciar a profilaxia secundária que altera a doença
Aparelhos de ecocardiografia portáteis	No mercado	A acessibilidade e durabilidade do uso prolongado em configurações remotas são as principais barreiras de uso
Teste de CIN no ponto de atendimento	No mercado	Não está sendo usado em países endêmicos; a produção de alternativas mais baratas seria um importante avanço em curto prazo
Alternativas às atuais valvas mecânicas e bioprotéticas	Pesquisa acadêmica	As próteses mecânicas de baixo custo por si só já seriam um avanço essencial em curto prazo; em longo prazo, valvas mecânicas ou teciduais aplicadas por via percutânea teriam uma probabilidade maior de atender à necessidade total de atendimento cirúrgico a um custo razoável

CIN = coeficiente internacional normatizado; CR = cardiopatia reumática; EBGA = estreptococo beta-hemolítico do grupo A; FR = febre reumática; PGB = penicilina G benzatina.

nálise de pequenos estudos randomizados comparando CMT e comissurotomia cirúrgica sugere que a CMT produz uma área valvar levemente menor, um maior risco de regurgitação mitral e um risco quase 3 vezes maior de reintervenção em comparação com a cirurgia (93). Contudo, devido à crescente familiaridade, facilidade de uso do procedimento, melhora da experiência do operador e talvez os custos diretos e de oportunidade mais baixos em comparação com o tratamento cirúrgico, a CMT (com uso de balão de Inoue ou similar) continua sendo o tratamento de escolha para a estenose mitral reumática.

O tratamento baseado em cateter da estenose aórtica reumática não foi bem estudado, talvez devido à raridade da estenose aórtica isolada na CR e a sua tendência de se manifestar mais tarde na vida, quando a calcificação valvar é comum (4). Há uma boa justificativa para o uso de dilatação por balão no tratamento de estenose aórtica reumática não calcificada. Estudos *in vitro* mostraram que a dilatação por balão é confiável para dividir as comissuras fundidas em uma valva aórtica reumática (94). A dilatação por balão tem uma taxa de sucesso imediato de 86%, sendo que apenas 14% dos pacientes necessitam de troca valvar no acompanhamento de 5 anos (95). A regurgitação aórtica moderada ou grave ocorre em cerca de 14% dos pacientes como uma complicação imediata. É improvável que a troca de valva aórtica transcaterter seja útil em casos de CR devido à raridade da estenose aórtica isolada e à idade relativamente jovem dos pacientes com CR.

A estenose tricúspide reumática é rara e quase sempre ocorre em associação com doenças da valva mitral, principalmente a estenose. Uma pequena série de casos sugeriu que a valvoplastia tricúspide pode

ser tão bem-sucedida e durável quanto a CMT (96). Um balão de Inoue de tamanho grande (28 a 30 mm) costuma ser utilizado para a dilatação. A regurgitação mitral dificilmente é tratável pelas técnicas transcaterter utilizadas para doenças não reumáticas devido à presença de espessamento valvar, graus variados de fusão comissural e doença subvalvar. O tratamento transcaterter da regurgitação tricúspide grave pode ser mais promissor (97).

Manejo cirúrgico. Alterações estruturais crônicas e graves nas valvas são a principal causa de mortalidade por CR. Garantir o acesso oportuno ao cuidado cirúrgico definitivo é um aspecto crucial da abordagem à atual carga da doença. Infelizmente, a apresentação tardia de muitos indivíduos impede o benefício da cirurgia. Assim, esforços de detecção precoce (98), bem como acompanhamento baseado em prioridade (99), são necessários para garantir que programas cirúrgicos tenham máximo impacto. Embora a troca valvar tenha tido bons resultados iniciais, os desfechos em longo prazo pioram conforme aumenta o risco cumulativo de complicações relacionadas à valva (100). Logo, as operações restauradoras para conservação das valvas são hoje consideradas a abordagem de primeira linha. Uma pergunta não respondida é qual o momento da cirurgia para lesões regurgitantes; a maioria das recomendações se baseia na extrapolação de doenças valvares não reumáticas (56).

Em geral, a CR afeta todos os componentes da valva mitral (Figura 6), que devem ser tratados de forma sistêmica durante a cirurgia. A fusão comissural é tratada por dissecação aguda, estendendo-se para os músculos papilares fundidos e preservando a ligação das cordalhas e, se necessário, criando espaços intercostais e/ou inserindo cordalhas artificiais. Os folhetos anterior e posterior são mobilizados por meio de um processo de descalcificação e descamação para melhorar a mobilidade, aumentando a área de superfície e a extensão da coaptação das cúspides (101). Essas técnicas são possíveis porque o processo da doença poupa a elástica e parte da fibrosa. Alterações no formato, tamanho e dinamismo do anel mitral podem ser identificadas por técnicas de imagem modernas e devem ser abordadas durante o reparo operatório. As técnicas cirúrgicas ainda estão evoluindo, e a eficácia das práticas atuais deve ser validada em estudos com números maiores de participantes acompanhados por períodos suficientemente longos, com foco específico na função ventricular e na qualidade de vida, sendo que a segunda sofre, muitas vezes, prejuízos significativos (102).

A disfunção da valva tricúspide pode ser secundária a doença da valva mitral ou causada pelo próprio processo reumático. A maioria das alterações, incluindo dilatação anular e fusão das cúspides, podem ser tratadas por

meio de técnicas de reparo. Se o reparo da valva tricúspide acometida não for realizado, isso pode resultar em deficiência crônica e possível óbito (103). Doenças da valva aórtica são menos comuns que as da valva mitral, mas têm um efeito mais grave na função do ventrículo esquerdo, na qualidade de vida e no prognóstico geral (104). Diferentemente das valvas mitral e tricúspide, a patologia aórtica não costuma ser adequada para operações de conservação valvar. Além disso, os substitutos valvares atualmente disponíveis – com exceção da operação de Ross – não são adequados para uso na população relativamente jovem com CR (105).

