

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA**

**USO DA ECOCARDIOGRAFIA DOPPLER NA ANÁLISE
EVOLUTIVA DA CARDIOPATIA REUMÁTICA E NO SUPORTE À
DECISÃO DE SUSPENDER A PROFILAXIA SECUNDÁRIA DE
PACIENTES COM FEBRE REUMÁTICA.**

FÁTIMA DERLENE DA ROCHA ARAÚJO

BELO HORIZONTE

2012

FÁTIMA DERLENE DA ROCHA ARAÚJO

**USO DA ECOCARDIOGRAFIA DOPPLER NA ANÁLISE
EVOLUTIVA DA CARDIOPATIA REUMÁTICA E NO SUPORTE À
DECISÃO DE SUSPENDER A PROFILAXIA SECUNDÁRIA DE
PACIENTES COM FEBRE REUMÁTICA.**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre. Área de Concentração: Saúde da Criança e do Adolescente. **Orientadora:** Prof^a Dr^a Zilda Maria Alves Meira. **Co-orientador:** Prof. Dr. Eugênio Marcos Andrade Goulart

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
BELO HORIZONTE**

2012

A663u Araújo, Fátima Derlene da Rocha.
Uso da ecocardiografia doppler na análise evolutiva da cardiopatia reumática e no suporte à decisão de suspender a profilaxia secundária de pacientes com febre reumática [manuscrito]. / Fátima Derlene da Rocha Araújo. - - Belo Horizonte: 2012.
202f.: il.
Orientadora: Zilda Maria Alves Meira.
Co-Orientador: Eugênio Marcos Andrade Goulart.
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Febre Reumática. 2. Ecocardiografia Doppler. 3. Cardiopatia Reumática. 4. Dissertações Acadêmicas. I. Meira, Zilda Maria Alves. II. Goulart, Eugênio Marcos Andrade. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WS 290

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca J. Baeta Vianna – Campus Saúde UFMG



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 - sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30130-100
Fone: (031) 3409-9641 FAX: (31) 3409-9640
cpa@medicina.ufmg.br



ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de FÁTIMA DERLENE DA ROCHA ARAÚJO nº de registro 2010662657. Às quatorze horas, do dia quinze de fevereiro de dois mil e doze, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG, a Comissão Examinadora de dissertação indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: "USO DA ECOCARDIOGRAFIA DOPPLER NA ANÁLISE EVOLUTIVA DA CARDIOPATIA REUMÁTICA E NO SUPORTE À DECISÃO DE SUSPENDER A PROFILAXIA SECUNDÁRIA DE PACIENTES COM FEBRE REUMÁTICA", requisito final para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente. Abrindo a sessão, a Presidente da Comissão, Profª. Zilda Maria Alves Meira, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do trabalho final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Profª. Zilda Maria Alves Meira / Orientador	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovada</u>
Prof. Eugênio Marcos Andrade Goulart / Coorientador	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovada</u>
Profª. Cleonice de Carvalho Coelho Mota	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovada</u>
Profª. Maria da Glória Cruvinel Horta	Instituição: FCMMG	Indicação: <u>Aprovada</u>

Pelas indicações a candidata foi considerada Aprovada

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pela Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 15 de fevereiro de 2012.

Profª. Zilda Maria Alves Meira / Orientador Zilda Maria Alves Meira

Prof. Eugênio Marcos Andrade Goulart Eugênio Marcos Andrade Goulart

Profª. Cleonice de Carvalho Coelho Mota Cleonice de Carvalho Coelho Mota

Profª. Maria da Glória Cruvinel Horta Maria da Glória Cruvinel Horta

Profa. Ana Cristina Simões e Silva/Coordenadora Ana Cristina Simões e Silva

Obs. Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.

Profa. Ana Cristina Simões e Silva
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente
Faculdade de Medicina - UFMG


CONFERE COM O ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação



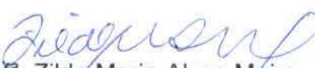
**FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640
cpg@medicina.ufmg.br



DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores: Zilda Maria Alves Meira, Eugênio Marcos Andrade Goulart, e Cleonice de Carvalho Coelho Mota aprovou a dissertação de mestrado intitulada **"USO DA ECOCARDIOGRAFIA DOPPLER NA ANÁLISE EVOLUTIVA DA CARDIOPATIA REUMÁTICA E NO SUPORTE À DECISÃO DE SUSPENDER A PROFILAXIA SECUNDÁRIA DE PACIENTES COM FEBRE REUMÁTICA"** apresentada pela mestranda **FÁTIMA DERLENE DA ROCHA ARAÚJO** para obtenção do título de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 15 de fevereiro de 2012.


Profª. Zilda Maria Alves Meira

Orientadora


Prof. Eugênio Marcos Andrade Goulart


Profª. Cleonice de Carvalho Coelho Mota


Profª. Maria da Glória Cruvinel Horta

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Clélio Campolina Diniz

Vice-Reitor: Prof^a Rocksane de Carvalho Norton

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Renato de Lima dos Santos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor: Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Prof^a Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Chefe do Departamento de Pediatria: Prof^a Benigna Maria de Oliveira

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

Coordenadora: Prof^a Ana Cristina Simões e Silva

Subcoordenador: Prof. Eduardo Araújo Oliveira

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

Prof^a Ana Cristina Simões e Silva

Prof. Cássio da Cunha Ibiapina

Prof. Eduardo Araújo Oliveira

Prof. Francisco José Penna

Prof^a Ivani Novato Silva

Prof. Jorge Andrade Pinto

Prof. Marcos José Burle de Aguiar

Prof^a Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana

Representante discente: Michelle Ralil da Costa

*“Como é difícil ser simples...
Como é desafiador não saber...
Como é infinito a leveza do ser...
Como é sublime a humildade do silêncio...
Como é eterno o que não se vê...
Como é sofrido vencer o orgulho próprio...
Como é difícil aceitar nossa pequenez...
Como é importante acordar para a vida
Enquanto se está a caminho.”*

Clever Araújo

À minha mãe Dionizia, exemplo de fé e coragem;

Ao meu marido Clever, companheiro de todos os momentos;

Ao meu filho Victor, luz da minha vida.

AGRADECIMENTOS

À Deus, pela incrível experiência da vida.

À minha orientadora, Prof^a Dr^a Zilda Maria Alves Meira, pela dedicação, ensinamentos e amizade e sobretudo pelo exemplo de profissional e ser humano.

Ao meu co-orientador Prof. Dr. Eugênio Marcos de Andrade Goulart, pela atenção, disponibilidade e contribuição neste trabalho e em minha formação.

Ao meu pai Natal e aos meus irmãos Natal, Jayme, Ruggero (*in memoriam*) e Shirley, pelo constante incentivo e por acreditarem na minha vitória.

Às minhas enteadas, Priscilla e Ana Tereza, pelo carinho com que me receberam em suas vidas.

À minha cunhada Denise, pela compreensão, incentivo e torcida.

Aos meus sobrinhos, Ingrid, Caroline, Ludmila, Rafael, Lucas e Daniel por iluminarem nossas vidas e às cunhadas Marcilene e Lilian e ao cunhado Tiago pelo incentivo.

A toda equipe do Ambulatório São Vicente pelo importante papel que exercem no atendimento dos pacientes com febre reumática.

A todos os pacientes com febre reumática e seus familiares, por me confiarem seus dados.

Enfim, a todos que contribuíram de alguma forma para a conclusão desta etapa da minha vida.

NOTA EXPLICATIVA

A apresentação da presente dissertação foi organizada sob a forma de artigos científicos, de acordo com a resolução 03/2010, aprovada pelo Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Área de concentração em Saúde da Criança e do Adolescente, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, disponível em:

http://www.medicina.ufmg.br/cpg/programas/saude_crianca/arquivos/2010/resolucao03-2010.pdf.

A parte inicial consiste em uma revisão atualizada dos aspectos gerais da febre reumática, especialmente dos que se referem a avaliação por ecocardiografia Doppler e sobre as recomendações da profilaxia secundária.

O primeiro artigo analisa os fatores prognósticos da evolução para valvopatia significativa em 462 pacientes acompanhados desde o primeiro surto de febre reumática aguda no Ambulatório de Febre Reumática, que funciona no Anexo São Vicente do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina e do Hospital da Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

O segundo artigo avalia o uso da ecocardiografia Doppler no suporte à decisão de suspender a profilaxia secundária em 183 pacientes com febre reumática e com ausculta cardíaca normal, acompanhados no mesmo ambulatório no período de 2009 a 2010.

As referências bibliográficas estão dispostas ao final de cada seção e de cada artigo conforme as normas de Vancouver (*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical journals: Writing and Editing for Biomedical Publication* – www.ICMJE.org).

Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas aprovadas pelo Acordo Ortográfico assinado entre os países que integram a Comunidade de Países de Língua Portuguesa (CPLP), em vigor no Brasil desde 2009.

ABREVIATURAS E SIGLAS

ACCF: American College of Cardiology Foundation

AHA: American Heart Association

AoR: Aortic regurgitation

ARF: Acute rheumatic fever

CRC: cardiopatia reumática crônica

CRHD: Chronic rheumatic heart disease

E β HGA: estreptococo β -hemolítico do grupo A de Lancefield

FR: febre reumática

FRA: febre reumática aguda

MR: Mitral regurgitation

MS: Mitral stenosis

OMS: Organização Mundial de Saúde

RAo: regurgitação aórtica

RF: rheumatic fever

RM: regurgitação mitral

SUS: Sistema Único de Saúde

UFMG: Universidade Federal de Minas Gerais

WHO: World Health Organization

LISTA DE FIGURAS

- Figura 3.1 Mapa demonstrando: (A) distribuição da febre reumática aguda e (B) cardiopatia reumática crônica no mundo, com base em dados de 1991 até o presente 12
- Figura 4.1 Fluxograma de avaliação dos pacientes com febre reumática nas fases aguda e crônica, independentemente da presença clínica de envolvimento cardíaco 51
- Figura 4.2 Fluxograma de avaliação dos pacientes com febre reumática sem clínica de envolvimento cardíaco (ausculta cardíaca normal), na fase crônica 51
- Figura 4.3 Imagens de exame Doppler ecocardiográfico de um paciente do estudo, demonstrando análise de uma valva mitral classificada como normal (regurgitação fisiológica), através de avaliação bidimensional, ao modo M, ao color Doppler e ao Doppler contínuo. 56
- Figura 4.4 Imagens de exame Doppler ecocardiográfico de um paciente do estudo, demonstrando análise de uma valva mitral classificada como alterada (espessamento do folheto anterior, regurgitação leve, não fisiológica), através de avaliação bidimensional, ao modo M, ao color Doppler e ao Doppler contínuo. 57
- Figura 4.5 Imagens de exame Doppler ecocardiográfico de um paciente do estudo, demonstrando análise de uma valva aórtica classificada como alterada (regurgitação leve, não fisiológica), através de avaliação bidimensional, ao modo M, ao color Doppler e ao Doppler contínuo. 57
- Figura 4.6 Imagens de exame Doppler ecocardiográfico com visualização da morfologia da valva mitral no corte paraesternal, utilizada para classificação do grau de valvopatia

mitral. (A) valva mitral com morfologia normal (B) valva mitral com morfologia alterada em grau leve(valvopatia residual leve) (C) valvopatia mitral significativa 58

Figura 6.3.1 Avaliação Doppler ecocardiográfica final e da fase aguda de pacientes com febre reumática e exame cardiovascular normal.129

Figura 6.3.2 Adesão aos critérios de suspensão da profilaxia secundária da febre reumática, considerando os pacientes com ausculta normal na fase crônica e os achados ecocardiográficos Doppler..... 131

Figura 6.3.3 Análise ecocardiográfica Doppler de paciente com febre reumática e ausculta cardíaca normal: valva mitral com morfologia normal e regurgitação fisiológica.....132

Figura 6.3.4 Análise ecocardiográfica Doppler de paciente com febre reumática e ausculta cardíaca normal: valvopatia mitral com morfologia alterada e regurgitação leve.....132

Figure 6.4.1 Initial and final Doppler echocardiographic assessments of patients with rheumatic fever and normal cardiovascular examination 149

Figure 6.4.2 Compliance to criteria for discontinuation of secondary prophylaxis of rheumatic fever, considering patients with normal auscultation in the chronic phase and Doppler echocardiographic findings 151

Figure 6.4.3 Doppler echocardiographic analysis of a patient with rheumatic fever and normal cardiac auscultation: mitral valve with normal morphology and physiological regurgitation 152

Figure 6.4.4 Doppler echocardiographic analysis of a patient with rheumatic fever and normal cardiac auscultation: mitral valve disease with abnormal morphology and mild regurgitation 152

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 3.1 Prevalência de artrite no mundo, segundo estudos avaliados por Seckerler e Hoke (2011) ²⁵	22
Gráfico 3.2 Prevalência da coreia no mundo segundo estudos avaliados por Seckerler e Hoke (2011) ²⁵	23
Gráfico 3.3 Prevalência de cardite no mundo de acordo com regiões definidas pela OMS e por todos os estudos avaliados por Seckeler e Hoke (2011) ²⁵	24

LISTA DE QUADROS

Quadro 3.1 Dados hospitalares referentes à febre reumática aguda e cardiopatia reumática crônica, registrados no Brasil no período de Janeiro a Setembro de 2011 e comparados aos relativos a todas as doenças do aparelho circulatório.	13
Quadro 3.2 Classificação da gravidade da cardite reumática aguda de acordo com o “ <i>guideline</i> ” da Nova Zelândia ³⁹	17
Quadro 3.3 Critérios para o diagnóstico de febre reumática (Jones modificados, 1992) ³³	18
Quadro 3.4 Critérios para o diagnóstico do primeiro surto, recorrência e cardiopatia reumática crônica (critérios de Jones modificados, 2004) ¹⁰	18
Quadro 3.5 Critérios Doppler ecocardiográficos para definição de regurgitação mitral ou aórtica não fisiológica e possíveis achados anormais na morfologia das valvas mitral e/ou aórtica na cardite reumática ou valvopatia reumática crônica ¹⁰	35
Quadro 3.6 Classificação da gravidade das valvopatias reumáticas mitral e aórtica de acordo com critérios Doppler ecocardiográficos	37
Quadro 3.7 Classificação das regurgitações valvares mitral e aórtica ao Doppler ecocardiograma (OMS, 2004)	38
Quadro 3.8 Critérios ecocardiográficos para diagnóstico de cardiopatia reumática crônica em crianças.....	40
Quadro 3.9 Avaliação Doppler ecocardiográfica em indivíduos com febre reumática e cardiopatia reumática crônica	42
Quadro 3.10 Recomendações para profilaxia primária da febre reumática	44

Quadro 3.11	Recomendações para profilaxia secundária da febre reumática	45
Quadro 3.12	Duração da profilaxia secundária da febre reumática de acordo com as recomendações atuais	46
Quadro 4.1	Classificação do grau de cardite segundo achados clínicos e de exames complementares	55
Quadro 4.2	Normas usadas no Ambulatório de Febre Reumática da UFMG para realização de Doppler ecocardiograma nos pacientes com suspeita ou com diagnóstico firmado de febre reumática	60
Quadro 6.3.1	CrITÉRIOS usados para definição de valvopatias mitral e/ou aórtica não fisiológicas na avaliação Doppler ecocardiográfica	124
Quadro 6.3.2	Recomendações das Diretrizes Brasileiras para o diagnóstico, tratamento e prevenção da febre reumática (2009) ¹⁰ quanto a duração da profilaxia secundária	125
Quadro 6.3.3	CrITÉRIOS Clínicos e Doppler ecocardiográficos utilizados na avaliação da suspensão da profilaxia secundária da febre reumática	126
Box 6.4.1	Criteria used for the definition of non-physiological mitral and/or aortic valve disease as assessed by Doppler echocardiography	144
Box 6.4.2	Recommendations of the Brazilian Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of rheumatic fever (2009) ¹⁰ regarding duration of secondary prophylaxis	145
Box 6.4.3	Clinical and Doppler echocardiographic criteria used in the assessment of discontinuation of secondary prophylaxis of rheumatic fever	146

LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1	Frequência da apresentação clínica e laboratorial no primeiro episódio de febre reumática aguda, de acordo com critérios maiores e menores de Jones em diversos estudos.	20
Tabela 3.2	Número de casos de envolvimento valvar na febre reumática e na cardiopatia reumática crônica em vários estudos baseados na avaliação clínica	26
Tabela 3.3	Número de casos de envolvimento valvar na febre reumática e na cardiopatia reumática crônica em vários estudos baseados na avaliação clínica e nos achados Doppler ecocardiográficos.....	27
Tabela 3.4	Prevalência de cardite subclínica no primeiro episódio de febre reumática em diversos estudos no período entre 1983 e 2011.	31
Tabela 3.5	Estudos sobre incidência de regurgitações valvares em indivíduos normais	33
Tabela 6.1.1	Concordância entre as avaliações clínica (cardite) e Doppler ecocardiográfica (valvite) no primeiro surto de pacientes com febre reumática aguda (n = 462).....	85
Tabela 6.1.2	Evolução para cardiopatia reumática crônica de acordo com o grau de cardite ou de valvite no surto inicial da febre (n = 462).....	86
Tabela 6.1.3	Fatores clínicos e Doppler ecocardiográficos presentes na febre reumática aguda (n = 462) e associados à valvopatia crônica significativa (regurgitação mitral e/ou aórtica ou estenose mitral de grau moderado ou grave).....	88