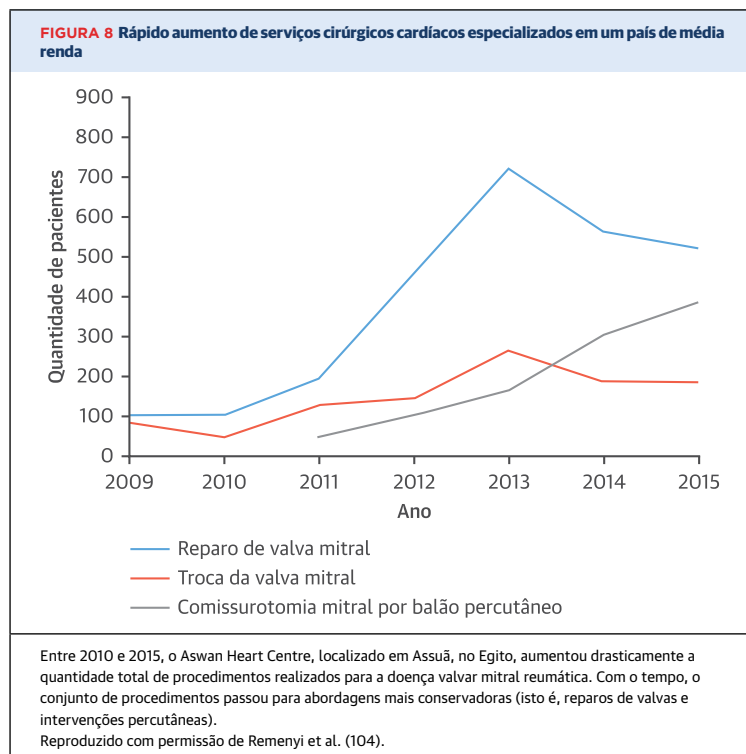
Uma área emergente da pesquisa cirúrgica é a engenharia de tecidos voltada a fragmentos ou valvas inteiras (106). Embora ainda não estejam em uso, espera-se que essas tecnologias estejam disponíveis num futuro próximo e possam aumentar de forma significativa o acesso à cirurgia e com custo menor. Produtos provenientes da engenharia de tecidos também poderiam ser aplicados através de técnicas percutâneas, o que os tornaria ainda mais atraentes em locais onde o acesso a procedimentos abertos é limitado.

Em locais com recursos limitados, é importante levar em consideração a garantia da qualidade dos programas cirúrgicos. Padrões cada vez mais robustos para o registro de desfechos pós-operatórios foram desenvolvidos para a cirurgia de cardiopatia congênita em crianças nesses locais (107). Como os dados demográficos de pacientes e as instituições se sobrepõem de forma significativa, essas práticas podem ser facilmente estendidas aos indivíduos que necessitam de cirurgia para CR. Mais pesquisas são necessárias para garantir a qualidade dos cuidados pós-cirúrgicos, incluindo a anticoagulação, para aqueles que vivem em áreas remotas ou desfavorecidas; alguns estudos defenderam, inclusive, que indivíduos mais jovens com CR deveriam receber valvas teciduais (108).

Um resumo das recomendações para a prática e a pesquisa sobre cuidados intervencionistas e cirúrgicos está disponível no [Apêndice On-line 6](#).

O QUE É PRECISO PARA ERRADICAR A CR NO MUNDO?

A AGENDA GLOBAL. Objetivos e declarações da política de CR. Em 2013, a WHF determinou uma redução de 25% na mortalidade por CR em indivíduos com idade < 25 anos até 2025 (109). Mais recentemente, o Objetivo 3 de Desenvolvimento Sustentável das Nações Unidas (SDG3) propôs uma redução de um terço nas mortes prematuras por doenças não transmissíveis até 2030 (110). Supondo que as tendências de mortalidade nos últimos 15 anos se mantenham, muitos países endêmicos estão no caminho certo para atingir um



ou ambos os objetivos ([Figura 7](#)). Entre os países com alto desempenho estão China, Bangladesh e Ruanda. Diversas nações das Ilhas do Pacífico estão lutando para atingir esses objetivos ([Apêndice On-line](#)).

Desde meados da década de 2000, foram emitidas várias declarações de políticas para a CR. Entre importantes declarações recentes, estão o comunicado de Addis Ababa (2015) e o roteiro da WHF sobre a CR (2017). Uma resolução sobre a CR foi adotada na 71ª Assembleia Mundial da Saúde ([Apêndice On-line 7](#)) (6). A resolução determina que os Estados Membros tomem medidas a respeito da FR/CR e que recursos da OMS apoiem os programas nacionais. Recentemente, foram publicadas várias ferramentas que podem ajudar no suporte técnico dos programas (49, 111). Com base nessas ferramentas, propomos um conjunto de indicadores para os países utilizarem no acompanhamento da implementação da resolução ([Tabela 4](#)).

Ação coletiva internacional quanto à CR. A garantia da liderança global quanto à CR tem sido um desafio. A CR foi negligenciada por legisladores e pela sociedade civil por não ser parte de um departamento único (por exemplo, a OMS) e por não ser passível de estratégias de intervenção única. É preciso haver apoio e engajamento para a criação de relacionamentos com outras disciplinas – como a saúde materna e infantil – que tenham círculos eleitorais e públicos maiores e mais visíveis aos tomadores de decisão.

Além disso, muitas vezes, as pessoas que vivem com CR ficam socialmente vulneráveis e contam com poucas oportunidades de compartilhar suas experiências. O programa Listen to My Heart é um modelo promissor de engajamento e empoderamento do paciente (112).

Esta revisão forneceu recomendações para diversos bens públicos globais, inclusive pesquisas científicas, que justificam o investimento. É preciso um maior financiamento público e privado de apoio a pesquisas laboratoriais, clínicas/translacionais e de implementação de políticas a fim de abordar as questões científicas básicas e aplicadas expostas nesta revisão. Além disso, há várias prioridades urgentes de desenvolvimento de produtos para CR (Tabela 5).

A CR tem vínculos importantes com a agenda de segurança sanitária global na área de resistência antimicrobiana. O desenvolvimento e a aplicação de diretrizes quanto ao manejo da faringite, incluindo o uso racional de antibióticos, são necessários em todos os países. Um melhor suprimento e um uso mais consistente de PGB como antibiótico de linha de frente contra EBGA e, em certo ponto, a implantação de uma vacina contra EBGA serão, provavelmente, as estratégias em longo prazo mais eficazes para reduzir o risco de resistência antimicrobiana da faringite.

A AGENDA NACIONAL. Programas de controle de doenças. A noção de que a FR pode ser eliminada é corroborada por estudos de programas de controle nacionais conduzidos durante as décadas de 1970 e 1980. O maior desses estudos foi um multinacional com ênfase na prevenção secundária (113), e o último estudo foi realizado no Brasil (46). A experiência com programas de prevenção primária também tem sido favorável, e a OMS recomenda esforços combinados de prevenção primária e secundária em comunidades (43). Esses programas podem atingir a maior parte de seu impacto em aproximadamente uma década (42).

Diversas incógnitas persistem. A maioria dos países que implementaram programas de FR era relativamente avançada economicamente, limitando a aplicabilidade desses programas nos atuais países endêmicos de CR. Nenhum programa usou uma abordagem ativa de busca de casos, o que poderia, em teoria, levar a uma queda mais rápida da FR, embora a adequação da avaliação ecocardiográfica ainda não esteja clara. Por fim, não foi estabelecido o papel da cirurgia nos programas de controle da CR. A cirurgia cardíaca estava disponível em alguns dos países mencionados anteriormente, mas permanece indisponível atualmente na maioria dos países endêmicos de CR.

Integração dos programas de CR nos sistemas de saúde nacionais. Atualmente, não há muito entusiasmo dos responsáveis pelo planejamento de saúde quanto ao desenvolvimento de programas direcionados, espe-

cialmente para doenças crônicas não transmissíveis (114). No entanto, foi frequente o uso de abordagens verticais em estudos de casos históricos de controle de FR/CR. Consequentemente, há poucas evidências para o embasamento de recomendações técnicas a serem integradas às atividades relacionadas à CR nos sistemas de saúde existentes. Em vários “blocos de construção” do sistema de saúde, discutidos no texto a seguir, encontramos oportunidades importantes para a integração de FR/CR. A abordagem abrangente seria do tipo “diagonal”, alavancando os pontos fortes das atividades específicas da CR para criar uma capacidade geral do sistema de saúde (114).

Os desafios do pessoal responsável pelo atendimento da CR são paralelos aos desafios do pessoal de outras áreas da saúde (115). Em curto prazo, deve-se priorizar o fortalecimento das prevenções primária e secundária – por exemplo, por meio de cuidados primários liderados por enfermeiros (incluindo plataformas escolares) e agentes comunitários de saúde –, mas mais pesquisas são necessárias a respeito desses modelos (44, 116). Uma questão urgente para a maioria dos países será criar incentivos para treinar e manter especialistas cardiovasculares. Esses agentes podem cuidar de diversas condições, de modo que, embora a justificativa inicial seja abordar a CR e apoiar a resolução global, o aumento do pessoal do setor cardiovascular terá benefícios mais amplos. A cirurgia cardíaca merece ênfase especial devido à sua importância na CR. A experiência do Aswan Heart Center demonstrou que, com um compromisso político e financeiro, o cuidado cirúrgico pode ser rapidamente ampliado e com alta qualidade (Figura 8) (104).

Muito se publicou sobre a necessidade de melhores sistemas de informação para rastreamento da CR. Os registros de doenças têm sido recomendados desde a década de 1950, mas poucos países endêmicos de CR apresentaram progresso significativo na expansão dos registros para fora dos centros únicos, o que sugere a necessidade de novas abordagens. Uma iniciativa recente é o eRegister (registro eletrônico) da Sociedade Pan-Africana de Cardiologia (117). A forma de integração de registros e eRegister em sistemas locais de informação sobre saúde não é tão clara e merece uma consideração mais aprofundada.

Os sistemas de notificação e vigilância de doenças criam oportunidades para a integração de CR. Há uma boa lógica para classificar a FR como uma condição notificável devido ao seu potencial de surto, embora tenham sido descritas fragilidades em sistemas de notificação da FR (99). Melhorias nos esforços de notificação da FR e nas ações de saúde pública podem trazer mais benefícios e contribuir para a segurança da saúde global. (A FR é uma das poucas condições que envolve notificação baseada em atendimento clínico em vez de laboratórios. A notifi-

cação do surgimento de pandemias precisaria seguir um caminho não laboratorial, de modo que o fortalecimento de sistemas para relatórios sindrômicos traria benefícios para além da FR/CR.) Por fim, a melhoria da qualidade da certidão de óbito para CR (33), embora importante para a obtenção de melhores dados sobre mortalidade, também poderia ser integrada aos esforços para melhorar a qualidade geral dos registros vitais.

Uma derradeira oportunidade para a integração da CR é o financiamento da saúde. Grande parte da atenção em saúde em muitos países de baixa e média renda é financiada com recursos próprios, especialmente em relação a doenças não transmissíveis, como a CR. Consequentemente, as famílias pobres tendem a abandonar o cuidado, fazer empréstimos ou vender bens para pagar pelo cuidado, aumentando a chamada “armadilha da pobreza” (118). Em alguns países, existem programas de caridade para a cirurgia de CR, mas eles não são suficientes para atender às necessidades das populações e também não são financeiramente sustentáveis (119). As competências e os conhecimentos cirúrgicos precisam cada vez mais ser transferidos para os sistemas de saúde locais para atender de forma sustentável à grande necessidade não atendida de cirurgias cardíacas, e os governos precisarão aumentar os orçamentos para serviços cardiovasculares avançados.