Tabela 6.1.4 Modelo final da análise multivariada quanto à associação de variáveis clínicas e Doppler ecocardiográficas e valvopatia crônica significativa.....	89
Table 6.2.1 Agreement between clinical assessment (carditis) and Doppler echocardiographic findings (valvulitis) in the first attack in patients with acute rheumatic fever (n = 462)	104
Table 6.2.2 Progression to chronic rheumatic heart disease according to the severity of carditis or valvulitis in the initial attack of rheumatic fever (n = 462)	106
Table 6.2.3 Clinical and Doppler echocardiographic variables present in acute rheumatic fever (n = 462) and associated with significant chronic valvular heart disease (moderate or severe mitral and/or aortic regurgitation or mitral stenosis)	108
Table 6.2.4 Final model of the multivariate analysis relative to the association between clinical and Doppler echocardiographic variables and significant chronic valvular heart disease	109
Tabela 6.3.1 Características clínicas e Doppler ecocardiográficas dos pacientes no surto agudo inicial, com ausculta normal após cinco anos do diagnóstico (n = 183).....	128
Table 6.4.1 Clinical and echocardiographic characteristics of patients in the initial acute attack, with normal cardiac auscultation after five years of the diagnosis (n = 183)	148

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	2
2 OBJETIVOS	6
2.1 OBJETIVOS	6
3 REVISÃO DA LITERATURA	8
3.1 CONCEITOS GERAIS E ETIOPATOGENIA	8
3.2 EPIDEMIOLOGIA	10
3.3 DIAGNÓSTICO	13
3.3.1 Avaliação dos critérios maiores (Jones 1992, 2004).....	19
3.3.2 Avaliação dos critérios menores (Jones, 1992, 2004).....	19
3.3.3 Avaliação de outros exames complementares	21
3.4 Envolvimento Extra-Cardíaco.....	21
3.4.1 Envolvimento articular (poliartrite).....	21
3.4.2 Envolvimento do sistema nervoso central (Coréia de Sydenham).....	21
3.4.3 Envolvimento da pele (eritema marginado).....	23
3.4.4 Envolvimento do tecido subcutâneo (nódulos subcutâneos).....	23
3.5 ENVOLVIMENTO CARDÍACO.....	24
3.5.1 Fase aguda.....	24
3.5.2 Fase crônica	25
3.6 PAPEL DA ECOCARDIOGRAFIA DOPPLER	27
3.6.1 Uso da Ecocardiografia Doppler para diagnóstico de cardite reumática clínica	28
3.6.2 Uso da Ecocardiografia Doppler para diagnóstico de cardite reumática subclínica.....	30
3.6.3 Uso da Ecocardiografia Doppler para diagnóstico da cardite indolente.....	36
3.6.4 Uso da Ecocardiografia Doppler para acompanhamento da cardiopatia reumática crônica.....	36
3.6.5 Uso da Ecocardiografia Doppler para diagnóstico de febre reumática e cardiopatia reumática crônica, em rastreamento de indivíduos assintomáticos de áreas com alta prevalência da doença ...	38
3.6.6 Uso da Ecocardiografia Doppler na definição do tempo de duração da profilaxia secundária.....	43
3.7 PROFILAXIA DA FEBRE REUMÁTICA	43
3.7.1 Profilaxia primária	43
3.7.2 Profilaxia secundária	44
4 PACIENTES E MÉTODOS.....	50
4.1 PACIENTES	50

4.1.1 Delineamento do estudo	50
4.1.2 Local do estudo	51
4.1.3 População do estudo.....	51
4.1.4 Período do estudo	52
4.1.5 Critérios de inclusão.....	52
4.1.6 Critérios de exclusão	52
4.2 MÉTODOS	53
4.2.1 Coleta de dados	53
4.2.2 Definição de termos	54
4.2.2.1 <i>Fases aguda e crônica</i>	54
4.2.2.2 <i>Cardite e Valvite</i>	54
4.2.2.3 <i>Valvopatia</i>	59
4.2.2.4 <i>Regularidade da profilaxia secundária</i>	60
4.2.2.5 <i>Recidivas</i>	60
4.2.3 Instrumentos de avaliação	60
4.2.4 Análise estatística.....	61
4.2.4.1 <i>Análise univariada</i>	61
4.2.4.2 <i>Análise multivariada</i>	61
4.2.5 Aspectos éticos.....	62
4.2.6 Metodologia da revisão da literatura.....	62
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	64
6 RESULTADOS	79
6.1 ARTIGO Valor prognóstico dos achados clínicos e Doppler ecocardiográficos em crianças e adolescentes com valvopatia reumática significativa	79
6.1.1 ARTIGO Prognostic Value of Clinical and Doppler Echocardiographic Findings in Children and Adolescents with Significant Rheumatic Valvular Disease.....	98
6.2 ARTIGO Uso da ecocardiografia Doppler no suporte à decisão de suspender a profilaxia secundária de pacientes com febre reumática e com ausculta cardíaca normal.....	120
6.2.1 ARTIGO Use of Doppler Echocardiography to Support the Decision of Discontinuing Secondary Prophylaxis in Patients with Rheumatic Fever and Normal Cardiac Auscultation	140
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	160

APÊNDICES	164
APÊNDICE A ESTUDO DOPPLER ECOCARDIOGRÁFICO	164
APÊNDICE B QUESTIONÁRIO DE PESQUISA	165
APÊNDICE C TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA OS PAIS.	167
APÊNDICE D TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO(6 - 12 ANOS)....	169
APÊNDICE E TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (13 - 17 ANOS)..	171
APÊNDICE F TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (> 18 ANOS).....	173
ANEXOS.....	175
ANEXO A APROVAÇÃO DA CÂMARA DO DEPTO DE PEDIATRIA/FM/UFMG.....	175
ANEXO B APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UFMG.....	177
ANEXO C APROVAÇÃO DA DIRETORIA ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO HC/UFMG	178

RESUMO

USO DA ECOCARDIOGRAFIA DOPPLER NA ANÁLISE EVOLUTIVA DA CARDIOPATIA REUMÁTICA E NO SUPORTE À DECISÃO DE SUSPENDER A PROFILAXIA SECUNDÁRIA DE PACIENTES COM FEBRE REUMÁTICA

A febre reumática aguda (FRA) e a cardiopatia reumática crônica (CRC) permanecem ainda como a principal causa de cardiopatia adquirida em jovens de países em desenvolvimento. O diagnóstico permanece baseado em critérios clínicos e as alterações dos exames complementares são apenas auxiliares. Porém, com o advento da ecocardiografia Doppler, este passou a ser utilizado de forma sistemática na avaliação das alterações valvares, auxiliando no diagnóstico e no acompanhamento. **Objetivos:** Caracterizar os perfis clínico e Doppler ecocardiográfico de indivíduos com febre reumática nas fases aguda e crônica e definir fatores prognósticos da valvopatia significativa. Avaliar os achados Doppler ecocardiográficos naqueles com exame clínico normal, após pelo menos cinco anos do primeiro episódio, e discutir a contribuição da ecocardiografia Doppler no suporte à decisão de suspender a profilaxia secundária. **Metodologia:** Estudo longitudinal que incluiu 462 pacientes com diagnóstico de febre reumática de acordo com critérios de Jones acompanhados desde o surto inicial até $13,6 \pm 4,6$ anos. Todos foram submetidos à avaliação clínica e Doppler ecocardiográfica nas fases aguda e crônica. Em fase subsequente do estudo, os 183 pacientes que apresentavam exame clínico normal, após cinco ou mais anos do surto inicial, foram submetidos à avaliação Doppler ecocardiográfica e classificados quanto ao grau de valvopatia mitral e/ou aórtica. De acordo com as recomendações vigentes, a suspensão da profilaxia secundária foi avaliada e incluídos critérios Doppler ecocardiográficos. As variáveis categóricas foram comparadas pelo qui-quadrado (χ^2) ou teste de Fisher, sendo adotado o nível de significância de $p < 0,05$ e avaliadas em análise univariada e multivariada por regressão logística. O índice de Kappa foi usado para as análises de concordância. **Resultados:** A idade do surto inicial variou entre três e 17 anos ($9,4 \pm 2,4$ anos), sendo 56,5% do gênero feminino. Cardite ocorreu em 55,8% e

valvite subclínica em 35,3% daqueles pacientes que não apresentavam sinais clínicos. Na fase crônica, 33% das lesões valvares eram de grau moderado ou grave. Nenhum caso de valvite grave apresentou resolução completa à avaliação Doppler ecocardiográfica, embora 13% dos pacientes tenham evoluído com normalização da ausculta cardíaca. Na análise multivariada, a magnitude da cardite e das valvites mitral e/ou aórtica apresentou associação com valvopatia significativa. A coréia ou a artrite foram fator de proteção para valvopatia significativa: odds ratio 0,41 (IC 95% 0,22 – 0,77) e 0,43 (IC95% 0,23 – 0,82), respectivamente. Na análise dos 183 pacientes que apresentavam ausculta cardíaca normal, após cinco ou mais anos do diagnóstico, a cardiopatia crônica subclínica ocorreu em 79% dos pacientes que tiveram cardite e em 25% daqueles sem cardite. Dos 35 (36%) pacientes que tiveram cardite e que estavam em fase da suspensão da profilaxia, em 13 (37%) havia sinais de valvopatia residual bem definida, sendo leve em 22 (63%), mas em nenhum paciente a análise Doppler ecocardiográfica foi normal. Já nos 62 (64%) pacientes que estavam em fase de suspensão da profilaxia e que não haviam apresentado cardite, apenas dois (3%) apresentavam valvopatia residual bem definida, sendo 15 (24%) leve e 45 (73%) apresentavam exame normal. Quando incluídos critérios Doppler associados aos morfológicos, a profilaxia seria mantida em 13 (37%) dos pacientes que tiveram cardite e em apenas dois (3%) dos sem cardite. **Conclusão:** A avaliação do grau de envolvimento valvar ao exame clínico (cardite) e Doppler ecocardiografia (valvite) no surto inicial são importantes fatores de prognóstico e identifica os pacientes nos quais a profilaxia secundária deve ser mais rigorosa. Na fase crônica, a normalização da ausculta cardíaca nem sempre é acompanhada pela normalização dos achados Doppler ecocardiográficos. Na avaliação quanto à suspensão da profilaxia secundária, o uso isolado de critérios Doppler não são adequados para diagnóstico de valvopatia, devendo-se agregar critérios para avaliação da morfologia valvar mitral.

Palavras-chave: febre reumática, Doppler ecocardiografia, valvopatia reumática, profilaxia secundária.

ABSTRACT

USE OF DOPPLER ECHOCARDIOGRAPHY IN EVOLUTIVE ANALYSIS OF RHEUMATIC HEART DISEASE AND TO SUPPORT THE DECISION OF DISCONTINUING SECONDARY PROPHYLAXIS IN PATIENTS WITH RHEUMATIC FEVER

Acute rheumatic fever (ARF) and rheumatic heart disease (CRC) are still the leading cause of acquired heart disease in young people in developing countries. The diagnosis remains based on clinical criteria and changes in laboratory tests are only auxiliary. But with the advent of Doppler echocardiography, it has been used systematically in the evaluation of valvular alterations, aiding in the diagnosis and monitoring. **Objectives:**

To characterize the clinical and Doppler echocardiographic profiles of patients with rheumatic fever in acute and chronic phases and define prognostic factors of significant valvular heart disease. To evaluate the Doppler echocardiographic findings in those with normal clinical examination, at least five years after the first episode, and to discuss the contribution of Doppler echocardiography in supporting the decision to discontinue secondary prophylaxis. **Methodology:** Longitudinal study including 462 patients diagnosed with rheumatic fever according to Jones criteria, and followed up from the initial attack to 13.6 ± 4.6 years. All patients underwent clinical evaluation and Doppler echocardiography in acute and chronic phases. In the subsequent phase of the study, 183 patients who had normal clinical examination, after five or more years of the initial outbreak, underwent Doppler echocardiographic assessment and classified the degree of mitral valve disease and aortic valves. According to current recommendations, the withdrawal of secondary prophylaxis was evaluated and included Doppler echocardiographic criteria. Categorical variables were compared using the chi square (χ^2) test or Fisher test, with the significance level set at $p \leq 0.05$, and analyzed using univariate and multivariate logistic regression analyses. The Kappa index was used for agreement analyses. **Results:** Their ages in the first attack ranged from three to 17 years (mean of 9.4 ± 2.4 years) with a median of 10 years, 56.5% were female. Carditis occurred in 55.8% and subclinical valvulitis in

35.3%. In the chronic phase, 33% of the heart valve lesions were moderate to severe. No improvement was observed on Doppler echocardiography as regards severe valvulitis, although heart auscultation had become normal in 13% of patients. In the multivariate analysis, only severity of carditis and mitral and/or aortic valvulitis were associated with significant valvular heart disease. Chorea or arthritis were protective factors for significant valvular heart disease: odds ratio 0,41 (95% C.I. 0,22 – 0,77) and 0,43 (95% C.I. 0,23 – 0,82), respectively. In the analysis of 183 patients with normal cardiac auscultation, after five or more years of diagnosis, subclinical chronic heart disease occurred in 79% of patients who had carditis and 25% of those without carditis. Of the 35 (36%) patients who had carditis had definite signs of residual valve disease in 13 (37%) and mild in 22 (63%), but in no patient Doppler echocardiographic examination was normal. Already in 62 (64%) patients who had not carditis, only two (3%) had a final residual valve disease, 15 (24%) mild and 45 (73%) had normal results. When added to the morphological criteria associated with Doppler, prophylaxis was maintained at 13 (37%) of patients who had carditis and in only two (3%) of those without carditis. **Conclusion:** The degree of heart valve involvement on clinical examination (carditis) and Doppler echocardiography (valvulitis) in the initial attack is an important prognostic factor and identifies patients to whom secondary prophylaxis should be stricter. In the chronic phase, the normalization of cardiac auscultation is not always accompanied by normalization of the Doppler echocardiographic findings. In the assessment of the withdrawal of secondary prophylaxis, the isolated use of Doppler criteria are not suitable for diagnosis of valvular heart disease, should be added criteria for evaluation of mitral valve morphology.

Keywords: rheumatic fever, Doppler echocardiography, rheumatic valvular disease, secondary prophylaxis.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A febre reumática (FR) e a cardiopatia reumática crônica (CRC) são importantes em saúde pública em todo mundo. Mesmo após a evidente queda da prevalência nas últimas cinco décadas, relatada em áreas economicamente mais desenvolvidas do planeta, a FR continua com altas taxas de prevalência em países em desenvolvimento e em populações indígenas de países desenvolvidos, além de surtos recentes relatados em populações de países desenvolvidos. Grandes gastos econômicos e comprometimento da qualidade de vida dos pacientes justifica o investimento em estudos e medidas diagnósticas e preventivas ainda no século XXI.

Sabe-se que o diagnóstico e a instituição precoce da profilaxia secundária reduzem a gravidade da doença valvar. Uma vez instalada a doença, o conhecimento de fatores clínicos associados a suporte Doppler ecocardiográfico é capaz de determinar o perfil dos pacientes considerados de maior risco para cardiopatia crônica e nos quais a profilaxia secundária deverá ser intensificada ou mesmo sua duração prolongada.

A FR continua sendo a principal etiologia de cardiopatia adquirida em jovens, no nosso meio, constituindo uma importante causa de gastos em saúde pública, incluindo internações, propedêutica especializada e intervenções cirúrgicas, além de ser um grande fator de comprometimento individual e familiar da qualidade de vida e restrição ao trabalho. A prevalência da febre reumática aguda (FRA) e da CRC reflete o nível dos cuidados preventivos primários de uma população. Nos países desenvolvidos, a doença tornou-se rara, mas nos em desenvolvimento ainda é um problema vigente que reflete as condições socioeconômicas e o acesso ao tratamento das faringoamigdalites¹.

Trata-se de uma doença peculiar uma vez que sua manifestação migra de sutil e silenciosa a exuberante e grave, podendo levar a internações logo no

primeiro surto ou manifestar-se apenas após 20 a 30 anos em decorrência de valvopatias graves. A CRC reflete o passado que muitas vezes está longínquo. Assim, não se sabe com certeza a incidência desta doença, pois teria que registrar os casos agudos diagnosticados e os que cursam silenciosamente.

O mais dramático é que tudo começa com uma simples infecção de garganta, fato tão corriqueiro na infância e facilmente tratável, pois desde que a penicilina existe não foi documentado estreptococo resistente a esta. A presença do hospedeiro geneticamente susceptível é fato inalterado na humanidade. A diferença de prevalência entre os povos se dá por maior exposição ao agente infeccioso devido às condições socioeconômicas insatisfatórias ou por ausência ou tratamento inadequado das faringoamigdalites estreptocócicas. Assim, são possíveis cinco fases de ação:

1. Diagnóstico e tratamento adequados das faringoamigdalites (profilaxia primária), uma vez que não se dispõe ainda de vacina eficaz ou mapeamento genético da população.
2. Diagnóstico adequado de FRA diante de um caso suspeito.
3. Instituição da profilaxia secundária, visando a prevenção de recorrência da doença que piora o prognóstico cardíaco.
4. Diante da valvopatia instalada, além da instituição de profilaxia de novos surtos, resta a correção cirúrgica das lesões, quando indicada, e a reinserção social do indivíduo.
5. Rastreamento de indivíduos supostamente saudáveis, em busca de valvopatias silenciosas, em áreas de alta prevalência.

O Ambulatório de Febre Reumática do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais funciona desde 1983, com objetivos de definir diagnóstico, fazer prevenção e acompanhamento de indivíduos com FR, seguindo as ações descritas acima. Apesar das dificuldades encontradas ao longo do tempo, tornou-se referência para região

metropolitana e interior de Minas Gerais. Cabe aos profissionais envolvidos nesta assistência, analisar cientificamente nossa experiência ao longo deste tempo e revertê-la em benefícios a estes pacientes. Conhecer o comportamento da doença em nosso meio, ainda é importante no século XXI.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

- Analisar aspectos clínicos e ecocardiográficos Doppler de pacientes com diagnóstico de FRA e crônica, acompanhados em ambulatório de referência e determinar fatores prognósticos de gravidade da CRC.
- Avaliar aspectos ecocardiográficos Doppler atuais em pacientes com diagnóstico prévio de FRA e que apresentam ausculta cardíaca normal, após pelo menos cinco anos de evolução, e discutir o papel da Doppler ecocardiografia no suporte à decisão de suspensão da profilaxia secundária.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 CONCEITOS GERAIS E ETIOPATOGENIA

Febre reumática é uma doença sistêmica, não supurativa, auto-imune e de caráter recorrente, cuja etiopatogenia caracteriza-se pela tríade: infecção estreptocócica, susceptibilidade genética e respostas imunológicas humorais e celulares inadequadas. Manifesta-se entre uma e cinco semanas após uma faringoamigdalite, aparente ou não, causada por uma bactéria gram positiva, o estreptococo β -hemolítico do grupo A de Lancefield (E β HGA). A evolução temporal possibilita existência de duas fases distintas: a doença aguda (FRA) e a doença crônica (CRC).