O objetivo da cobertura universal de saúde, a qual todos os países apoiaram como parte do Objetivo 3 de Desenvolvimento Sustentável das Nações Unidas, é promissor na melhoria do acesso e da acessibilidade da assistência relacionada à CR. O desafio é mobilizar recursos domésticos suficientes para financiar os serviços de prevenção (relativamente baratos) e cuidados cirúrgicos dispendiosos sem afetar outras prioridades da saúde. São necessários modelos integrados de financiamento. Com o tempo, a escala e o escopo dos serviços cobertos poderiam ser expandidos progressivamente. Um estudo de modelagem sugeriu que a cobertura universal da prevenção primária seria a principal prioridade para a maioria dos países africanos, seguida pela prevenção secundária e, depois, pelos serviços de encaminhamento e terciários (120).

CONCLUSÕES

Este Painel Científico apresentou um resumo dos recentes avanços na ciência e prática da CR, da ciência laboratorial à saúde populacional. Identificamos diversas questões urgentes que exigem ação imediata e propusemos uma agenda de pesquisa para os próximos anos. Mas por que investir em pesquisa e cuidado da CR

quando existem diversas outras preocupações importantes em saúde?

A CR é uma doença relacionada à pobreza e que afeta crianças e adultos em idade ativa. O impacto econômico global da morte prematura por CR foi de cerca de US\$ 65 bilhões em 2015 (121). A CR oferece uma oportunidade sem precedentes para o avanço da agenda cardiovascular global, dando prioridade aos mais vulneráveis. Uma abordagem “diagonal” poderia levar a um rápido progresso na FR/CR e fortalecer os sistemas de saúde para lidar com outras doenças não transmissíveis.

Embora ainda haja questões científicas, atualmente há uma base sólida de evidências para lidar com a CR. Em meio a diversas intervenções globais de saúde, as prevenções primária e secundária da CR se destacam por oferecer uma excelente relação custo-benefício (122). Os desafios da expansão do cuidado avançado da CR são complexos e repletos de nuances, mas, com base nas tendências históricas, é evidente que todos os países acabarão precisando de serviços cardiovasculares avançados, não apenas para CR. Assim, devem começar desde já a treinar a próxima geração do pessoal do setor cardiovascular e dar incentivos para garantir que essas pessoas trabalhem onde houver maior necessidade.

A complementação da agenda nacional é um compromisso da comunidade global. As agências internacionais, a sociedade civil e os doadores terão um papel essencial na eliminação da CR. É preciso haver apoio para a pesquisa, promoção e implementação. Munida de argumentos científicos, econômicos e éticos, a comunidade da CR pode estabelecer vínculos e parcerias entre setores e áreas da saúde. A integração da CR na agenda global da saúde garantirá que as futuras gerações cresçam livres do flagelo dessa doença altamente evitável.

AGRADECIMENTOS. Este artigo é dedicado à memória do Professor Bongani Mayosi, um eminente cientista e visionário que nos inspirou a trabalhar para a “erradicação da febre reumática durante nossas vidas”.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. David A. Watkins, Division of General Internal Medicine, Department of Medicine, University of Washington, 325 9th Avenue, Box 359780, Seattle, Washington 98104. E-mail: davidaw@uw.edu. Twitter: @davidawatkins, @UW.

REFERÊNCIAS

- J.R. Carapetis, L.J. Zuhlke. Global research priorities in rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Ann Pediatr Cardiol*, 4 (2011), pp. 4-12.
- D.A. Watkins, C.O. Johnson, S.M. Colquhoun, et al. Global, regional, and national burden of rheumatic heart disease, 1990-2015. *N Engl J Med*, 377 (2017), pp. 713-722.
- E. Marijon, P. Ou, D.S. Celemajer, et al. Prevalence of rheumatic heart disease detected by echocardiographic screening. *N Engl J Med*, 357 (2007), pp. 470-476.
- L. Zuhlke, M.E. Engel, G. Karthikeyan, et al. Characteristics, complications, and gaps in evidence-based interventions in rheumatic heart disease: the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY study). *Eur Heart J*, 36 (2015), pp. 1115-1122a.
- RHD Action Alliance. RHD Action: united to end rheumatic heart disease. Disponível em: <http://rhdaaction.org>. Acesso em 24 de julho de 2018.
- WHO Executive Board, 141st Session: Resolutions and Decisions, Annexes, Summary Records. World Health Organization, Geneva (2017).
- J.R. Carapetis, A. Beaton, M.W. Cunningham, et al. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 2 (2016), p. 15084.
- M.W. Cunningham. Post streptococcal autoimmune sequelae: rheumatic fever and beyond. J.J. Ferretti, D.L. Stevens, V.A. Fischetti (Eds.), *Streptococcus Pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations*, University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City, OK (2016), pp. 893-929.
- R. Tandon, M. Sharma, Y. Chandrashekar, M. Kottb, M.H. Yacoub, J. Narula. Revisiting the pathogenesis of rheumatic fever and carditis. *Nat Rev Cardiol*, 10 (2013), pp. 171-177.
- W.J. Martin, A.C. Steer, P.R. Smeesters, et al. Post-infectious group A streptococcal autoimmune syndromes and the heart. *Autoimmun Rev*, 14 (2015), pp. 710-725.
- J.R. Carapetis, B.J. Currie, J.D. Mathews. Cumulative incidence of rheumatic fever in an endemic region: a guide to the susceptibility of the population? *Epidemiol Infect*, 124 (2000), pp. 239-244.
- P.A. Bryant, R. Robins-Browne, J.R. Carapetis, N. Curtis. Some of the people, some of the time: susceptibility to acute rheumatic fever. *Circulation*, 119 (2009), pp. 742-753.
- M.E. Engel, R. Stander, J. Vogel, A.A. Adeyemo, B.M. Mayosi. Genetic susceptibility to acute rheumatic fever: a systematic review and meta-analysis of twin studies. *PLoS One*, 6 (2011), p. e25326.
- L. Guilherme, K.F. Kohler, E. Postol, J. KalilGenes, autoimmunity and pathogenesis of rheumatic heart disease. *Ann Pediatr Cardiol*, 4 (2011), pp. 13-21.
- G. Erdem, S.E. Seifried. No evidence of human leukocyte antigen gene association with rheumatic fever among children in Samoa. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 4 (2015), pp. 71-73.
- C. Tian, B.S. Hromatka, A.K. Kiefer, et al. Genome-wide association and HLA region fine-mapping studies identify susceptibility loci for multiple common infections. *Nat Commun*, 8 (2017), p. 599.
- T. Parks, M.M. Mirabel, J. Kado, et al. Association between a common immunoglobulin heavy chain allele and rheumatic heart disease risk in Oceania. *Nat Commun*, 8 (2017), p. 14946.
- L.A. Gray, H.A. D'Antoine, S.Y.C. Tong, et al. Genome-wide analysis of genetic risk factors for rheumatic heart disease in aboriginal Australians provides support for pathogenic molecular mimicry. *J Infect Dis*, 216 (2017), pp. 1460-1470.
- A.C. Steer, I. Law, L. Matatolu, B.W. Beall, J.R. Carapetis. Global emm type distribution of group A streptococci: systematic review and implications for vaccine development. *Lancet Infect Dis*, 9 (2009), pp. 611-616.
- O. O'Sullivan, N.J. Moreland, R.H. Webb, A. Upton, N.J. Wilson. Acute rheumatic fever after group A streptococcus pyoderma and group G streptococcus pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J*, 36 (2017), pp. 692-694.
- T. Parks, P.R. Smeesters, A.C. Steer. Streptococcal skin infection and rheumatic heart disease. *Curr Opin Infect Dis*, 25 (2012), pp. 145-153.
- D.A. Williamson, P.R. Smeesters, A.C. Steer, et al. M-protein analysis of streptococcus pyogenes isolates associated with acute rheumatic fever in New Zealand. *J Clin Microbiol*, 53 (2015), pp. 3618-3620.
- M.H. Gewitz, R.S. Baltimore, L.Y. Tani, 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*, 131 (2015), pp. 1806-1818.
- B. Remenyi, N. Wilson, A. Steer, et al. World Heart Federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease—an evidence-based guideline. *Nature reviews Cardiology*, 9 (2012), pp. 297-309.
- A. Beaton, T. Aliku, A. Dewyer, et al. Latent rheumatic heart disease: identifying the children at highest risk of unfavorable outcome. *Circulation*, 136 (2017), pp. 2233-2244.
- D. Engelman, R.L. Mataika, M. Ah Kee, et al. Clinical outcomes for young people with screening-detected and clinically-diagnosed rheumatic heart disease in Fiji. *Int J Cardiol*, 240 (2017), pp. 422-427.
- G. Karthikeyan. Measuring and reporting disease progression in subclinical rheumatic heart disease. *Heart Asia*, 8 (2016), pp. 74-75.
- K. Roberts, G. Maguire, A. Brown, et al. Echocardiographic screening for rheumatic heart disease in high and low risk Australian children. *Circulation*, 129 (2014), pp. 1953-1961.
- B.C. Clark, A. Krishnan, R. McCarter, J. Scheel, C. Sable, A. Beaton. Using a low-risk population to estimate the specificity of the World Heart Federation Criteria for the diagnosis of rheumatic heart disease. *J Am Soc Echocardiogr*, 29 (2016), pp. 253-258.
- T. Gemechu, H. Mahmoud, E.H. Parry, D.I. Phillips, M.H. Yacoub. Community-based prevalence study of rheumatic heart disease in rural Ethiopia. *Eur J Prev Cardiol*, 24 (2017), pp. 717-723.
- B.R. Nascimento, C. Sable, M.C.P. Nunes, et al. Comparison between different strategies of rheumatic heart disease echocardiographic screening in Brazil: data from the PROVAV (Rheumatic Valve Disease Screening Program) Study. *Journal of the American Heart Association*, 7 (2018), p. e008039.
- L. Zuhlke, G. Karthikeyan, M.E. Engel, 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*, 134 (2016), pp. 1456-1466.
- S.B. Davies, A. Hofer, C. Reeve. Mortality attributable to rheumatic heart disease in the Kimberley: a data linkage approach. *Intern Med J*, 44 (2014), pp. 1074-1080.
- M.A. Gerber, R.S. Baltimore, C.B. Eaton, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis. *Circulation*, 119 (2009), pp. 1541-1551.
- H.K. Chandnani, R. Jain, P. Patamasucon. Group C streptococcus causing rheumatic heart disease in a child. *J Emerg Med*, 49 (2015), pp. 12-14.
- J. Whitehall, D. Kuzulugil, K. Sheldrick, A. Wood. Burden of paediatric pyoderma and scabies in North West Queensland. *J Paediatr Child Health*, 49 (2013), pp. 141-143.
- L.J. Zuhlke, G. Karthikeyan. Primary prevention for rheumatic fever: progress, obstacles, and opportunities. *Glob Heart*, 8 (2013), pp. 221-226.
- K.A. Robertson, J.A. Volmink, B.M. Mayosi. Antibiotics for the primary prevention of acute rheumatic fever: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*, 5 (2005), p. 11.
- J. Irlam, B.M. Mayosi, M. Engel, T.A. Gaziano. Primary prevention of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease with penicillin in South African children with pharyngitis: a cost-effectiveness analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 6 (2013), pp. 343-351.
- A.W. Rimoin, C.L. Walker, H.S. Hamza, et al. The utility of rapid antigen detection testing for the diagnosis of streptococcal pharyngitis in low-resource settings. *Int J Infect Dis*, 14 (2010), pp. e1048-e1053.
- R. Bergmark, B. Bergmark, J. Blander, M. Fataki, M. Janabi. Burden of disease and barriers to the diagnosis and treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis for the prevention of rheumatic heart disease in Dar Es Salaam, Tanzania. *Pediatr Infect Dis J*, 29 (2010), pp. 1135-1137.
- P. Nordet, R. Lopez, A. Duenas, L. Sarmiento. Prevention and control of rheumatic fever and rheumatic heart disease: the Cuban experience (1986-1996-2002). *Cardiovasc J Afr*, 19 (2008), pp. 135-140.
- WHO Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. Technical Report Series No. 923. World Health Organization, Geneva (2004).
- H. Spinetto, D. Lennon, M. Horsburgh. Rheumatic fever recurrence prevention: a nurse-led programme of 28-day penicillin in an