A faringoamigdalite estreptocócica não tratada ou tratada inadequadamente, em indivíduo geneticamente predisposto, resulta em reações imunológicas, com envolvimento da pele (eritema), subcutâneo (nódulos), articulações (artrite), sistema nervoso (coreia) e coração (cardite), caracterizando a chamada FRA. Esta fase pode ocorrer sem acometimento cardíaco, mas este é comum e pode evoluir para cura, óbito ou seqüelas valvares (valvopatia crônica ou CRC). Na presença de nova faringoamigdalite pelo E β HGA após o primeiro episódio de FRA, na ausência de tratamento ou profilaxia adequados, este ciclo pode ser reiniciado, caracterizando as recorrências da doença. Essas em geral mimetizam as manifestações do primeiro surto e são mais freqüentes nos cinco primeiros anos da doença². O grau de acometimento valvar no primeiro surto e a irregularidade da profilaxia são os fatores mais importantes para instalação de seqüelas cardíacas e, em geral, o envolvimento cardíaco grave é mais prevalente nos pacientes com recorrências^{3,4,5}.

A doença incide preferencialmente nos pacientes na faixa etária de maior prevalência da infecção estreptocócica, entre os sete e 14 anos de idade.

Sabe-se que as faringoamigdalites de etiologia viral são as mais prevalentes na infância (cerca de 70 a 85%). O E β HGA é responsável por 15 a 30% da faringoamigdalites em crianças e 5 a 10% nos adultos, acometendo preferencialmente aqueles na faixa etária de 5 a 18 anos. Dos pacientes com faringoamigdalites por este agente, cerca de 0,3% em situação endêmica e 3% durante surtos epidêmicos evoluem para FRA⁶. Estima-se que no Brasil ocorram anualmente cerca de 10 milhões de faringoamigdalites estreptocócicas, com total de 30.000 novos casos de FRA por ano, dos quais 15.000 com possibilidade de evoluir com acometimento cardíaco⁷. Em populações expostas a infecção pelo E β HGA, a incidência cumulativa de FR permanece constante, em torno de 3 a 6%, independente da geografia ou etnia, sugerindo forte componente de susceptibilidade genética⁸. Nos países onde a FR tornou-se rara, não houve mudança da genética da população, mas sim melhoria das condições de vida. Indivíduos susceptíveis continuam existindo, mas o contato com o E β HGA tornou-se menor e o acesso ao tratamento adequado tornou-se maior. A chance de um indivíduo com história familiar positiva para FR, adquirir a doença é cerca de cinco vezes maior que aquele sem história familiar⁹. A taxa de portadores de E β HGA, assintomáticos, é muito variável tanto em países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento. Porém, apenas nos casos de doença ocorre resposta imunológica com produção significativa de anticorpos. Desta forma, não está provado o papel do portador de E β HGA assintomático e nem justifica sua abordagem quanto a erradicação^{10,11}.

A patogênese da doença não está completamente estabelecida e envolve aspectos relacionados ao agente, reações imunológicas celulares e humorais e susceptibilidade genética do hospedeiro. Em indivíduos predispostos, a infecção pelo *S. pyogenes* desencadeia resposta imune exacerbada com ativação de linfócitos T e B. Os linfócitos B produzem anticorpos contra o estreptococo. Estes por reação cruzada com proteínas teciduais ricas em proteína M se fixam no tecido e iniciam o processo inflamatório e o recrutamento celular. A injúria no endotélio valvular pode levar a exposição de novas estruturas que são reconhecidas pelos linfócitos T infiltrantes

como segmentos da proteína M do estreptococos (mecanismo de mimetismo molecular), desencadeando reações auto-imunes com destruição tecidual. Citocinas inflamatórias do tipo Th1 (IFN- γ e TNF- α), produzidas pelas células no local da lesão, e a baixa produção da citocina reguladora (IL-4) parecem estar relacionadas com a persistência e progressão da valvopatia reumática. A susceptibilidade genética está associada a diversos alelos HLA de classe II e parece estar relacionada especialmente com os portadores dos alelos HLA-DR7 e DR53^{12,13}.

3.2 EPIDEMIOLOGIA

É uma doença de distribuição universal, mas com marcada diferença nas taxas de incidência e prevalência entre os países, correlacionando-se diretamente com condições socioeconômicas da população. Após a segunda guerra mundial ocorreu grande queda da incidência de FR nos Estados Unidos, no Japão e na Europa. Isto se deu em decorrência do advento da penicilina e maior acesso ao seu uso, melhoria das condições de vida e provável redução da virulência das cepas estreptocócicas, uma vez que não houve redução concomitante da incidência de faringoamigdalites estreptocócicas¹⁴. Nos países em desenvolvimento, também houve redução, porém em menor escala. Na última década, a África subsaariana foi a região do mundo que mais contribuiu com o alarmante número de casos de CRC em menores de 14 anos (1.008.207 casos no ano de 2003), seguida pela Ásia Central e Meridional e a China. Dados da OMS, referentes a CRC em menores de 14 anos no ano de 2003, registraram 136.971 casos na América Latina e 33.330 em países desenvolvidos¹⁴, correspondendo a uma incidência quatro vezes maior no primeiro.

No final da década de 80, surgiram relatos de epidemias de FRA em algumas localidades dos Estados Unidos, ocorrendo com algumas peculiaridades, como acometimento não preferencial de escolares como também de adultos jovens, raça branca e indivíduos com boas condições socioeconômicas, o que levou a suspeita de maior virulência das cepas de

estreptococos. Houve isolamento prevalente das cepas M1, M3, e M18, relacionadas a maior potencial reumatogênico e associadas a doença mais grave^{14,15,16,17,18,19,20,21}. No Brasil, não se tem dados a este respeito.

Apesar dos esforços e avanços tecnológicos, especialmente na última década, a FR permanece como a maior causa de cardiopatia adquirida e de mortes prematuras em grande parte do mundo. Estimativas da OMS registraram no ano de 2005 cerca de 15,6 milhões de portadores de CRC; cerca de 300.000 novos casos/ano; e 233.000 mortes diretamente atribuíveis à CRC a cada ano no mundo^{14,15}. Encontram-se prevalências tão elevadas quanto 100-150/1000^{22,23,24,25} no Sri-Lanka e população Maori da Nova Zelândia, Sul da África, Polinésia, Taiwan; e baixas como 0,02 a 0,4 casos/1.000 em países desenvolvidos como Estados Unidos, Japão, Dinamarca, Ilhas Britânicas e Austrália^{26,27}. Estudos em capitais brasileiras mostram prevalência em torno de um a quatro casos/1.000²⁸. A figura 3.1 representa os dados avaliados por Seckeler, 2011²⁵ quanto a prevalência recente da FRA e CRC no mundo.

A FR e a CRC respondem por grandes gastos em saúde pública, fato este de extrema importância, visto que incide em populações que já são economicamente desfavorecidas. Além disso, existe ainda um impacto social e econômico adicional, quando são analisados os custos indiretos, como o índice de repetência escolar e perda de dias de trabalho dos pacientes e de seus familiares. O investimento individual pode comprometer até 1,3% da renda familiar anual²⁹.

Na análise de morbidade, com base em dados do ano 2000, o cálculo do índice *DALYs**, demonstrou um total de 55.000 anos de vida perdidos em decorrência da FR, ou seja, 26 anos por paciente por ano no Brasil.

* *DALYs* (*Disability-adjusted life years*): Anos Potenciais de Vida Ajustados para Incapacidade. Corresponde à soma dos anos de vida perdidos devido à morte prematura, acrescentado dos anos vividos com incapacidade ajustados à gravidade da incapacidade. Este índice foi elaborado como forma de possibilitar, através de uma única medida, a realização de estudo em âmbito mundial da *Burden of Disease* (Carga de Doenças)³⁰.

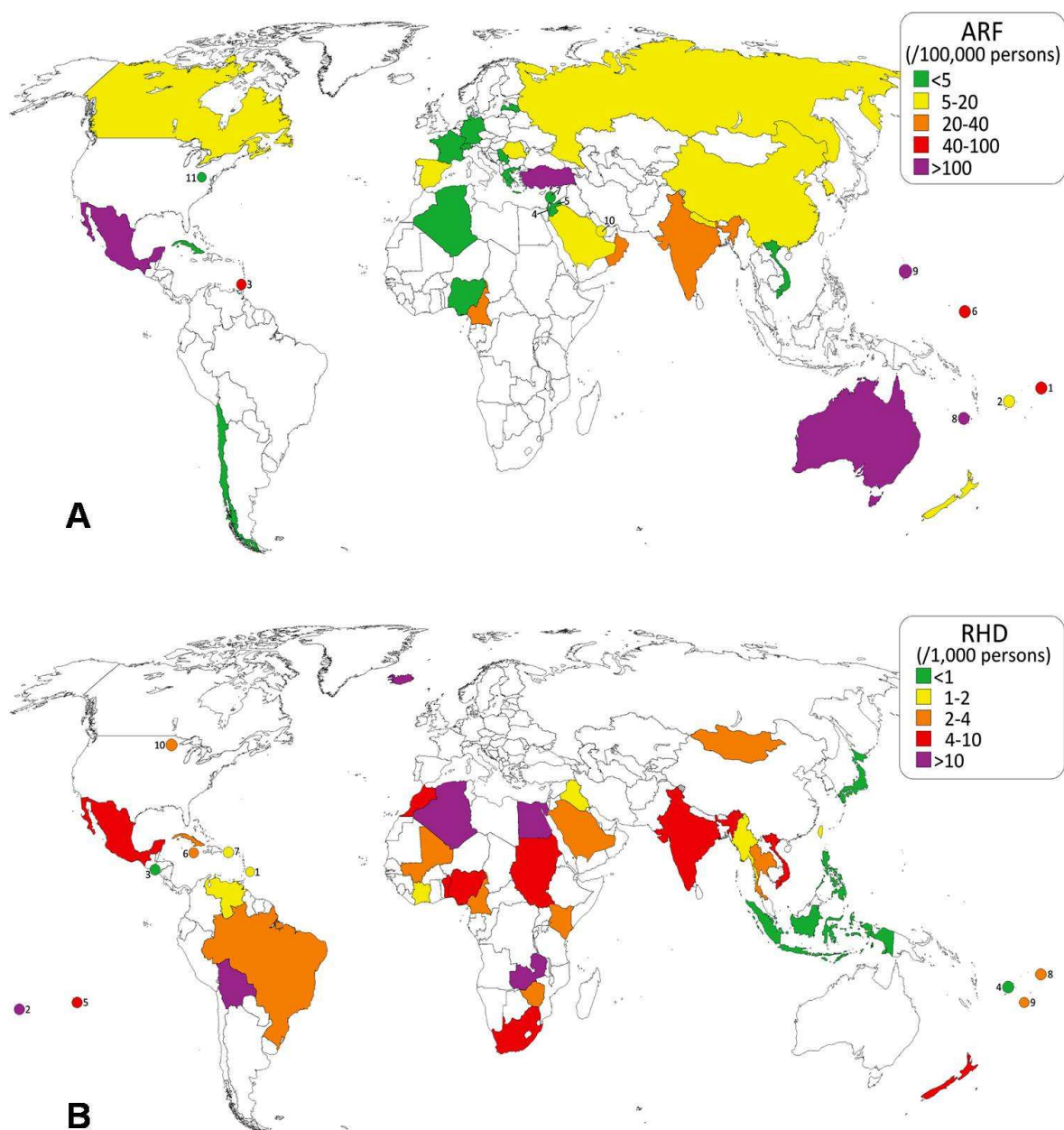


Figura 3.1 Mapa demonstrando: (A) distribuição da febre reumática aguda (ARF: acute rheumatic fever) e (B) cardiopatia reumática crônica no mundo (RHD: rheumatic heart disease), com base em dados de 1991 até o presente. Fonte: Seckeler MD, Hoke TR. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. Clinical Epidemiology 2011; 3: 67-84.

No entanto, o diagnóstico e o tratamento das faringoamigdalites, bem como o diagnóstico e instalação da profilaxia secundária, representam custo baixo, uma vez que prescindem de exames de alto custo e os antibióticos utilizados também não são caros.

O quadro 3.1 sumariza os dados hospitalares referentes à FRA e à CRC em nosso país, durante os oito primeiros meses de 2011. Observa-se que os gastos ocasionados pela FRA e CRC, corresponderam a 38% do total efetuado com todas as doenças do aparelho circulatório.

Quadro 3.1 Dados hospitalares referentes à febre reumática aguda e à cardiopatia reumática crônica, registrados no Brasil no período de Janeiro a Setembro de 2011 e comparados aos relativos a todas as doenças do aparelho circulatório.

Regiões	Febre Reumática Aguda e crônica		
	Internações (n)	Gastos totais (R\$)	Taxa mortalidade (%)
Norte	911	3.115.772,56	4,72
Nordeste	3175	14.780.153,83	4,22
Sudeste	3526	27.944.952,05	7,40
Sul	1314	12.507.107,56	6,62
Centro-Oeste	1082	6.961.019,85	4,90
Total	10.008	65.309.005,85	5,78

Regiões	Todas as doenças do aparelho circulatório		
	Internações (n)	Gastos totais (R\$)	Taxa mortalidade (%)
Norte	41.795	58.230.866,13	7,71
Nordeste	182.932	267.459.457,99	7,91
Sudeste	383.232	825.891.460,91	8,29
Sul	174.497	400.514.523,90	6,36
Centro-Oeste	62.473	115.699.257,45	6,79
Total	844.929	1.667.795.566,38	7,67

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). Situação da base de dados nacional em 31/08/2011.

3.3 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da FR, desde suas primeiras descrições, permanece um desafio, uma vez que não há manifestação clínica ou alterações laboratoriais patognomônicas. Além disso, apresentações atípicas, que não preenchem os critérios de Jones, podem atrasar o diagnóstico e conseqüente piora do prognóstico. Assim, diversos autores vêm, ao longo do tempo, discutindo a

introdução, mudança ou reavaliação destes critérios, tais como: valorização da monoartrite ou uso da artralgia como critério maior em países de alta prevalência da doença ou, mesmo, a introdução de dados do Doppler ecocardiograma, como a chamada cardite subclínica. Discute-se ainda a condição indispensável de confirmar a estreptococcia prévia, como difícil e, muitas vezes, impossível em países em desenvolvimento, uma vez que a cultura de *swab* de orofaringe e os testes de látex para detecção rápida de antígeno ainda são pouco usados na rotina de atendimento primário; e a detecção de anticorpos muitas vezes está disponível com apenas um exame. Em nosso meio, o mais utilizado é a dosagem do anticorpo antiestreptolisina O, mas sabe-se que cerca de 20 a 25% dos indivíduos não alteram estes títulos e necessitariam de adição de outros exames para detecção de outros anticorpos, como os anti-desoxirribonuclease B e anti-hialuronidase.

Desde o estabelecimento dos critérios de Jones em 1944, cinco revisões foram feitas pela Associação Americana de Cardiologia, sendo a última em 2002^{31,32,33,34}, que endossou os critérios estabelecidos em 1992. A primeira descrição (1944) dos critérios, realizada por Jones, estabeleceu uma divisão entre critérios maiores (maior probabilidade de diagnóstico correto) e critérios menores (sugestivos, mas não específicos, devendo-se fazer diagnóstico diferencial com outras doenças). Embora Jones em sua primeira descrição tenha definido o envolvimento articular como artralgia, referia-se a poliartrite migratória. Nesta época, a associação entre infecção estreptocócica e FR ainda não era tão consistente para ser considerada importante sua demonstração. Em 1956, com objetivo de aumentar a especificidade dos critérios de Jones foram feitas modificações. Eritema marginado foi incluído como critério maior, a denominação poliartrite substituiu a artralgia e esta passou a ser um critério menor, no caso de poliartrite ausente. Além disso, a evidência de faringite estreptocócica passou a ser critério menor. Alguns critérios menores foram retirados e foi acrescido prolongamento do intervalo PR como critério menor (não considerado, se a cardite estivesse presente). Na revisão de 1965, a

evidência de estreptococcia prévia foi retirada do grupo de critérios e passou a ser condição essencial para o diagnóstico, podendo ser comprovada por história de escarlatina, cultura positiva de “*swab*” de orofaringe ou elevação dos títulos de anticorpos estreptocócicos. A única condição que dispensaria esta comprovação seria a coreia isolada ou cardite insidiosa, devido aos seus longos períodos de latência. Com estas mudanças, houve aumento da especificidade e redução da sensibilidade dos critérios de Jones. Em 1984, o Comitê de Estudos e Avaliação de Febre Reumática, Endocardite e Kawasaki da Associação Americana de Cardiologia avaliou os critérios vigentes, mantendo os mesmos inalterados; além de discutir o papel do ecocardiograma no diagnóstico de pericardite e definir que o intervalo PR não era relacionado à presença de cardite.