- area of high endemicity. *J Paediatr Child Health*, 47 (2011), pp. 228-234.
45. J. Manyamba, B.M. Mayosi. Penicillin for secondary prevention of rheumatic fever. *Cochrane Database Syst Rev* (2002), p. CD002227. Acesso em 5 de abril de 2010.
46. C.C. Mota, Z.M. Meira, R.N. Graciano, F.F. Graciano, F.D. Araujo. Rheumatic fever prevention program: long-term evolution and outcomes. *Front Pediatr*, 2 (2014), p. 141.
47. E. Okello, C.T. Longenecker, A. Beaton, M.R. Kanya, P. Lwabi. Rheumatic heart disease in Uganda: predictors of morbidity and mortality one year after presentation. *BMC Cardiovasc Disord*, 17 (2017), p. 20.
48. P.M. Kevat, B.M. Reeves, A.R. Ruben, R. Gunnarsson. Adherence to secondary prophylaxis for acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: a systematic review. *Curr Cardiol Rev* (2017 Jan 16). [E-pub ahead of print].
49. R. Wyber, T. Johnson, S. Perkins, D. Watkins, J. Mwangi, S. La Vincente. Tools for Implementing Rheumatic Heart Disease Control Programmes (TIPs) Handbook (2nd edition), RHD Action, Geneva (2018).
50. RHD Action Global Status of BPG report. RHD Action, Perth, Australia (2017).
51. A. Kaya, M. Erkokoglu, O.G. Senkon, et al. Confirmed penicillin allergy among patients receiving benzathine penicillin prophylaxis for acute rheumatic fever. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 42 (2014), pp. 289-292.
52. K. Taubert, S. Marko. Access to essential medicines: illuminating disparities in the global supply of benzathine penicillin G in the context of rheumatic fever/rheumatic heart disease prevention (abstr). *J Am Coll Cardiol*, 61 Suppl 10 (2013), p. E2004.
53. R. Wyber, K. Taubert, S. Marko, E.L. Kaplan. Benzathine penicillin G for the management of RHD: concerns about quality and access, and opportunities for intervention and improvement. *Glob Heart*, 8 (2013), pp. 227-234.
54. M. Remond, D. Atkinson, A. White, et al. Are minor echocardiographic changes associated with an increased risk of acute rheumatic fever or progression to rheumatic heart disease? *Int J Cardiol*, 198 (2015), pp. 117-122.
55. A.M. Gillinov, T. Mihaljevic, E.H. Blackstone, et al. Should patients with severe degenerative mitral regurgitation delay surgery until symptoms develop? *Ann Thorac Surg*, 90 (2010), pp. 481-488.
56. H.M. Connolly, J.K. Oh, T.A. Orszulak, et al. Aortic valve replacement for aortic stenosis with severe left ventricular dysfunction. Prognostic indicators. *Circulation*, 95 (1997), pp. 2395-2400.
57. R.A. Nishimura, C.M. Otto, R.O. Bonow, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 70 (2017), pp. 252-289.
58. S. Alan, M.S. Ulgen, K. Ozdemir, T. Keles, N. Toprak. Reliability and efficacy of metoprolol and diltiazem in patients having mild to moderate mitral stenosis with sinus rhythm. *Angiology*, 53 (2002), pp. 575-581.
59. V. Agrawal, N. Kumar, B. Lohiya, et al. Metoprolol vs ivabradine in patients with mitral stenosis in sinus rhythm. *Int J Cardiol*, 221 (2016), pp. 562-566.
60. Y. Chandrashekar, S. Westaby, J. Narula. Mitral stenosis. *Lancet*, 374 (2009), pp. 1271-1283.
61. C.L. Hu, H. Jiang, Q.Z. Tang, et al. Comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation after percutaneous mitral balloon valvotomy: a randomised controlled study. *Heart*, 92 (2006), pp. 1096-1101.
62. J. Tamai, T. Yoshioka, S. Yasuda, et al. Increase in peak oxygen uptake by restoration of atrial contraction in patients after percutaneous transvenous mitral commissurotomy. *The J Heart Valve Dis*, 2 (1993), pp. 623-628.
63. A. Vora, D. Karnad, V. Goyal, et al. Control of rate versus rhythm in rheumatic atrial fibrillation: a randomized study. *Indian Heart J*, 56 (2004), pp. 110-116.
64. M. Nair, P. Shah, R. Batra, et al. Chronic atrial fibrillation in patients with rheumatic heart disease: mapping and radiofrequency ablation of flutter circuits seen at initiation after cardioversion. *Circulation*, 104 (2001), pp. 802-809.
65. X. Liu, H.W. Tan, X.H. Wang, et al. Efficacy of catheter ablation and surgical CryoMaze procedure in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation and rheumatic heart disease: a randomized trial. *Eur Heart J*, 31 (2010), pp. 2633-2641.
66. J. Oldgren, J.S. Healey, M. Ezekowitz, et al. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15,400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry. *Circulation*, 129 (2014), pp. 1568-1576.
67. D.A. Watkins, M. Sebitloane, M.E. Engel, B.M. Mayosi. The burden of antenatal heart disease in South Africa: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord*, 12 (2012), p. 23.
68. J. Anthony, A. Osman, M.U. Sani. Valvular heart disease in pregnancy. *Cardiovasc J Afr*, 27 (2016), pp. 111-118.
69. L.C. Martins, C.M. Freire, C.A. Capurucu, C. Nunes Mdo, C.A. Rezende. Risk prediction of cardiovascular complications in pregnant women with heart disease. *Arq Bras Cardiol*, 106 (2016), pp. 289-296.
70. M. Diao, A. Kane, M.B. Ndiaye, et al. Pregnancy in women with heart disease in sub-Saharan Africa. *Arch Cardiovasc Dis*, 104 (2011), pp. 370-374.
71. H. Otto, S.G. Saether, L. Banteyrga, B.O. Haugen, T. Skjaerpe. High prevalence of subclinical rheumatic heart disease in pregnant women in a developing country: an echocardiographic study. *Echocardiography*, 28 (2011), pp. 1049-1053.
72. L. Zuhlke, L. Acquah. Pre-conception counselling for key cardiovascular conditions in Africa: optimising pregnancy outcomes. *Cardiovasc J Afr*, 27 (2016), pp. 79-83.
73. D. Vinayakumar, G.V. Vinod, S. Madhavan, M.N. Krishnan. Maternal and fetal outcomes in pregnant women undergoing balloon mitral valvotomy for rheumatic mitral stenosis. *Ind Heart J*, 68 (2016), pp. 780-782.
74. F. Arioli, E. Ammirati. Mitral prosthetic valve thrombosis and cardiogenic shock in a limited resource setting in sub-Saharan Africa: a tailored treatment approach. *Int J Cardiol*, 178 (2015), pp. 65-66.
75. S. Basu, P. Aggarwal, N. Kakani, A. Kumar. Low-dose maternal warfarin intake resulting in fetal warfarin syndrome: in search for a safe anticoagulant regimen during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 106 (2016), pp. 142-147.
76. R. D'Souza, J. Ostro, P.S. Shah, et al. Anticoagulation for pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*, 38 (2017), pp. 1509-1516.
77. Z. Xu, J. Fan, X. Luo, et al. Anticoagulation regimens during pregnancy in patients with mechanical heart valves: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol*, 32 (2016), p. 1248. e1-9
78. K. Sliwa, E. Libhaber, C. Elliott, et al. Spectrum of cardiac disease in maternity in a low-resource cohort in South Africa. *Heart*, 100 (2014), pp. 1967-1974.
79. K.A. French, A. Poppas. Rheumatic heart disease in pregnancy: global challenges and clear opportunities. *Circulation*, 137 (2018), pp. 817-819.
80. I.M. van Hagen, S.A. Thorne, N. Taha, et al. Pregnancy outcomes in women with rheumatic mitral valve disease: results from the Registry of Pregnancy and Cardiac Disease. *Circulation*, 137 (2018), pp. 806-816.
81. M. Rezk, O. Elkilani, A. Shaheen, A. Gamal, H. Badr. Maternal hemodynamic changes and predictors of poor obstetric outcome in women with rheumatic heart disease: a five-year observational study. *J Matern Fetal Neonatal Med* (2017), pp. 1-6.
82. H. Xu, S. Cai, H. Dai. Characteristics of infective endocarditis in a tertiary hospital in east China. *PLoS One*, 11 (2016), p. e0166764.
83. E. Kucukates, N. Gultekin, Y. Bagdatli. Cases of active infective endocarditis in a university hospital during a 10-year period. *J Pak Med Assoc*, 63 (2013), pp. 1163-1167.
84. K.Y. Kebed, K. Bishu, R.I. Al Adham, et al. Pregnancy and postpartum infective endocarditis: a systematic review. *Mayo Clin Proc*, 89 (2014), pp. 1143-1152.
85. M.A. Elbey, S. Akdag, M.E. Kalkan, et al. A multicenter study on experience of 13 tertiary hospitals in Turkey in patients with infective endocarditis. *Anatol J Cardiol*, 13 (2013), pp. 523-527.
86. M. Oyonarte, R. Montagna, S. Braun, et al. [Clinical characteristics, complications and mortality in 506 patients with infective endocarditis and determinants of survival rate at 10 years]. *Revista medica de Chile*, 140 (2012), pp. 1517-1528.
87. M.L. Fernandez Guerrero, B. Alvarez, F. Manzarbeitia, G. Renedo. Infective endocarditis at autopsy: a review of pathologic manifestations and clinical correlates. *Medicine*, 91 (2012), pp. 152-164.
88. S. Shrivastava, A. Mathur, V. Dev, A. Saxena, P. Venugopal, A. Sampath Kumar. Comparison of immediate hemodynamic response to closed mitral commissurotomy, single-balloon, and double-balloon mitral valvuloplasty in rheumatic mitral stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 104 (1992), pp. 1264-1267.