A revisão de 1992 do mesmo Comitê, estabeleceu que os critérios de Jones eram válidos apenas para o diagnóstico inicial da FR, não podendo ser usados para recorrências ou para caracterizar atividade da doença ou mesmo para estabelecer a doença crônica. Excluiu-se o critério menor de história pregressa de FR e definiu que a evidência de infecção estreptocócica não poderia ser feita por história sugestiva de escarlatina, devido a dificuldade de diagnóstico diferencial com exantema de outras causas. Do mesmo modo, a leucocitose foi excluída como evidência de fase aguda devido a sua inespecificidade. A necessidade de confirmação de estreptococcia prévia foi mantida, podendo ser atestada por cultura de *swab* de orofaringe, teste rápido para detecção de antígenos estreptocócicos ou elevação dos títulos de anticorpos. Na década de 90, vários questionamentos foram feitos a respeito da chamada cardite subclínica, assim denominada a presença de alterações morfológicas e/ou funcionais valvares não fisiológicas em indivíduos sem manifestação clínica de cardite. É fato que a sensibilidade do Doppler ecocardiograma para detecção de alterações valvares é maior que a ausculta. Porém, questionou-se a acurácia dos critérios para distinção entre achados anormais e fisiológicos, desde que o achado de regurgitações fisiológicas no Doppler ecocardiograma é comum. Desta forma, os conhecimentos da época para

definir as alterações ecocardiográficas como critérios diagnósticos de cardite foram considerados insuficientes. Na última revisão dos critérios de Jones por este comitê (AHA, 2002), decidiu-se por manter os critérios inalterados, reafirmando os critérios revisados em 1992 e sem incorporação de avanços tecnológicos, como a ecocardiografia. Mesmo após todas estas revisões ainda permanecem, até os dias atuais, dúvidas e questionamentos quanto a duas situações: valvite subclínica e artrite pós-estreptocócica.

Assim, questionamentos atuais a respeito dos critérios de Jones, ainda são pertinentes. Em relação a artrite, considerada a manifestação mais frequente em muitos estudos, é a menos específica uma vez que pode fazer parte do quadro clínico de diversas doenças da infância. Além disso, em muitas descrições, surge de forma atípica, seja em seu curso, seja nos tipos de articulações acometidas ou na má resposta aos salicilatos. Em países com alta prevalência de FR, este critério deve ser avaliado de forma cuidadosa. Em estudo conduzido por Nair *et al*³⁵, cerca de 81 pacientes com poliartralgia, sem evidência de outros achados de FRA ou cardiopatia reumática, evoluíram com estenose mitral após cinco anos de acompanhamento. Eles questionaram se estes pacientes que não receberam diagnóstico de FRA pelos critérios tradicionais de Jones, pois apresentavam apenas artralgia (critério menor), não teriam apresentado envolvimento cardíaco subclínico; e que para estes o uso da ecocardiografia poderia ter sido benéfica. Autores indianos demonstraram que a incidência de poliartralgia na Índia é maior quando comparada a poliartrite no mesmo país, conferindo um polimorfismo de manifestação clínica da doença. Os mesmos recomendam que a poliartralgia seja considerada como critério maior, na Índia^{36,37}.

Protocolos e diretrizes desenvolvidos em países com alta prevalência da doença como Austrália³⁸, Nova Zelândia³⁹ e Índia⁴⁰ tratam do diagnóstico da FRA e da CRC e cada um estabelece a forma de aplicação dos critérios de Jones e suas modificações de acordo com diferentes comportamentos da doença em seu país.

A recomendação da Austrália³⁸ inclui poliartralgia ou monoartrite asséptica como critério maior para diagnóstico em áreas de alta prevalência, que foram definidas como aquelas com prevalência maior que 30/100.000/ano em indivíduos de 5 a 14 anos. Neste também é incluído o achado de valvite subclínica como critério maior nesta população considerada de alto risco.

O protocolo indiano⁴⁰ não inclui poliartralgia como critério maior e também não define cardite subclínica como critério diagnóstico. Entretanto, de maneira peculiar, aceita o diagnóstico de escarlatina como evidência de estreptococcia prévia.

A recomendação da Nova Zelândia³⁹ estabelece categorias classificatórias quanto a probabilidade do diagnóstico (FRA definitiva, provável e possível) e inclui o diagnóstico de cardite realizado tanto por manifestações clínicas quanto por achados ecocardiográficos. Ela inclui ainda a monoartrite asséptica quando houver uso de antiinflamatórios não hormonais. Além disso, estabelece uma classificação de gravidade da cardite na FRA, levando em conta tanto os achados clínicos, radiológicos, eletrocardiográficos, quanto a quantificação da lesão valvar pelo Doppler ecocardiograma (Quadro 3.2). Esta classificação também é usada para determinação do tempo de duração da profilaxia secundária.

Quadro 3.2 Classificação da gravidade da cardite reumática aguda de acordo com o protocolo da Nova Zelândia³⁹

CARDITE LEVE
Regurgitação mitral ou aórtica em exame clínico e/ou ao Doppler ecocardiograma, sem evidência de insuficiência cardíaca e sem aumento de câmaras nos exames radiológico, eletrocardiograma ou no ecocardiograma.
CARDITE MODERADA
Qualquer lesão valvar moderada ao exame clínico, cardiomegalia leve ou moderada, ou evidências de aumento de câmaras cardíacas ou qualquer lesão valvar moderada ao ecocardiograma.
CARDITE GRAVE
Qualquer procedimento ou cirurgia cardíaca prévia para CRC ou evidência de lesão valvar grave pelo exame clínico, cardiomegalia significativa e/ou insuficiência cardíaca, ou qualquer lesão valvar grave ao Doppler ecocardiograma.

Quadro 3.3 Critérios para o diagnóstico de febre reumática (Jones modificados, 1992)³³

CRITÉRIOS MAIORES	CRITÉRIOS MENORES
Cardite	Febre
Artrite	Artralgia
Coreia de Sydenham	Elevação dos reagentes de fase aguda:
	Velocidade de hemossedimentação e Proteína C reativa
Eritema marginado	Intervalo PR prolongado no ECG
Nódulos subcutâneos	
Evidência de infecção pelo estreptococo β hemolítico do grupo A (E β HGA): cultura de <i>swab</i> de orofaringe, teste rápido (látex) para E β HGA e elevação dos títulos de anticorpos.	

Quadro 3.4 Critérios para o diagnóstico do primeiro surto, recorrência e cardiopatia reumática crônica (critérios de Jones modificados, 2004)¹⁰

CATEGORIAS	CRITÉRIOS
Primeiro episódio de febre reumática.	Dois critérios maiores ou um maior e dois menores acrescidos de evidência de infecção estreptocócica anterior permitem o diagnóstico de fase aguda.
Recorrência de febre reumática em paciente sem valvopatia reumática estabelecida. Excluir endocardite infecciosa.	
Recorrência de febre reumática em paciente com valvopatia reumática estabelecida.	Dois critérios menores acrescidos de evidência de infecção estreptocócica anterior permitem o diagnóstico de fase aguda.
Coreia de Sydenham.	Apenas a presença de uma dessas manifestações, mesmo sem a constatação de infecção estreptocócica anterior permite o diagnóstico de febre reumática independente das evidências de fase aguda.
Cardite reumática de curso insidioso.	
Quadro clínico e/ou Doppler ecocardiográfico compatíveis com valvopatia reumática (estenose mitral pura ou dupla lesão mitral e/ou valvopatia aórtica). Excluir doença congênita.	

As Diretrizes Brasileiras para o Diagnóstico e Terapêutica da Febre Reumática⁴¹ recomendam que os critérios revisados pela American Heart Association (AHA) em 1992³³ devem ser utilizados para o diagnóstico do primeiro surto da doença, enquanto que os critérios de Jones revistos pela OMS e publicados em 2004¹⁰ devem ser usados para diagnóstico do

primeiro surto e para recorrências em pacientes com ou sem CRC estabelecida (Quadros 3.3 e 3.4).

3.3.1 Avaliação dos critérios maiores (Jones 1992, 2004)

As frequências de apresentação das manifestações clínicas são divergentes, de acordo com a metodologia dos estudos e com o fato de ser difícil definir se o episódio de FRA é o primeiro surto ou se é surto recorrente. Parece haver ainda uma variação geográfica, mas que não está bem estabelecida se esta seria devida à diversidade genética da população ou a dificuldades de registros locais.

Seckeler e col²⁵, em uma meta análise que incluiu estudos epidemiológicos de vários países publicados no período de 1970 a 2009, registraram a frequência de distribuição dos critérios de Jones de acordo com divisão geográfica utilizadas por programas da OMS de avaliação da FR e CRC. Quanto aos critérios maiores, o estudo observou que a cardite ocorreu em frequência de 52,8 a 67,5%, a artrite em 46 a 64,4% e a coréia em 8 a 15,4%. A explicação para a baixa frequência da coréia tem sido atribuída ao seu caráter autolimitado, nem sempre limitante das atividades e a necessidade muitas vezes de avaliação especializada para o seu diagnóstico, bem como para o diagnóstico diferencial, o que quase sempre não é possível em países mais pobres, levando assim ao subdiagnóstico. A tabela 3.1 apresenta os resultados de alguns estudos a respeito da prevalência dos achados clínicos e laboratoriais no surto inicial da FRA.

3.3.2 Avaliação dos critérios menores (Jones, 1992, 2004)

Os critérios menores tanto clínicos quanto laboratoriais, embora não sejam específicos, auxiliam o diagnóstico quando em conjunto com as manifestações maiores e a evidência de estreptococcia. A artralgia acomete grandes articulações apenas com dor e sem comprometimento funcional. Esta, quando é poliarticular e migratória, torna-se mais específica. Nos casos de artrite, a artralgia não deve ser incluída como critério diagnóstico;

a artralgia isolada é considerada critério menor apenas na ausência de artrite. A febre é freqüente no surto agudo, especialmente nos casos de artrite. Embora não haja um padrão característico, há rápida resolução da artrite com o uso de anti-inflamatorios não hormonais.

Tabela 3.1 Frequência das apresentações clínica e laboratorial no primeiro episódio de febre reumática aguda, de acordo com critérios maiores e menores de Jones em diversos estudos.

Autor	Ano	N	Critérios maiores					Critérios menores				ASO (%)
			Cardite (%)	Artrite (%)	Coréia (%)	Eritema (%)	Nódulos (%)	Febre (%)	Artralgia (%)	Lab* (%)	PR (%)	
Silva <i>et al.</i> ⁴²	1999	786	50,4	57,6	34,8	1,6	1,5	58	43,5	63,2	...	64
Meira <i>et al.</i> ⁴³	1999	258	56,6	65,5	24	5,7	0,8	72	15,9	77	12	79
Karaaslan <i>et al.</i> ⁴⁴	2000	274	60,9	81,4	17,9	0,4	0,7	...	...	82	40	82
Ravisha <i>et al.</i> ⁴⁵	2003	250	67,6	42	18,8	0,01	1,2	...	...	...	...	...
Chagani <i>et al.</i> ⁴⁶	2003	57	61,4	61,4	15,8	3,5	7,0	45,6	21,1	100	...	88
Borges <i>et al.</i> ⁴⁷	2005	99	69,7	21,4	6,1	3,0	...	...	...	56	12	59
Pereira <i>et al.</i> ⁴⁸	2007	81	80,2	58	34,6	...	...	50	19,8	...	...	60
Muller ⁷	2008	139	88,5	46,2	7,7	0,7	4,3	47,8	21,5	50	5	35
Chen L. <i>et al.</i> ⁴⁹	2009	193	59,6	57,5	2,0	2,6	1,0	50,3	19,7	56	...	32
Rayamajhi <i>et al.</i> ⁵⁰	2009	26	83,9	45,2	14,0	0	7,7	42,3	26,9	77	42	96
Bolormaa <i>et al.</i> ⁵¹	2011	156	93	63,4	14,1	4,2	5,6	...	...	...	...	...

*Lab: provas laboratoriais que incluem reagentes de fase aguda (aumento de VHS e/ou aumento de PCR);
N= número de casos.

No protocolo australiano³⁸, a intensidade da febre é considerada como maior que 39° C, para conferir maior especificidade. O intervalo PR pode estar aumentado, mesmo na ausência de cardite, e deve ser avaliado em todos os casos de suspeita de FRA e analisado conforme os valores referenciais para idade. Os reagentes de fase aguda, embora inespecíficos, podem ser utilizados para monitorar a presença e a remissão do processo inflamatório. Os mais utilizados são as medidas da velocidade de hemossedimentação (VHS), da proteína C reativa (PCR), da alfa-1-glicoproteína ácida, da alfa-2-globulina e, tradicionalmente, da

mucoproteína. Qualquer combinação destas alterações é utilizada como apenas um critério menor.

3.3.3 Avaliação de outros exames complementares

A radiografia do tórax auxilia na investigação da cardite e na graduação de gravidade desta, através da evidência de cardiomegalia e/ou congestão pulmonar. Outros exames complementares como cintilografia miocárdica ou ressonância magnética não são utilizados de rotina devido ao pouco benefício comprovado até o momento. A biopsia endocárdica é um exame invasivo e apresenta baixa sensibilidade diagnóstica. O Doppler ecocardiograma apresenta papel de destaque e será abordado em item a parte.

3.4 ENVOLVIMENTO EXTRA-CARDÍACO

3.4.1 Envolvimento articular (poliartrite)

É considerado a manifestação mais comum da FR e pode estar presente em até 75% dos pacientes no primeiro surto. É a menos específica devido ao grande número de doenças na infância que podem cursar com esta. A evolução é auto limitada e não gera seqüelas articulares. Definida por presença de sinais e sintomas inflamatórios (dor, calor, rubor, edema) e limitação funcional. Em geral, a dor e a incapacidade de movimentação são mais intensas que os achados no exame físico. A forma típica de evolução é assimétrica e migratória, atingindo grandes articulações, com duração de cerca de uma semana em cada articulação e cerca de quatro semanas de processo global e com resposta rápida ao uso de antiinflamatórios. Acometimentos atípicos são possíveis, mas exigem diagnóstico diferencial criterioso. O gráfico 3.1 representa a prevalência da artrite no mundo de acordo com a divisão geográfica proposta pela OMS e a prevalência global calculada após meta análise de diversos estudos realizada por Seckeler e Hoke e publicada em 2011²⁵.

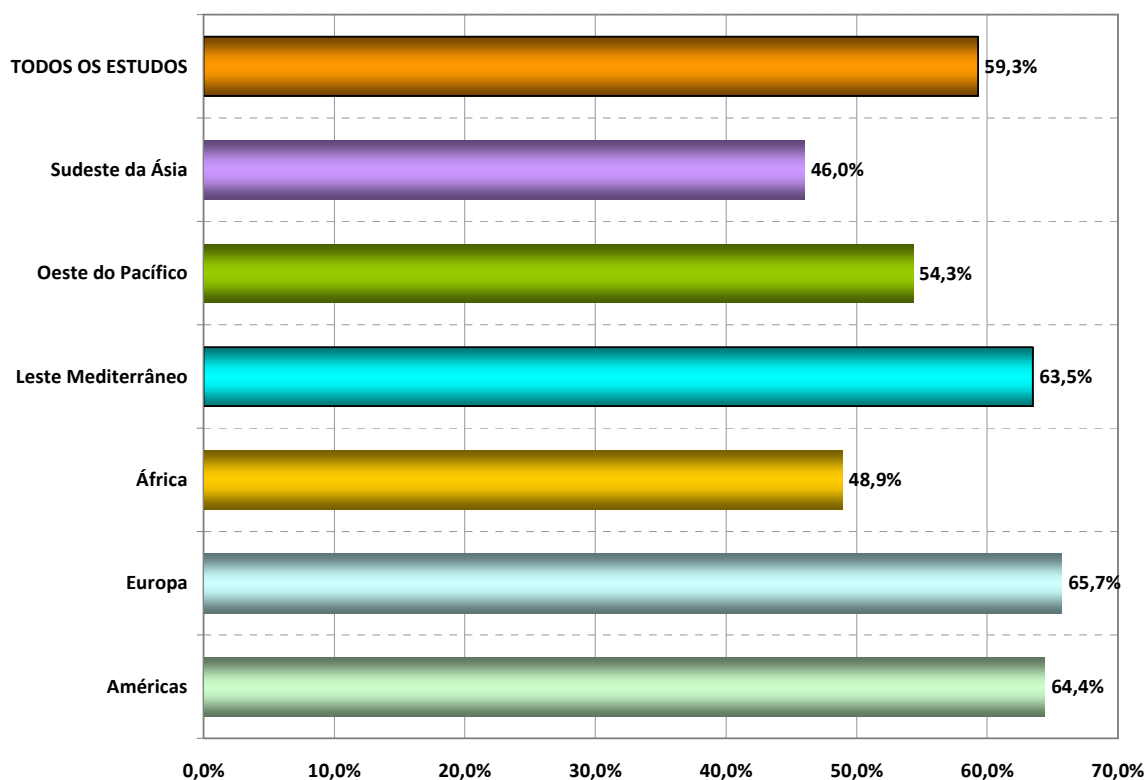


Gráfico 3.1 Prevalência de artrite no mundo, segundo estudos avaliados por Seckerler e Hoke (2011)²⁵

3.4.2 Envolvimento do sistema nervoso central (Coréia de Sydenham)

Encontra-se presente em cinco a 36% dos casos, com predomínio do gênero feminino. Em geral, é uma manifestação tardia que ocorre até seis meses após a infecção estreptocócica. Esta apresentação caracteriza-se por distúrbios do movimento, hipotonia muscular e associação com manifestações neuropsiquiátricas.

Pode ocorrer como forma isolada da FRA ou em associação com outras manifestações, especialmente com cardite ou valvite subclínica. Surto podem durar em média de dois a três meses, mas há relato de duração de até dois anos. O diagnóstico é clínico e exige pesquisa complementar para diagnóstico diferencial, especialmente nos casos de coréia pura. As recorrências podem acontecer como manifestação isolada de coréia ou associada a outras manifestações. Não há correlação direta da recorrência

com infecções estreptocócicas. Fatores hormonais parecem estar associados, visto que há possibilidade aumentada de recorrência no gênero feminino, especialmente na gravidez e com uso de contraceptivos orais. O gráfico 3.2 representa os achados de Seckeler e Hoke²⁵ quanto a prevalência da coréia no mundo de acordo com regiões estabelecidas pela OMS e a média global dos estudos analisados.

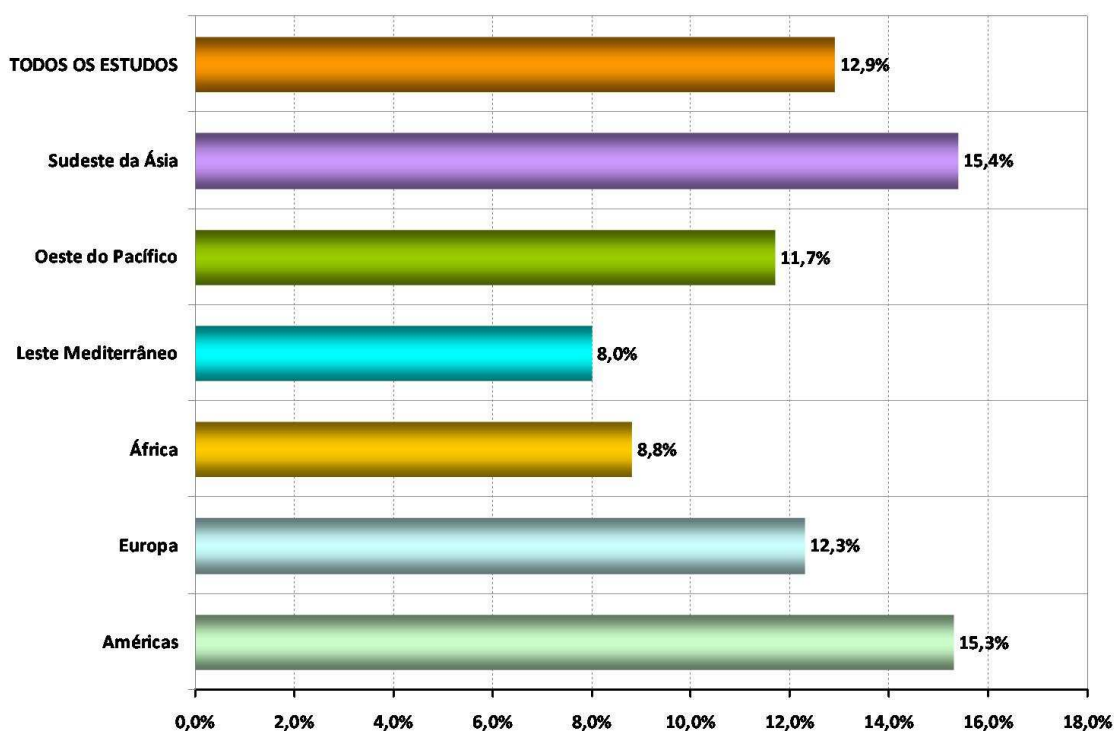


Gráfico 3.2 Prevalência da coréia no mundo segundo estudos avaliados por Seckerler e Hoke (2011)²⁵

3.4.3 Envolvimento da pele (eritema marginado)

Manifestação rara, descrita em menos de 3% dos casos, caracteriza-se por eritema com bordas nítidas, centro claro, contornos arredondados e irregulares, não pruriginoso, fugazes, localizados principalmente no tronco, abdome e face interna de membros e, em geral, poupa a face. O eritema marginado não ocorre como manifestação isolada de FRA, associando-se, com frequência, à presença de cardite e artrite.

3.4.4 Envolvimento do tecido subcutâneo (nódulos subcutâneos)

Trata-se também de manifestação rara, presente em 2 a 5% dos casos. Caracterizam-se por nódulos múltiplos, firmes, móveis, indolores, sem associação de sinais flogísticos, medindo cerca de meio a dois centímetros de diâmetro e localizam-se sobre proeminências e tendões extensores, especialmente em cotovelos, punhos, joelhos, tornozelos, nuca, coluna vertebral e tendão de Aquiles. Há associação forte com presença de cardite grave e regredem com o tratamento desta. Podem ser encontrados em outras doenças reumatológicas.

3.5 ENVOLVIMENTO CARDÍACO

Trata-se, potencialmente, da mais grave manifestação e a única capaz de resultar em seqüelas significativas e óbitos. Encontra-se presente em cerca de 40 a 70% dos pacientes no primeiro surto. O gráfico 3.3 representa os achados de Seckeler e Hoke (2011) de acordo com as regiões geográficas e a média dos estudos avaliados²⁵.

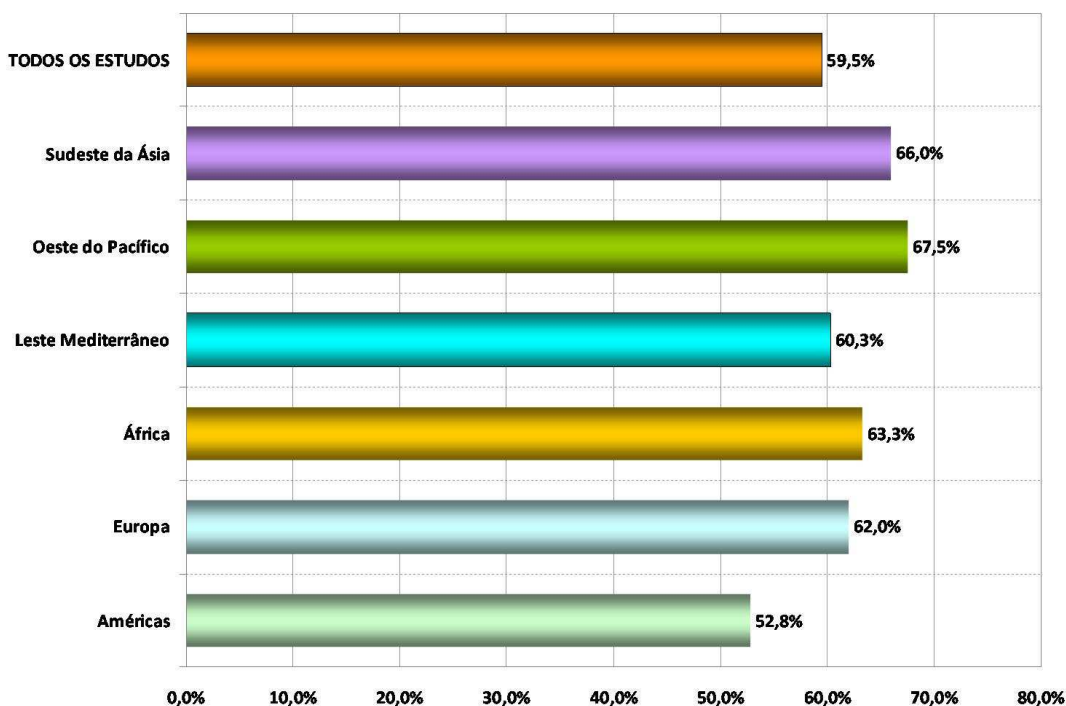


Gráfico 3.3 Prevalência de cardite no mundo segundo estudos avaliados por Seckeler e Hoke (2011)²⁵

3.5.1 Fase aguda

Em geral, ocorre nas três primeiras semanas do início das manifestações clínicas, podendo ser de início insidioso ou fulminante, com duração média de 12 a 16 semanas. O processo inflamatório envolve os três segmentos do coração, caracterizando uma pancardite. Porém, é o envolvimento do endocárdio mural, especialmente das valvas cardíacas, o responsável pela gravidade das manifestações da fase aguda bem como pelo fenômeno cicatricial e conseqüentes seqüelas da fase crônica da doença. Há evidências histológicas do envolvimento miocárdico, porém sem representação clínica significativa. Nos surtos iniciais, a gravidade da lesão valvar e não a miocardite é o fator hemodinâmico determinante da repercussão funcional^{52,53,54}. O envolvimento pericárdico, em geral, se acompanha de derrame pericárdico leve, sendo raros os casos de derrames volumosos, embora descritos^{55,56,57}. O acometimento valvar mitral é o mais frequente, seguido do envolvimento aórtico associado ao mitral e depois aórtico isolado. A valva tricúspide é raramente afetada e a valva pulmonar só excepcionalmente. Histologicamente, evidencia-se, no miocárdio, os nódulos de Aschoff e, no endocárdio valvar, pequenas vegetações verrucosas e assépticas.

3.5.2 Fase crônica

O dano no endotélio valvar é cumulativo e de caráter cicatricial, agravando-se a cada episódio de atividade da doença. Histologicamente, nesta fase da doença, os nódulos de Aschoff desaparecem e são substituídos por cicatrizes fibrosas. À medida que a doença progride, surgem, no endocárdio valvar, áreas de fibrose e calcificações que levam a deformidades permanentes das estruturas valvares. Observam-se graus variados de espessamento valvar e subvalvar, redução de mobilidade e retração dos folhetos, fusão comissural e calcificação. Tais anormalidades associam-se a graus variados de insuficiência, estenose ou dupla lesão valvar⁵⁸.

A evolução para as lesões crônicas, decorrentes do processo de fibrose e cicatrização das valvas após a finalização do surto inflamatório agudo, é

determinada por alguns fatores: gravidade da cardite no primeiro surto e presença de recidivas^{43,59,60}. Cerca de um terço dos pacientes com cardite aguda evoluem para a resolução das lesões e desaparecimento dos sopros em 5 a 10 anos⁶¹. É também relatado o processo de involução da lesão valvar mitral e a persistência da insuficiência valvar aórtica⁶⁰.

Tabela 3.2 Número de casos de envolvimento valvar na febre reumática e na cardiopatia reumática crônica em vários estudos baseados na avaliação clínica

Autor	Ano	N	RM	EM RM	RM RA	EM	EM RM RA	EM RA	RA	EA	RM RA ES	RM EA	EM EA RM RA	EM EA RA
Ghosh <i>et al.</i> ⁶³	1964	210	24,8%	44,8%	2,4%	22,4%		1,4%					1,9%	2,4%
Sepaha <i>et al.</i> ⁶⁴	1965	1016	9,4%	27,6%		33,9%			3,2%					
Shrestha <i>et al.</i> ⁶⁵	1979	375	55,7%	20,5%		13,8%	-	-	-	-	-	-	-	-
Koshi <i>et al.</i> ⁶⁶	1981	30	66,7%			20,0%			10,0%	-	-	-	-	-
Arora <i>et al.</i> ⁶⁷	1981	2050	14,4%	13,8%		43,7%			6,0%	-	-	-	-	-

RM = regurgitação mitral; RA = regurgitação aórtica; EM = estenose mitral; EA = estenose aórtica; N = número de casos.

O acometimento isolado da valva mitral é o mais freqüente (65 a 70%), seguido pela associação com a valva aórtica (30 a 50%). A estenose mitral é a seqüela valvar mais freqüente, no adulto, seguida pela dupla lesão mitral e, mais raramente, pela dupla lesão aórtica. Observa-se ainda aumento de disfunção da valva tricúspide devido a elevação da pressão sistólica em território pulmonar. Cerca de um terço dos pacientes com acometimento cardíaco na fase aguda evolui para cardiopatia reumática crônica^{8,9,60,61,62}. A estenose aórtica, embora seja rara, é possível e está relacionada à duração da doença. Sliwa e cols (2010)⁶² em estudo realizado em 344 adultos, com faixa etária entre 30 a 55 anos (média de 41 anos), em Soweto, na África do Sul, relatou presença de estenose aórtica em 31 destes e esta esteve

associada à regurgitação aórtica em 25 casos, à regurgitação mitral em nove e à estenose mitral em dois. A tabela 3.2 apresenta os achados de envolvimento valvar na FRA e na CRC de acordo com resultados de estudos anteriores ao uso do Doppler ecocardiograma e a tabela 3.3 após combinação das avaliações clínica e ecocardiográfica Doppler.

Tabela 3.3 Número de casos de envolvimento valvar na febre reumática e na cardiopatia reumática crônica em vários estudos baseados nas avaliações clínica e ecocardiográficas Doppler.

Autor - Ano	Ano	N	RM	EM	RM	EM	EM	EM	RA	EA	RM	RM	EM	EM
							RM	RA			RA	EA	EA	EA
											ES		RM	RA
Grover et al ⁶⁸	1993	32	18,8%	28,1%	12,5%	34,4%	-	6,3%	-	-	-	-	-	-
Silva et al ⁴²	1999	786	75,7%	-	-	-	-	-	25,2%	-	-	-	-	-
Meira et al ⁴³	1999	402	78,8%	-	19,9%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ravisha et al ⁴⁵	2003	550	27,2%	17,8%	7,2%	7,5%	2,4%	0,7%	0,5%	-	40,0%	20,0%	20,0%	-
Borges et al ⁴⁷	2005	99	36,6%	-	9,1%	-	-	-	8,1%	-	-	-	-	-
Faheem et al ⁶⁹	2007	3060	8,0%	12,4%	24,8%	56,3%	47,9%	-	0,7%	1,0%	-	-	-	-
Muller ⁷	2008	139	82,7%	-	45,3%	-	-	-	10,8%	-	-	-	-	-
Bolormaa ⁵¹	2011	156	69,2%	0,6%	1,3%	0,6%	-	-	-	-	-	-	-	-

RM = regurgitação mitral; RA = regurgitação aórtica; EM = estenose mitral; EA = estenose aórtica; VM = valva mitral; VA = valva aórtica; N = número de casos.

3.6 PAPEL DA ECOCARDIOGRAFIA DOPPLER

A ecocardiografia Doppler transtorácica é um método complementar de imagem não invasivo de grande utilidade na investigação das alterações morfológicas e funcionais decorrentes da FR, tanto na fase aguda quanto na crônica⁷⁰. Nas décadas de 60 e 70 estava disponível apenas a ecocardiografia unidimensional (modo M), mas este já possibilitava avaliar os diâmetros das câmaras cardíacas e a função sistólica ventricular, além de pesquisar a presença de derrame pericárdico e demonstrar a presença de estenose ou insuficiência valvar. Na década de 80, com o advento da

modalidade bidimensional houve a possibilidade de avaliação das características morfológicas das valvas e sua movimentação em tempo real. E, ainda nesta década, através do advento do Doppler e, posteriormente, do estudo de fluxo em cores houve a possibilidade de melhor avaliação dos fluxos transvalvares. No final dos anos 80 e início da década de 90, surgiram várias publicações propondo a utilização deste exame para a avaliação da gravidade das lesões valvares⁷⁰. Atualmente, já estão disponíveis a ecocardiografia tri e tetradimensional.

A utilização da ecocardiografia Doppler bidimensional é considerada suficiente e adequada para a avaliação das lesões valvares reumáticas e apresenta boa sensibilidade para detectar fluxos sanguíneos anormais e avaliação das estenoses e das insuficiências valvares¹⁰.

Dados de anamnese e de exames cardiovascular e laboratoriais de fase aguda dão indícios para o diagnóstico de cardite. Entretanto, a doença pode se apresentar de forma leve, com sintomas pouco significativos e não relatados pelo paciente, ou mesmo não detectados pelo examinador. Da mesma forma, acometimentos valvares leves (valvites) são de difícil detecção numa fase inicial ou quando o paciente é examinado em ambiente não propício a uma boa ausculta. Na ausência de sinais clínicos de cardite, regurgitações “patológicas” podem ser identificadas ao estudo Doppler ecocardiográfico. Está bem estabelecido que o Doppler ecocardiograma é mais sensível em demonstrar graus menores de regurgitação valvar comparativamente ao ouvido humano. Assim, a adição deste método é útil para agregar informações diagnósticas e prognósticas. Contudo, seu uso sistematizado ainda é controverso, embora recomendado por diversos autores e incluído em alguns consensos de áreas geográficas específicas.

3.6.1 Uso da ecocardiografia Doppler para diagnóstico de cardite reumática clínica

O diagnóstico de cardite desde a primeira sistematização dos critérios de Jones até os dias de hoje, após o desenvolvimento do ecocardiograma é realizado por anamnese e exame cardiovascular cuidadoso. A presença de

sopros, sintomas e sinais de insuficiência cardíaca fazem o diagnóstico. Anteriormente ao ecocardiograma, foram realizados diversos estudos epidemiológicos, cuja metodologia científica primorosa os torna ainda hoje exemplos e ainda fornecem informações valiosas. Foram capazes de detectar lesões valvares com precisão nos casos em que havia dados semiológicos presentes^{71,72}.

Mesmo na era anterior à descoberta da ecocardiografia Doppler, autores clássicos, em grandes estudos epidemiológicos, observaram que indivíduos que não apresentavam achados clínicos de cardite na fase aguda da doença evoluíram na vida adulta com ausculta de estenose mitral. Bland e Jones (1951)⁷¹ acompanharam 1000 pacientes com FR por 20 anos e observaram que um terço, dos que não tinham sopro inicialmente, quase metade desenvolveram estenose mitral, mesmo sem evidencia de recorrência da doença. Isto leva a pensar que estes pacientes, apresentaram cardite não manifestada por sinais clínicos. Os mesmos concluíram que as mudanças patológicas, que convertem uma valva incompetente em valva estenótica, ocorrem ao longo de muitos anos e usualmente sem um episódio claro de recidiva. Não é conhecido este mecanismo. Postula-se que resulte de uma atividade inflamatória de baixo grau e de forma contínua. As evidências a favor deste mecanismo seria o achado de leucócitos recobrando as valvas estenóticas e a comprovação de que a profilaxia secundária com penicilina reduz a incidência da estenose mitral.