89. V.P. Reyes, B.S. Raju, J. Wynne, et al. Percutaneous balloon valvuloplasty compared with open surgical commissurotomy for mitral stenosis. *N Engl J Med*, 331 (1994), pp. 961-967.
90. G.T. Wilkins, A.E. Weyman, V.M. Abascal, P.C. Block, I.F. Palacios. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: an analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation. *Br Heart J*, 60 (1988), pp. 299-308.
91. I.F. Palacios, P.L. Sanchez, L.C. Harrell, A.E. Weyman, P.C. Block. Which patients benefit from percutaneous mitral balloon valvuloplasty? Prevalvuloplasty and postvalvuloplasty variables that predict long-term outcome. *Circulation*, 105 (2002), pp. 1465-1471.
92. I.F. Palacios, D. Arzamendi. Percutaneous mitral balloon valvuloplasty for patients with rheumatic mitral stenosis. *Interv Cardiol Clin*, 1 (2012), pp. 45-61.
93. X. Hu, Q. Zhao. Systematic comparison of the effectiveness of percutaneous mitral balloon valvotomy with surgical mitral commissurotomy. *Swiss Med Wkly*, 141 (2011), p. w13180.
94. P.A. Ribeiro, M. Al Zaibag, V. Rajendran. Double balloon aortic valvotomy for rheumatic aortic stenosis; in vivo studies. *Eur Heart J*, 10 (1989), pp. 417-422.
95. A.A. Pillai, C. Ramasamy, M. Saktheeshwaran, R. Selvaraj, S. Sathesh, B. Jayaraman. Balloon valvuloplasty in rheumatic aortic valve stenosis: immediate and long-term results. *Cardiovasc Interv Ther*, 30 (2015), pp. 45-50.
96. O. Sancaktar, S.D. Kumbasar, E. Semiz, S. Yalcinkaya. Late results of combined percutaneous balloon valvuloplasty of mitral and tricuspid valves. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 45 (1998), pp. 246-250.
97. K.M. Van Praet, C. Stamm, C.T. Starck, et al. An overview of surgical treatment modalities and emerging transcatheter interventions in the management of tricuspid valve regurgitation. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 16 (2018), pp. 75-89.
98. D. Watkins, L. Zuhlke, M. Engel, et al. Seven key actions to eradicate rheumatic heart disease in Africa: the Addis Ababa communique. *Cardiovasc J Afr*, 27 (2016), pp. 1-5.
99. R. Wyber. Rheumatic heart disease: tools for implementing programmes. *Glob Heart*, 10 (2015), pp. 79-80.
100. M.J. Antunes. Challenges in rheumatic valvular disease: surgical strategies for mitral valve preservation. *Glob Cardiol Sci Pract*, 2015 (2015), p. 9.
101. T. Chotivatanapong, P. Lerdsoomboon, V. Sungkahapong. Complex surgical repair of rheumatic mitral stenosis. *Ann Cardiothorac Surg*, 4 (2015), pp. 480-482.
102. L.J. Thomson Mangnall, D.W. Sibbritt, M. Fry, M. Windus, R.D. Gallagher. Health-related quality of life of patients after mechanical valve replacement surgery for rheumatic heart disease in a developing country. *Heart Asia*, 6 (2014), pp. 172-178.
103. J.M. Bernal, A. Ponton, B. Diaz, et al. Surgery for rheumatic tricuspid valve disease: a 30-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 136 (2008), pp. 476-481.
104. B. Remenyi, A. ElGuindy, S.C. Smith Jr., M. Yacoub, D.R. Holmes Jr. Valvular aspects of rheumatic heart disease. *Lancet*, 387 (2016), pp. 1335-1346.
105. A. Sampath Kumar, S. Talwar, A. Saxena, R. Singh. Ross procedure in rheumatic aortic valve disease. *Eur J Cardiothorac Surg*, 29 (2006), pp. 156-161.
106. M.H. Yacoub. In search of living valve substitutes. *J Am Coll Cardiol*, 66 (2015), pp. 889-891.
107. P.A. Hickey, J.A. Connor, K.M. Cherian, et al. International quality improvement initiatives. *Cardiol Young*, 27 (2017), pp. 561-568.
108. S.K. Choudhary, S. Talwar, B. Airan. Choice of prosthetic heart valve in a developing country. *Heart Asia*, 8 (2016), pp. 65-72.
109. B. Remenyi, J. Carapetis, R. Wyber, K. Taubert, B.M. Mayosi, for the World Heart Federation. Position statement of the World Heart Federation on the prevention and control of rheumatic heart disease. *Nature Rev Cardiol*, 10 (2013), pp. 284-292.
110. United Nations Sustainable Development Goals: 17 Goals to Transform Our World. Goal 3: Ensure Healthy Lives and Promote Well-Being For All at All Ages. United Nations, New York (2016).
111. L.J. Zuhlke, D.A. Watkins, S. Perkins, et al. A comprehensive needs assessment tool for planning RHD control programs in limited resource settings. *Glob Heart*, 12 (2017), pp. 25-31.
112. L. Zuhlke, S. Perkins, S. Cembali. Rheumatic heart disease patient event: Cape Town hosts 4th Annual Listen to My Heart Rheumatic Heart Disease for patients at the South African Heart Association meeting in 2017. *Eur Heart J*, 39 (2018), pp. 1669-1671.
113. T. Strasser, N. Dondog, A.E. Kholy, et al. The community control of rheumatic-fever and rheumatic heart-disease-report of a WHO international cooperative project. *Bull World Health Org*, 59 (1981), pp. 285-294.
114. F.M. Knaul, A. Bhadelia, R. Atun, J. Frenk. Achieving effective universal health coverage and diagonal approaches to care for chronic illnesses. *Health Aff*, 34 (2015), pp. 1514-1522.
115. R. Vedanthan, V. Fuster. Urgent need for human resources to promote global cardiovascular health. *Nature Rev Cardiol*, 8 (2011), pp. 114-117.
116. D. Lennon, J. Stewart, E. Farrell, A. Palmer, H. Mason. School-based prevention of acute rheumatic fever: a group randomized trial in New Zealand. *Pediatr Infect Dis J*, 28 (2009), pp. 787-794.
117. J. van Dam, J. Musuku, L.J. Zuhlke, et al. An open-access, mobile compatible, electronic patient register for rheumatic heart disease ('eRegister') based on the World Heart Federation's framework for patient registers. *Cardiovasc J Afr*, 26 (2015), pp. 227-233.
118. D. McIntyre, M. Thiede, G. Dahlgren, M. Whitehead. What are the economic consequences for households of illness and of paying for health care in low- and middle-income country contexts? *Soc Sci Med*, 62 (2006), pp. 858-865.
119. N. Nguyen, J.P. Jacobs, J.A. Dearani, et al. Survey of nongovernmental organizations providing pediatric cardiovascular care in low- and middle-income countries. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*, 5 (2014), pp. 248-255.
120. D. Watkins, S.J. Lubinga, B. Mayosi, J.B. Babigumira. A cost-effectiveness tool to guide the prioritization of interventions for rheumatic fever and rheumatic heart disease control in african nations. *PLoS Negl Trop Dis*, 10 (2016), p. e0004860.
121. Watkins DA, Chang AY. The economic impact of rheumatic heart disease in low- and middle-income countries. DCP3 working paper #19. 2017. Disponível em: <http://dcp-3.org/sites/default/files/resources/19.%20RHD%20Watkins%20%26%20Chang.pdf>. Acesso em 24 de julho de 2018.
122. D. Prabhakaran, S. Anand, D. Watkins, et al. Cardiovascular, respiratory, and related disorders: key messages from Disease Control Priorities, 3rd edition. *Lancet*, 391 (2018), pp. 1224-1236.

PALAVRAS-CHAVE cirurgia cardíaca, ecocardiografia, serviços de saúde, patogênese, prevenção, cardiopatia reumática

APÊNDICE Para acesso a dados suplementares, consulte a versão on-line deste artigo.