Outro estudo da era pré ecocardiograma com objetivo de definir envolvimento valvar mitral em pacientes com FR foi realizado por Vongprateep *et al* (1966)⁷². Estes utilizaram gravações fonocardiográficas em pacientes com FR comparado-as com as de indivíduos normais pareados por idade. As gravações foram feitas por via intraesofágica (posteriormente ao átrio esquerdo) e comparadas com gravações realizadas em pontos clássicos da ausculta cardíaca transtorácica. Observaram que o típico sopro de regurgitação mitral foi mais intenso no fonocardiograma transesofágico quando comparado ao transtorácico. Observaram ainda que um terço de seus pacientes com poliartrite tinha típico sopro pansistólico na gravação

transesofágica e estava ausente na transtorácica. Em nenhum dos controles (indivíduos sadios) foi detectado presença de sopro pansistólico, em nenhum dos dois tipos de gravação.

Assim, já na era pré-ecocardiograma, era questionado se a ausência de sinais clínicos de envolvimento valvar era segura para definir a agressão valvar. Ainda no século XXI, a FRA com envolvimento cardiológico detectado por exame clínico, a ecocardiografia Doppler é considerada ferramenta útil na prática, mas não indispensável para o diagnóstico e tratamento clínico desses casos e estes poderiam ser conduzidos como tradicionalmente recomendado.

3.6.2 Uso da ecocardiografia Doppler para diagnóstico de cardite reumática subclínica

Com o advento da ecocardiografia Doppler e seu uso mais sistematizado, no final da década de 80, registraram-se os primeiros relatos de pacientes em FRA com coréia e/ou artrite, apresentando ausculta cardíaca, eletrocardiograma e radiografias de tórax normais, mas com este exame evidenciando a presença de regurgitações mitral e/ou aórtica não fisiológicas, sendo os pacientes considerados como portadores de valvite reumática subclínica. Steinfeld *et al* (1986)⁷³ foram os primeiros a descrever a cardite silenciosa, demonstrando que de 14 crianças com FRA, cinco apresentavam evidências de insuficiência mitral apenas ao Doppler com ausência de sopros ao exame clínico. A valvite subclínica não é reconhecida como critério para definição de cardite, dentro da clássica visão dos critérios de Jones. Na fase crônica, esta condição de lesão valvar sem dados auscultatórios correspondentes é chamada de valvopatia reumática crônica subclínica.

Cardite subclínica é relativamente comum, sendo que prevalência na literatura varia amplamente de 0 a 53%, provavelmente decorrente de diferenças na população estudada, critérios, metodologia utilizada e experiência dos examinadores^{74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81,82}. Meta análise de 20 estudos publicados, envolvendo mais de 1700 casos de FRA, realizada por

Carapetis *et al* (2007)⁸³, demonstrou prevalência de 16,8% (intervalo de confiança 95%) e que, após aplicação dos critérios ecocardiográficos estabelecidos pela OMS em 2001, aumentou para 18,1% (intervalo de confiança 95%). A tabela 3.4 apresenta os achados de diversos estudos a respeito da prevalência da cardite subclínica.

Tabela 3.4 Prevalência de cardite subclínica no primeiro episódio de febre reumática em diversos estudos no período entre 1983 e 2011.

Estudos	Ano	País	Casos n	Cardite Clínica n (%)	Cardite Subclínica n (%)
Vardi et al ⁸⁴	1983	Israel	26	18 (69%)	1 (4%)
Veasy et al ¹⁷	1987	USA	74	53 (72%)	14 (19%)
Folger et al ⁸⁵	1992	Qatar	22	12 (55%)	8 (36%)
Abernethy et al ⁸⁶	1994	N. Zelândia	34	15 (44%)	5 (15%)
Vasan et al ⁵³	1995	India	63	35 (56%)	0 (0%)
Maheu et al ⁸⁷	1995	França	100	50 (50%)	30 (30%)
Hoffman et al ⁸⁸	1997	USA	27	21 (78%)	2 (7%)
Eltohami et al ⁸⁹	1997	Qatar	86	37 (43%)	24 (28%)
Agarwal et al ⁹⁰	1998	India	10	6(60%)	4 (40%)
Bavdekar et al ⁹¹	1999	India	42	27 (64%)	2 (5%)
Elevli et al ⁹²	1999	Turquia	22	5 (23%)	9 (41%)
Silva et al ⁴²	1999	Brasil	786	396 (50%)	144 (18%)
Hilário et al ⁹³	1999	Brasil	22	8 (36%)	5 (23%)
Figuerola et al ⁸⁰	2001	Chile	35	15 (43%)	11 (31%)
Voss et al ⁹⁴	2001	N. Zelândia	59	35 (59%)	11 (31%)
Chehab et al ⁹⁵	2001	Líbano	49	27 (55%)	10 (20%)
Ozkutlu et al ⁹⁶	2001	Turquia	40	----	40 (100%)
Karaaslan et al ⁹⁷	2003	Turquia	104	51 (49%)	23 (22%)
Lanna et al ⁹⁸	2003	Brasil	40	28 (70%)	2 (30%)
Panamonta et al ⁹⁹	2004	Tailândia	44	17 (39%)	3 (7%)
Ishwarappa et al ¹⁰⁰	2005	India	452	164 (36%)	88 (41,3%)
Rayamajhi et al ⁵⁰	2007	Nepal	51	40 (78,4%)	5 (9,8%)
Beg et al ⁷⁷	2008	Paquistão	30	9(30%)	21 (70%)
Kobty A. ¹⁰¹	2008	Egito	1732	1039 (60%)	207 (12%)
Ozdemir et al ¹⁰²	2011	Turquia	80	39 (48,7%)	25(31,3%)

Adaptado de Ramakrishnan (2009)⁷⁶ e Tubridy-Clark M & Carapetis JR (2007)⁸³

A evolução destes pacientes é pouco conhecida. Meta análise realizada pelo mesmo grupo citado, envolvendo estudos evolutivos, demonstrou prevalência de persistência ou piora das lesões encontradas, em 3 a 23 meses após o diagnóstico, em 44,7% e parece confirmar a hipótese de que a cardite subclínica persiste em proporções similares à da cardite leve. Mas este acompanhamento não foi uniforme e foram incluídos apenas 99 pacientes, em 11 estudos. Além disso, a definição de piora da lesão, detalhes da profilaxia em curso e se houve aparecimento de sopro não foram bem esclarecidos.

Continua obscura a importância destes achados, bem como sua evolução a longo prazo e seu papel diante de recorrências, mas confirma a hipótese de que o coração pode ser acometido em estágio muito precoce da doença na fase aguda, sem exteriorização das manifestações clínicas. A respeito deste tipo de envolvimento cardíaco algumas questões são observadas:

1. Seu diagnóstico não seria imprescindível, uma vez que não está provado que o uso do corticóide nesta situação mudaria o prognóstico, não estando este indicado.
2. Não está bem estabelecido se o prolongamento da profilaxia secundária nestes casos mudaria o curso da doença até o momento. A duração desta é avaliada pela presença de cardite clínica.
3. Não está bem estabelecido o comportamento das lesões subclínicas a longo prazo e nem se estas seriam agravadas por recidivas.

Apesar das controvérsias, esta entidade é importante e está sendo estudada por diversos pesquisadores ao longo das últimas três décadas (tabela 4). Há consenso de que a impossibilidade de realização deste exame de imagem não deva atrasar a abordagem terapêutica e nem profilática. Alguns autores defendem sua utilização para definição de um grupo especial de pacientes cuja vigilância deve ser reforçada, especialmente em países com alta prevalência de FR. Outros baseiam a importância na definição do tempo de duração da profilaxia secundária e na possibilidade de ocorrer piora da lesão valvar diante de recidivas não evitadas pela instituição ou manutenção

de profilaxia secundária. Muitos temem a utilização rotineira do ecocardiograma devido a possibilidade de superestimar diagnósticos de cardiopatia reumática, o que é rebatido por outros, alegando que o risco de não diagnóstico em áreas de alta prevalência de doença é maior que o risco de diagnóstico excessivo. Ainda nos dias atuais, a controvérsia continua.

O maior obstáculo encontrado para utilização sistemática da análise ecocardiográfica Doppler, além do custo e da necessidade de examinador experiente, é a grande prevalência de regurgitações fisiológicas em indivíduos normais e a necessidade de critérios bem estabelecidos quanto à definição de aspectos indicativos de anormalidade, tanto do ponto de vista morfológico quanto da análise Doppler. Em diversos estudos, a prevalência de regurgitação mitral fisiológica na população normal varia de 1,8 a 45%, da regurgitação tricúspide de 6,3 a 78% e de regurgitação pulmonar de 21,9 a 92%. Entretanto, o achado de regurgitação aórtica fisiológica, relatado ser em torno de 0 a 33%, é incomum na infância^{74, 103, 104, 105, 106}. A tabela 3.5 apresenta os resultados de alguns estudos que avaliaram a frequência de regurgitações valvares em indivíduos normais.

Tabela 3.5 Estudos sobre incidência de regurgitações valvares em indivíduos normais

Estudos	Ano	N	Idade (anos)	Regurgitação Aórtica	Regurgitação Mitral	Regurgitação Tricúspide	Regurgitação Pulmonar
Kobstucki <i>et al.</i> ¹⁰⁵	1986	25	15-48	33,0%	40,0%	44,0%	92,0%
Yoshida <i>et al.</i> ¹⁰⁶	1988	40	6-9	0,0%	45,0%	78,0%	88,0%
		47	10-19	0,0%	45,0%	66,0%	64,0%
Berger <i>et al.</i> ¹⁰⁷	1989	100	23-89	1,0%	21,0%	50,0%	31,0%
Choong <i>et al.</i> ¹⁰⁸	1989	867	0≥80	3,0%	19,0%	17,0%	5,0%
		308	0-19	0,3%	3,0%	8,0%	4,0%
Brand <i>et al.</i> ¹⁰⁹	1992	1360	0-14	0,0%	2,4%	6,3%	21,9%
Thomson <i>et al.</i> ¹¹⁰	2000	329	3-18	0,3%	1,8%	-	-
Ayabakan <i>et al.</i> ¹¹¹	2003	174	0-18	2,0%	13,0%	50,0%	24,0%

Em 2001, a Organização Mundial de Saúde¹⁰ estabeleceu um consenso para diagnóstico ecocardiográfico de cardiopatia reumática subclínica, baseado na detecção de regurgitação valvar através de análise Doppler das valvas cardíacas. Critérios para graduar a gravidade das regurgitações bem como diferenciar as regurgitações não fisiológicas (“patológicas”) das fisiológicas foram incluídos. Ainda assim, a distinção entre regurgitações fisiológicas e lesões reumáticas mínimas permanece difícil. Vários autores aplicaram critérios Doppler ecocardiográficos em estudos anteriores a esta recomendação. Minich *et al*⁷⁴ observaram que quando se aplica todos os critérios, houve detecção de regurgitação mitral não fisiológica com especificidade de 94% e valor preditivo positivo de 93%:

- 1- Comprimento do jato ao color Doppler > 1 cm;
- 2- Demonstração do jato ao color Doppler em pelo menos dois planos;
- 3- Jato color Doppler em mosaico (fluxo caótico) e
- 4- Persistência de onda Doppler, pulsado ou contínuo, durante toda sístole.

Constatou ainda que quando se associa o critério de jato regurgitante mitral com a direção posterior (excêntrica) do mesmo, houve aumento da especificidade para próximo de 100%. Outros estudos acrescentam o critério de velocidade máxima do fluxo regurgitante, definida como > 2,5 m/s ao Doppler pulsado ou contínuo. O pico de velocidade do jato regurgitante é resultado da diferença de pressão entre duas câmaras. Na regurgitação mitral, baseando-se na equação modificada de Bernoulli, esta diferença de pressão pode resultar em pico de velocidade de jato regurgitante > 4 m/s. Berger *et al*¹⁰⁷ explica o fato de se registrar baixas velocidades de fluxo nas regurgitações fisiológicas de duas formas:

- 1- Baixas velocidades foram observadas devido ao fraco sinal ao Doppler pulsado ou contínuo devido a pouca intensidade do fluxo regurgitante;
- 2- A equação modificada de Bernoulli não pode ser aplicada a orifícios regurgitantes pequenos, presente nos indivíduos normais, com

regurgitações fisiológicas. Esta segunda teoria parece ser mais provável, se acrescentado os achados de Holen *et al*¹¹² que demonstrou que o diâmetro do orifício < 1,5 mm, pode resultar em pico de velocidade menor que o esperado.

O quadro 3.5 sumariza dados recomendados pela OMS e diversos autores para distinção entre regurgitações mitral e/ou aórtica não fisiológicas e cita os achados morfológicos anormais das valvas mitral e/ou aórtica na cardite reumática ou valvopatia reumática crônica.

Quadro 3.5 Critérios Doppler ecocardiográficos para definição de regurgitação mitral ou aórtica não fisiológica e possíveis achados anormais na morfologia das valvas mitral e/ou aórtica na cardite reumática ou valvopatia reumática crônica¹⁰

ALTERAÇÕES AO DOPPLER PULSÁTIL E CONTÍNUO E MAPEAMENTO DE FLUXO EM CORES
Jato regurgitante >1 cm de comprimento além do plano valvar Jato regurgitante visto em pelo menos dois planos ecocardiográficos Jato de fluxo em mosaico (fluxo caótico) Velocidade de pico do jato regurgitante maior que 2,5 m/s Sinal de regurgitação que persiste durante toda sístole p/ valva mitral ou toda diástole p/ valva aórtica Direção posterior do jato regurgitante mitral
ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS DA VALVA MITRAL
Prolapso de folhetos Falha de coaptação dos folhetos Espessamento do folheto anterior (>4 mm) Redução da mobilidade dos folhetos, especialmente do posterior. Nódulos : aspecto de rosário na borda dos folhetos Ecogenicidade irregular dos folhetos Dilatação do anel valvar Aspecto de deformidade (“dogleg”) do folheto anterior da valva mitral Calcificações Alongamento ou ruptura de cordoalhas Aumento da ecogenicidade do aparelho subvalvar mitral
ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS DA VALVA AÓRTICA
Prolapso de folhetos Espessamento regular ou irregular dos folhetos Redução da mobilidade dos folhetos Calcificações
OUTROS
Derrame pericárdico Dilatação de câmaras atriais ou ventriculares Disfunção miocárdica (quase sempre associada a grave regurgitação valvar) Sinais indicativos de hipertensão pulmonar

As recomendações atuais da *American Heart Association* (AHA) sobre o diagnóstico de cardite incluem apenas manifestações clínicas¹¹³. Assim, em um paciente que preenche critérios para o diagnóstico de FRA não seria necessário realizar Doppler ecocardiograma ao diagnóstico. Este exame é citado nas recomendações para quantificação da gravidade da valvite ou da valvopatia, na avaliação de critérios para indicação cirúrgica de plastia ou troca valvar e na época da suspensão da profilaxia secundária. O objetivo seria poupar custos com este exame e valorizar os achados clínicos, especialmente em se tratando de doença que acomete pessoas de países pobres. Porém, grande parte dos serviços realiza este exame desde no surto inicial, em todos os pacientes com FRA.

3.6.3 Uso da ecocardiografia Doppler para diagnóstico da cardite indolente

Este exame ajuda a estabelecer o diagnóstico de insuficiência mitral e/ou aórtica de origem reumática e excluir causas não reumáticas, como as anomalias congênitas, as doenças degenerativas da valva mitral a valva aórtica bicúspide e outras valvopatias adquiridas como endocardite e outras relacionadas a doenças sistêmicas. Pacientes com sopro de regurgitação mitral e/ou aórtica e que apresentarem valvas com morfologia alterada compatível com envolvimento reumático devem ser acompanhados como diagnóstico de FR provável e instituída a profilaxia secundária¹⁰.

3.6.4 Uso da ecocardiografia Doppler para acompanhamento da cardiopatia reumática crônica

Diferentemente da utilização deste método para o diagnóstico de cardite, o uso do mesmo no acompanhamento das lesões valvares, incluindo seu auxílio na decisão de intervenção cirúrgica, está bem estabelecido na literatura e definido como de grande utilidade. As diretrizes mais recentes do *American College of Cardiology* (ACC), 2009¹¹³ normatizam a classificação da gravidade das regurgitações e estenoses valvares. Recomendam a classificação das lesões de insuficiência em graus leve, moderado e grave (Quadro 3.6), através de critérios bem estabelecidos

(Bonow *et al*, 2006)¹¹³. O Comitê da OMS¹⁰ recomenda a utilização da escala de 4 pontos (Quadro 3.7) para graduação das insuficiências valvares.

Quadro 3.6 Classificação da gravidade das valvopatias reumáticas mitral e aórtica de acordo com critérios Doppler ecocardiográficos

Indicadores		Leve	Moderada	Grave
Regurgitação mitral	Largura /área do jato ao color Doppler	Jato pequeno, central ou excêntrico, 4 <cm ² ou com <20% da área do AE	Sinais de regurgitação maiores que a leve, sem critérios para a grave.	Jato regurgitante largo, ocupando >40% área do AE ou efeito “coanda”
	Largura Doppler vena contracta (cm)	< 0,3	0,3 - 0,69	≥ 0,70
	Volume regurgitante (ml/batimento)	< 30	30 - 59	≥60
	Fração regurgitante (%)	< 30	30 - 49	≥ 50
	Área do orifício regurgitante (cm ²)	< 0,20	0,20 - 0,39	≥ 0,40
Regurgitação aórtica	Largura do jato ao Color Doppler	Jato central, <25% da via saída de VE	Maior que a leve, sem critérios para a grave	Jato central, > 65% da via de saída de VE
	Largura Doppler vena contracta (cm)	< 0,3	0,3 - 0,6	>0,6
	Volume regurgitante (ml/batimentos)	< 30	30 - 59	≥ 60
	Fração regurgitante (%)	< 30	30 – 49	≥ 50
	Área do orifício regurgitante (cm ²)	< 0,10	0,10 - 0,29	≥ 0,30
Estenose mitral	Gradiente médio (mmHg)	<5	5 - 10	>10
	Pressão sistólica artéria pulmonar (mmHg)	< 30	30 - 50	>50
	Área valvar (cm ²)	>1,5	1,0 -1,5	<1,0
Estenose aórtica	Velocidade do jato (m/s)	<3	3,0 - 4,0	>4,0
	Gradiente médio (mmHg)	<25	25 - 40	>40
	Área valva (cm ²)	>1,5	1,0-1,5	<1,0
	Índice área valvar (cm ² / m ²)	>1,5	1,0 -1,5	<1,0 a < 0,6

Fonte: ACC/ AHA (2006), atualizado em 2008¹¹³

Quadro 3.7 Classificação das regurgitações valvares mitral e aórtica ao Doppler ecocardiograma (OMS, 2004)

Grau	Descrição
0	Nenhuma ou fisiológica
0 ⁺	Muito leve (jato > 1 cm, localizado imediatamente abaixo da valva através de maior parte da sístole (mitral) ou diástole (aórtica) e exame clínico sem sopros.
1 ⁺	Leve
2 ⁺	Moderado
3 ⁺	Moderado a grave: o jato atinge grande área do átrio esquerdo (mitral) ou do ventrículo esquerdo (aórtica).
4 ⁺	Grave: o jato ocupa a maior parte do átrio esquerdo, que está muito aumentado, e há fluxo reverso em veias pulmonares (mitral) e importante aumento do ventrículo esquerdo (aórtica).

3.6.5 Uso da ecocardiografia Doppler para diagnóstico de febre reumática e cardiopatia reumática crônica, em rastreamento de indivíduos assintomáticos de áreas com alta prevalência da doença

Vários autores defendem a inserção deste método, especialmente em localidades de alta prevalência da FR, para diagnóstico em fase crônica ou em casos suspeitos, nos quais a fase aguda não foi identificada, restando suas seqüelas valvares^{114,115,116,117,118}. Admite-se que para cada paciente com cardiopatia reumática crônica em que houve identificação do surto inicial, há outro sem registro de manifestações da fase aguda¹¹⁴. A utilização exclusiva deste método para o diagnóstico de FRA nos pacientes sem expressão clínica de acometimento cardíaco continua controversa, uma vez que o uso abusivo de critérios ecocardiográficos e a realização deste por examinador não experiente poderia levar a diagnósticos excessivos e exposição desnecessária ao regime de profilaxia secundária. Todavia, o uso de aparelho ecocardiógrafo portátil para realização de exames de rastreamento em instituições, especialmente escolas, tem sido preconizado em vários estudos^{114, 115}. Seu uso também é recomendado, por estes autores, em países industrializados devido a relatos de ressurgimento de FR sob a forma predominante de coréia associada a cardite ou valvite subclínica¹¹⁷. Paar *et al* (2010)¹¹⁸ encontraram prevalência de FR maior que a

previamente conhecida (34/1000 em crianças urbanas, 80/1000 em crianças de áreas rurais e 22/1000 em adultos). Este estudo, realizado na Nicarágua, envolveu 150 crianças de 5 a 15 anos e 489 adultos de 20 a 35 anos submetidos a exame clínico e a critérios ecocardiográficos Doppler como recomendados pela OMS¹⁰. Este mesmo grupo é concordante quanto ao uso da ecocardiografia como suporte ao diagnóstico da cardiopatia reumática e organizou critérios Doppler ecocardiográficos para classificação do diagnóstico da CRC em: definitiva, provável e possível (Quadro 3.8).

Doença degenerativa e prolapso de valva mitral são as principais etiologias de valvopatias em adultos de países desenvolvidos. Entretanto, a FR ainda é a principal causa de valvopatia em áreas endêmicas^{1,10}. Os atuais critérios Doppler ecocardiográficos, aprovados pela OMS¹⁰, para diagnóstico de CRC subclínica enfatizam a presença de regurgitação valvar “patológica”, mas não inclui alterações de morfologia valvar, sem a presença de regurgitação.

Estudo conduzido por Marijon *et al* (2007)¹¹⁴, em Mozambique, realizaram rastreamento de valvopatia reumática através de avaliação Doppler ecocardiográfica em 2170 escolares com idade entre 6 e 17 anos, aleatoriamente selecionados, e os classificou em dois grupos: critério baseado em avaliação Doppler como recomendado pela OMS e outro grupo incluindo critérios associados de morfologia e Doppler. Eles concluíram que a prevalência de CRC foi de 7,8/1000 se usados apenas critérios sugeridos pela OMS e de 30,4/1000 quando usados critérios combinados ($p < 0,0001$). Assim, quando usados somente os critérios vigentes recomendados pela OMS, houve risco de perda de três quartos dos casos de CRC subclínica.

Outros estudos que avaliaram a prevalência de CRC, utilizando metodologia semelhante em regiões de grande prevalência de FR e CRC como o Yemem¹¹⁹, Mongólia⁵¹ e Fiji¹²⁰, foram publicados recentemente.

Quadro 3.8 Critérios ecocardiográficos para diagnóstico de cardiopatia reumática crônica em crianças

DIAGNÓSTICO DEFINITIVO
1) Achados clínicos compatíveis com estenose mitral com ou sem lesão de outras valvas, apresentando evidência Doppler ecocardiográfica de estenose mitral: • Gradiente médio diastólico mitral >4 mmHg • Anormalidades morfológicas da valva mitral: “dogleg or elbow deformity or hockey stick” do folheto anterior, restrição da mobilidade dos folhetos, aumento da espessura, calcificação, fusão de comissuras, cordoalhas espessadas e encurtadas. 2) Sopro cardíaco compatível com Insuficiência mitral (IM) ou Insuficiência aórtica (IAO) e evidência Doppler ecocardiográfica de dano valvar reumático definido por qualquer um dos achados de IM e/ou IAO significativas. 2.1) Insuficiência Mitral (IM) Significativa: jato ≥ 2 cm do ponto de coaptação dos folhetos, visibilizado em 2 planos, de alta velocidade (em mosaico), holossistólico, mais: • Folhetos valvares espessados (>4mm) e/ou em “dogleg deformity” do folheto anterior mitral. • Alterações adicionais: jatos regurgitantes dirigidos posteriormente, prolapso, falha de coaptação, mobilidade reduzida, dilatação anular, espessamento do aparelho subvalvar. 2.2) Insuficiência Aórtica (IAo) Significativa: jato regurgitante ≥ 1 cm do ponto de coaptação dos folhetos, de alta velocidade, visibilizado em 2 planos, mais: • Folhetos valvares mitral espessados (>4mm) e/ou “dogleg deformity” do folheto anterior da mitral, sem causa aparente para a insuficiência aórtica (valva bicúspide ou ectasia anuloaórtica). • Estenose aórtica pode estar associada, mas não deve ser aceita como evidência de valvopatia reumática, na ausência de alteração da valva mitral.
DIAGNÓSTICO PROVÁVEL
• Paciente com sopro cardíaco compatível com IM e/ou IAo, de área endêmica de FR/CRC, sem história de FRA, apresentando qualquer um dos seguintes achados Doppler ecocardiográficos: 1) Valva mitral espessada e/ou “dogleg deformity” do folheto anterior sem estenose mitral significativa. 2) IM significativa sem espessamento dos folhetos e/ou “dogleg deformity” do folheto anterior da valva mitral. 3) IAo significativa sem espessamento dos folhetos da valva mitral e/ou “dogleg deformity” do folheto anterior.
DIAGNÓSTICO POSSÍVEL
• Paciente sem sopro cardíaco, de área endêmica de FR/CRC, sem história de FRA, apresentando qualquer um dos seguintes achados Doppler ecocardiográficos: 1) Valva mitral espessada e/ou “dogleg deformity” do folheto anterior 2) IM significativa 3) IAo significativa

Adaptado de Paar *et al*, Am J Cardiol, 2010⁽¹¹⁸⁾

Sabe-se que repetidos surtos de FRA causam processo inflamatório em endocárdio valvar com acometimento dos folhetos valvares e aparelho subvalvar. A evolução deste processo é a retração destas estruturas e conseqüente regurgitação anormal. Assim, o esperado é que inicialmente haja mudança morfológica e, só depois, alterações funcionais. Estes autores defendem que as alterações morfológicas podem ser diagnosticadas com a

mesma segurança que as alterações ao Doppler, desde que usados critérios estabelecidos e examinador experiente^{114, 115, 116, 117}.

Obstáculos ao uso deste programa em países com alta prevalência de FR, que são também os mais pobres, são o preço destes equipamentos e a necessidade de examinadores treinados. Entretanto, o resultado a médio e a longo prazo, em termos de gastos com saúde pública, poderia ser compensador. A profilaxia secundária seria instituída precocemente em muitas crianças e, conseqüentemente, suas lesões valvares poderiam não evoluir para valvopatias graves na vida adulta, reduzindo gastos com procedimentos cirúrgicos, além de melhorar as condições de vida e aptidão ao trabalho. Estudos prospectivos são necessários para avaliar custo, riscos e benefícios desta estratégia.

No serviço onde foi conduzido o estudo desta dissertação, em pacientes clinicamente estáveis, a ecocardiografia Doppler é realizada durante a fase aguda da doença, independentemente da presença de alteração no exame cardiovascular, repetindo-o após cerca de dois anos, considerando que nesta época a lesão valvar crônica já estaria bem estabelecida, e; posteriormente, à época de suspensão da profilaxia secundária. A periodicidade na realização do exame ecocardiográfico varia com o aparecimento de sintomas, mudança da ausculta, novo surto da doença e em casos de pacientes com valvopatias graves para, acompanhamento da função ventricular, estadiamento e avaliação da indicação cirúrgica. No serviço são utilizadas as recomendações da ACC/AHA (2009) sobre o manejo de pacientes com doença valvar¹¹³.

O quadro 3.9 apresenta, de forma sumária, a contribuição do Doppler ecocardiograma no diagnóstico e no acompanhamento de indivíduos com FRA e CRC e as vantagens e desvantagens deste exame nestas situações.

Quadro 3.9 Avaliação ecocardiográfica Doppler em indivíduos com febre reumática e cardiopatia reumática crônica

SITUAÇÃO	VANTAGENS / DESVANTAGENS DA AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA DOPLER
Na cardite reumática clínica: - informa tamanho das câmaras cardíacas, função ventricular, presença de derrame pericárdico, avalia aspectos dos folhetos valvares (espessamentos, nódulos, mobilidade, prolapsos, movimentação, falhas de coaptação, rupturas de cordoalhas); avalia e quantifica a função valvar.	Exame útil, mas não indispensável. Define acometimento valvar suspeitado ao exame clínico e ajuda no diagnóstico diferencial com outras doenças. Aguardar a realização do exame pode retardar a instalação de medidas adequadas.
Na cardite subclínica: - avalia alterações morfológicas e funcionais das valvas em indivíduos com diagnóstico de febre reumática mas sem evidências clínicas de envolvimento cardíaco.	Indicação questionável. Não há consenso sobre a importância deste diagnóstico. Há risco de hiperdiagnosticar envolvimento cardíaco devido grande prevalência de regurgitações fisiológicas na infância. Requer profissional experiente.
Na cardite indolente: - estabelece o tipo de acometimento valvar e auxilia no diagnóstico diferencial com outras doenças.	Útil. Pode auxiliar no diagnóstico inclusive diferencial. Requer profissional experiente.
Na cardiopatia reumática crônica: - quantifica regurgitações valvares, avalia presença de lesões estenóticas ou hipertensão pulmonar, avalia função ventricular e tamanho das câmaras cardíacas. Auxilia na avaliação para indicação de intervenção cirúrgica.	De grande utilidade. Auxilia no tratamento clínico, na decisão cirúrgica e na duração da profilaxia secundária.
No diagnóstico de recorrência de cardite em indivíduos com CRC prévia : - avalia existência de novas lesões valvares ou piora de lesões prévias, tamanho das câmaras, função ventricular e presença de derrame pericárdico.	Útil. Necessita de profissional experiente.
Como “screening” diagnóstico em indivíduos assintomáticos de regiões de alta prevalência	Uso controverso, embora defendido por diversos autores. Possibilidade de superestimar prevalência e submeter indivíduos a profilaxia por longo tempo.

O estudo ecocardiográfico Doppler tem tido grande relevância como ferramenta na definição de lesão valvar com características de envolvimento reumático, ajudando no diagnóstico de valvopatia subclínica ou clínica nos pacientes sem história de FRA. Ao mesmo tempo, há

necessidade de se estabelecer escores de avaliação das anormalidades valvares tanto morfológicas quanto funcionais e estudos multicêntricos de acompanhamento evolutivo destes casos.

3.6.6 Uso da ecocardiografia Doppler na definição da duração da profilaxia secundária

O uso deste exame, com a finalidade de avaliar o comprometimento das valvas na fase crônica para estabelecer o tempo de duração da profilaxia secundária, não está bem esclarecido na literatura. Algumas recomendações foram citadas em protocolos regionais e serão discutidas no item referente à profilaxia secundária. Pouco se sabe a respeito do uso do ecocardiograma em indivíduos nos quais houve resolução clínica, com normalização da ausculta cardíaca.

3.7 PROFILAXIA DA FEBRE REUMÁTICA

3.7.1 Profilaxia primária

Define-se como profilaxia primária o uso de medidas capazes de prevenir o primeiro episódio de FR, incluindo a instituição de antibioticoterapia adequada ao tratamento da faringoamigdalite causada pelo E β HGA e redução do contato com este agente, através de melhoria de condições de vida. A instituição de antibióticoterapia é eficaz até o nono dia do início dos sintomas de faringoamigdalite. Entretanto, em países com alta prevalência de FR, recomenda-se que seja instituído o tratamento prontamente, a fim de evitar desenvolvimento de novos casos da doença já que a taxa de transmissão do E β HGA de pacientes não tratados é de aproximadamente 35% para os contatos próximos e, 24 horas após o início do tratamento com penicilina, o indivíduo torna-se minimamente contagiante¹²¹. Até o momento, não foi isolado *Streptococcus pyogenes* resistente à penicilina. O

quadro 3.10 resume os esquemas de antibióticos indicados no tratamento da faringoamigdalite¹⁰.

Quadro 3.10 Recomendações para profilaxia primária da febre reumática

Medicamento/ Opção	Dose		Via	Duração
Penicilina G Benzatina	600.000 UI Se < 20 Kg	1.200.000 UI Se ≥ 20 Kg	Intramuscular	Dose única
Penicilina V	25-50.000 U/Kg/dia em 2 ou 3 tomadas		Oral	10 dias
Amoxicilina	30-50 mg/Kg/dia em 2 ou 3 tomadas - Adulto: 500 mg/dose		Oral	10 dias
Ampicilina	100 mg/Kg/dia em 3 tomadas		Oral	10 dias
Em casos de alergia à penicilina:				
Estearato de eritromicina	40 mg/kg/dia em 2 ou 3 tomadas - Dose máxima: 1 g/dia		Oral	10 dias
Clindamicina	15-25 mg/Kg/dia de 8/8h Dose máxima:1.800 mg/dia		Oral	10 dias
Azitromicina	20 mg/Kg/dia , 1x/dia Dose máxima – 500 mg/dia		Oral	3 dias

3.7.2 Profilaxia secundária

Define-se profilaxia secundária como a contínua administração de antibióticos em pacientes que já apresentaram um surto de FRA e naqueles com CRC documentada, com o propósito de se evitar colonização ou nova infecção do trato respiratório superior pelo E β HGA¹⁰ e desenvolvimento de recorrência da doença e, desta forma, reduzir a gravidade da CRC residual. A penicilina G benzatina por via intramuscular permanece a droga de escolha. Ela é de baixo custo, tem eficácia comprovada, pouca incidência de efeitos colaterais, baixo espectro antimicrobiano e inexistência de cepas do E β GA resistentes à mesma. Estudos indicam que o nível sérico de penicilina permanece abaixo da concentração inibitória mínima para erradicação do E β HGA após três a quatro semanas^{122,123,124}. O quadro 3.11 resume os esquemas de antibióticos utilizados para profilaxia secundária da

FR. A prescrição da profilaxia secundária com drogas por via oral só é recomendada, excepcionalmente, em pacientes com dificuldades de adesão ou de aceitação ao uso parenteral, ou em casos de alergia à penicilina.

Quadro 3.11 Recomendações para profilaxia secundária da febre reumática

Medicamento/Opção	Dose	Via	Intervalo
Penicilina G Benzatina	Peso < 20 Kg 600.000 UI	Intramuscular	21/21 dias
	Peso ≥ 20 Kg 1.200.000 UI		
Penicilina V	250 mg	Oral	12/12h
Em casos de alergia à penicilina:			
Sulfadiazina	Peso < 30 Kg – 500 mg	Oral	1 x ao dia
	Peso ≥ 30 Kg – 1 grama		
Em caso de alergia à penicilina e à sulfa:			
Eritromicina	250 mg	VO	12/12h

Fonte: Diretrizes Brasileiras para Tratamento da Febre Reumática (2009)⁴¹

Quanto à duração da profilaxia secundária não há recomendações estritas, pois depende da análise de diversos fatores pregressos e da história atual do paciente. Assim, um indivíduo com diagnóstico de FR, mas sem evidência de acometimento valvar ou valvopatia crônica residual terá duração diferente daquele com ataques recorrentes da doença ou com CRC. As recomendações da OMS¹⁰ indicam que a duração deva ser avaliada para cada paciente, seguindo orientações gerais e análise de fatores que possam aumentar o risco de recorrência da FR: idade do paciente, presença de CRC, tempo de profilaxia secundária, tempo da última recidiva, número de recidivas prévias, grau de aglomeração familiar, história familiar de FR ou CRC, condições socioeconômicas ou educacionais do indivíduo, prevalência de infecção estreptocócica da área, profissão que exponha o paciente ao contato com EβHGA. As diretrizes brasileiras fazem recomendações semelhantes⁴¹. Os “*guidelines*” da Austrália³⁸, da Nova Zelândia³⁹ e da Índia⁴⁰ apresentam algumas variações quanto a recomendação do tempo de profilaxia secundária (Quadro 3.12).

Quadro 3.12 Duração da profilaxia secundária da febre reumática de acordo com as recomendações atuais

Referência	Categorias e recomendações do tempo de duração
OMS¹⁰, 2004	A - Febre reumática sem cardite prévia ⇒ Mínimo de 5 anos após último surto ou 18 anos de idade, o que for mais longo. B - Febre reumática com cardite (regurgitação mitral leve ou cardite curada) ⇒ Mínimo de 10 anos após o último surto ou até 25 anos, o que for mais longo. C - Valvopatia mais grave ou após cirurgia valvar ⇒ Por toda a vida
Austrália³⁸, 2007	A – Todas as pessoas com febre reumática ou cardiopatia reumática. ⇒ Mínimo de 10 anos após último surto ou 21 anos, o que for mais longo. B - Avaliar situação após decorrido período inicial (avaliação clínica e Doppler): • Se Valvopatia ausente ou leve. ⇒ Descontinuar com o tempo • Se valvopatia moderada (qualquer lesão valvar moderada e ausência de sintomas e função ventricular normal ou prótese valvar mecânica). ⇒ Continuar até idade de 35 anos • Se valvopatia grave (qualquer lesão valvar moderada a grave com sintomas ou prótese valvar biológica ou plastia valvar). ⇒ Continuar até 40 anos ou mais.
Nova Zelândia³⁹, 2008	A - Febre reumática sem cardite ou com cardite leve ⇒ Mínimo de 10 anos após episódio mais recente ou até 21 anos, o que for mais longo. B - Febre reumática com cardite moderada ⇒ Mínimo de 10 anos após episódio mais recente ou até 30 anos, o que for mais longo. C - Febre reumática com cardite grave ⇒ Mínimo de 10 anos após episódio mais recente ou até 30 anos, o que for mais longo.
Índia⁴⁰, 2008	A - Febre reumática sem cardite ⇒ Mínimo de 5 anos após o último surto ou 18 anos de idade, o que for mais longo. B - Febre reumática com cardite leve ou moderada ou cardite curada ⇒ Mínimo de 10 anos após o último surto ou 25 anos de idade, o que for mais longo. C - Febre reumática com cardite grave ou após cirurgia ⇒ Até pelo menos 40 anos de idade ou por toda vida.
AHA¹²⁵, 2009	A - Febre reumática sem cardite ⇒ Mínimo de 5 anos após o último surto ou 21 anos o que for mais longo B - Febre reumática com cardite mas sem cardiopatia residual (ausência de evidência clínica ou Doppler de valvopatia). ⇒ Mínimo de 5 anos após o último surto ou 21 anos o que for mais longo C - Febre reumática com cardite e cardiopatia residual (valvopatia residual por evidências clínicas e ecoDoppler). ⇒ Mínimo de 10 anos após último surto ou 40 anos de idade ou por toda vida.
Brasil⁴¹ 2009	A - Febre reumática sem cardite prévia ⇒ Mínimo de 5 anos após último surto ou 21 anos de idade, o que for mais longo B - Febre reumática com cardite prévia, insuficiência mitral leve residual ou resolução da lesão valvar ⇒ Mínimo de 10 anos após último surto ou 25 anos de idade, o que for mais longo C - Lesão valvar residual moderada a grave ou após cirurgia valvar. ⇒ Até 40 anos ou por toda vida ou por toda a vida

Para os casos de FRA sem envolvimento cardíaco, as recomendações são de 10 anos, no mínimo, de profilaxia secundária após o último surto da doença, ou idade cronológica de 21 anos nas recomendações da Austrália e

Nova Zelândia. Já nos protocolos da OMS e da Índia o tempo é de cinco anos ou 18 anos de idade. Na Austrália e na Nova Zelândia, o envolvimento cardíaco pode ser considerado pela clínica e pelos achados ecocardiográficos, da mesma maneira como na cardite subclínica

Quando considerado os casos de envolvimento cardíaco na fase aguda (cardite), observa-se que há tendência a considerar maior tempo de profilaxia secundária (pelo menos de 10 anos após o último surto) e a idade do paciente varia de 21 a 25 anos. Ressalta-se que na Austrália e na Nova Zelândia, o envolvimento cardíaco também pode ser considerado aquele classificado como cardite subclínica. A partir daí, observa-se maior divergência nos protocolos, quando há necessidade de determinar aqueles pacientes que necessitarão de prolongamento da duração da profilaxia secundária, além de 21 ou 25 anos.

Há consenso em considerar o envolvimento cardíaco prévio, porém não há uma definição precisa do que considerar como cardiopatia residual e de que forma classificá-la. Observa-se uma tendência de se usar os mesmos critérios utilizados na classificação Doppler das lesões agudas, levando-se em conta principalmente as lesões regurgitativas. Nota-se, porém, que o comportamento das valvopatias, especialmente da mitral, é de regressão das lesões regurgitativas, comumente observadas no jovem e aparecimento das lesões estenóticas, mais tardiamente. A faixa etária na qual se propõe a avaliação da suspensão da profilaxia secundária, entre 18 e 25 anos, ainda é uma faixa de idade na qual a lesão estenótica pode não ter se tornado bem clara. Assim, pode-se observar regressão da regurgitação valvar, mas não se pode garantir que esta valva, com alterações morfológicas, não irá evoluir para estenose. A análise ecocardiográfica da morfológica associada aos critérios Doppler, e não apenas estes, pode sugerir esta evolução e estes pacientes deveriam ser mantidos em profilaxia secundária mais prolongada.

Ainda no século XXI é necessário maior conhecimento do comportamento desta doença e dos fatores agravantes da CRC, para estabelecimento de critérios clínicos e Doppler ecocardiográficos que possam auxiliar na

decisão do tempo de duração da profilaxia secundária. A interrupção da profilaxia é uma decisão difícil e é realizada com base em fatores de risco. Sabe-se que mesmo aquele paciente sem acometimento cardíaco, e que seguiu adequadamente as recomendações, não está completamente protegido de novo surto. Contudo, há um grupo de maior vulnerabilidade. Ainda é necessário agregar maior conhecimento à definição deste grupo quanto à estratificação de riscos. Os avanços tecnológicos atuais dos aparelhos de ultra-som, com aquisição de ótimas imagens pelo bidimensional e fluxos bem definidos pelo ecocardiograma Doppler, possibilitam maior definição da morfologia valvar e do grau das lesões valvares regurgitantes e estenóticas, sendo de grande auxílio na decisão de suspensão da profilaxia.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 PACIENTES

4.1.1 Delineamento do estudo

Trata-se de estudo observacional realizado em duas fases. A primeira fase envolveu análise do grupo global de pacientes, constituído por 462 indivíduos com diagnóstico de FRA de acordo com critérios de Jones (1992, 2002)^{10,33,34} e acompanhados pelos autores desde o surto inicial. A coleta de dados desta fase foi retrospectiva. A segunda fase constou de análise de um subgrupo de pacientes selecionados do global e foi constituído de indivíduos que apresentavam ausculta cardíaca normal, após cinco anos do diagnóstico. Estes foram submetidos a avaliação clínica e ecocardiográfica Doppler em fase prospectiva.

Os fluxogramas ilustrados nas figuras 4.1 e 4.2 representam os passos do estudo.

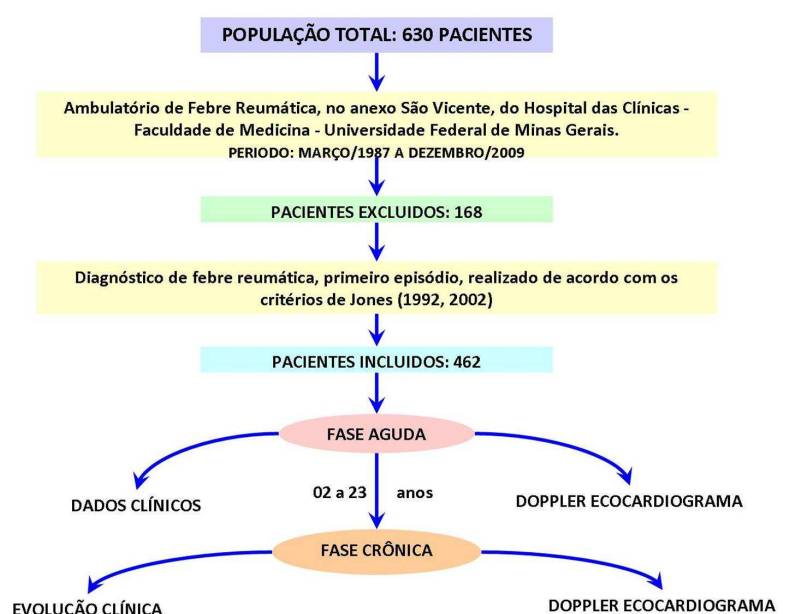


Figura 4.1 Fluxograma de avaliação dos pacientes com febre reumática nas fases aguda e crônica independentemente da presença clínica de envolvimento cardíaco

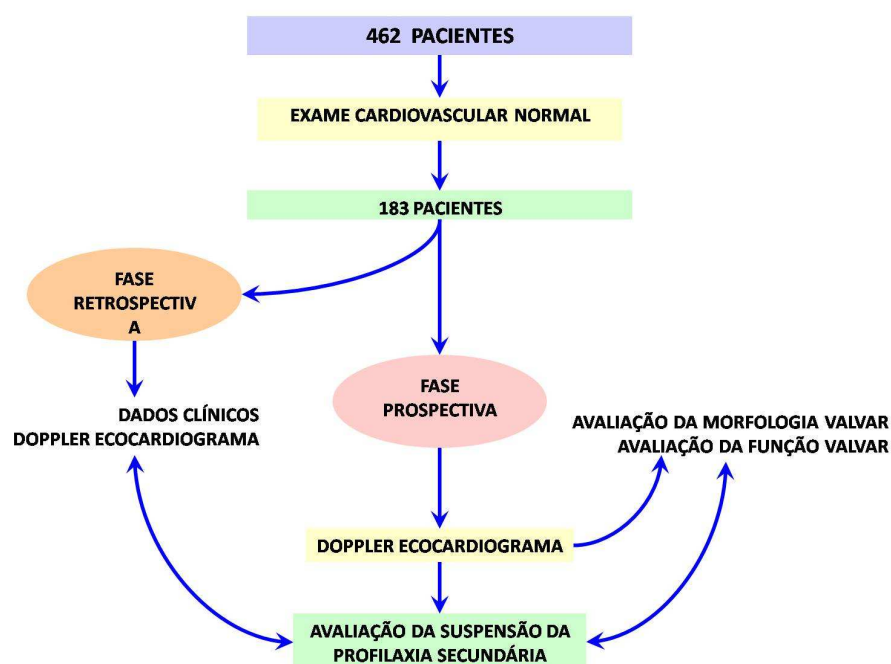


Figura 4.2 Fluxograma de avaliação dos pacientes com febre reumática sem clínica de envolvimento cardíaco (ausculta cardíaca normal), na fase crônica

4.1.2 Local do estudo

O acompanhamento destes indivíduos foi conduzido no Ambulatório de Febre Reumática, no anexo São Vicente, do Hospital das Clínicas/Faculdade de Medicina/ Universidade Federal de Minas Gerais. Todos os Pacientes foram acompanhados por um dos pesquisadores durante todo o período de doença e por dois pesquisadores nos últimos 15 anos.

4.1.3 População do estudo

A população estudada foi constituída de todos os pacientes que consecutivamente preencheram os critérios de inclusão previamente definidos. Todos aqueles com diagnóstico de coreia foram também acompanhados por neurologista, além do cardiologista, e foram submetidos à propedêutica específica para exclusão de outras etiologias. Aqueles com

quadro de poliartrite isolada também foram avaliados por reumatologista, quando havia dúvida quanto à etiologia.

4.1.4 Período do estudo

A coleta dos dados foi realizada no período de Março de 2009 a Janeiro de 2011. Os pacientes incluídos tiveram acompanhamento médico no período de Março de 1987 a Dezembro de 2009. O tempo de seguimento destes pacientes variou de 2 a 23 anos (média $13,6 \pm 4,6$ anos).

4.1.5 Critérios de inclusão

- Pacientes com diagnóstico de febre reumática, realizado de acordo com os critérios de Jones revisados (1992), atendidos no referido ambulatório, e com dados bem documentados em prontuário;
- Idade menor que 18 anos na época do primeiro episódio de FRA;
- Acompanhamento no referido ambulatório desde o diagnóstico e seguimento por pelo menos 24 meses;
- Ter realizado primeiro Doppler ecocardiograma até o final da décima segunda semana da doença, para os casos de artrite e cardite ou até o final do sexto mês para os casos de coreia;
- Ter exame ecocardiográfico realizado no serviço, após 24 meses de doença.

4.1.6 Critérios de exclusão

- Presença de cardiopatia congênita ou outra condição clínica que pudesse cursar com disfunção valvar;
- Se em algum momento do acompanhamento houvesse dúvida quanto ao diagnóstico de FRA ou suspeita de artrites reativas;
- Recusa do paciente ou do responsável em participar do estudo ou em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido;

- Se não completaram propedêutica com realização de ecocardiograma Doppler.

4.2 MÉTODOS

4.2.1 Coleta de dados

A coleta dos dados clínicos foi realizada através de preenchimento de questionário de pesquisa previamente elaborado e testado. Os dados foram obtidos por consulta de prontuários médicos no SAME e por entrevista com doentes e familiares. Apenas um pesquisador realizou a coleta e, após término do banco de dados, randomizou-se cerca de 1/3 dos questionários e feita nova checagem dos dados coletados, com o objetivo de reduzir o viés de preenchimento. O seguimento longitudinal se deu através de avaliação ao diagnóstico, durante as fases aguda e crônica da doença através de consultas e exames agendados. Todos os pacientes foram avaliados quanto ao acometimento cardíaco na fase aguda e na fase crônica da doença através de exame clínico, radiológico, eletrocardiográfico e estudo ecocardiográfico Doppler. Em todos esses pacientes, o grau de acometimento cardíaco foi avaliado clinicamente pelo mesmo examinador, tanto na fase aguda quanto na crônica. Além do tipo e grau de acometimento cardíaco, todos os pacientes foram avaliados de acordo com as seguintes variáveis: gênero, idade do primeiro episódio da doença, presença de manifestações extra-cardíacas (artrite, coreia, nódulos subcutâneos, eritema marginado), presença de critérios menores de Jones (febre, artralgia, alterações laboratoriais de fase aguda, medida do intervalo PR), quanto à confirmação da estreptococcia prévia, necessidade de internações, uso de corticóides, intervenções percutâneas ou cirúrgicas, profilaxia secundária, presença e tipo de recorrências. As dúvidas quanto à evolução clínica na fase aguda foram revisadas com familiares.

4.2.2 Definição de termos

4.2.2.1 Fases aguda e crônica

A fase aguda foi definida como o intervalo entre o início do aparecimento dos sintomas e sinais clínicos até a 12^a-16^a semana, ou antes nos casos com normalização dos exames de fase aguda e que mostram melhora ou desaparecimento das manifestações clínicas. A fase crônica foi definida como o período de tempo de doença igual ou maior que dois anos após o surto agudo.

4.2.2.2 Cardite e Valvite

Os termos cardite e valvite denominam achados de envolvimento cardíaco na fase aguda, segundo as avaliações clínica e ecocardiográfica Doppler, respectivamente.

Cardite foi definida segundo os achados clínicos da fase aguda, cujas manifestações consideradas foram: taquicardia desproporcional ao quadro febril, dor precordial, manifestações clínicas de insuficiência cardíaca, abafamento de primeira bulha, atrito pericárdico, aparecimento ou modificação aguda de um sopro atribuível a uma disfunção valvar. Também foram consideradas como auxiliares as alterações eletrocardiográficas (aumento dos intervalos PR e QTc e alterações da repolarização ventricular) e radiológicas de tórax (cardiomegalia ou aumento de câmaras cardíacas esquerdas e congestão venocapilar pulmonar).

O grau de cardite foi definido de acordo com o protocolo do serviço, seguindo as recomendações descritas por Decourt¹²⁶, e Markowitz & Gordis¹²⁷ que avaliam a intensidade das manifestações clínicas e alterações radiológicas e eletrocardiográficas. O quadro 4.1 demonstra os critérios utilizados na classificação da cardite.

Cardite subclínica foi definida como aquela, na qual, os pacientes, com quadro de FRA, apresentavam exame clínico cardiovascular, radiografia de tórax e eletrocardiograma normais e o exame ecocardiográfico Doppler

mostrava regurgitação mitral e/ou aórtica com características não fisiológicas.

O termo valvite foi usado para identificar os achados de envolvimento cardíaco valvar ao ecocardiograma Doppler.

Quadro 4.1 Classificação do grau de cardite segundo achados clínicos e de exames complementares

GRAU DE CARDITE	ACHADOS CLÍNICOS E DE EXAMES COMPLEMENTARES
Leve	Taquicardia, abafamento de primeira bulha, sopros discretos em área mitral, alterações eletrocardiográficas discretas e área cardíaca normal
Moderada	Sinais de cardite leve acrescidos de sopro mais intenso de regurgitação mitral e aparecimento de sopro de regurgitação aórtica, cardiomegalia leve, arritmias e pericardite.
Grave	Sinais de cardite moderada acrescidos de cardiomegalia evidente e quadro clínico de insuficiência cardíaca

Fonte: Décourt¹²⁶ e Markowitz & Gordis (1972)¹²⁷

Considerou-se valvite subclínica quando o exame ecocardiográfico Doppler identificou regurgitação mitral e/ou regurgitação aórtica com características não fisiológicas, geralmente associadas a espessamento valvar, nesses pacientes. O alargamento do intervalo PR não foi relacionado à presença ou ausência de cardite.

Os critérios utilizados na diferenciação entre regurgitações fisiológicas e não fisiológicas foram os classicamente descritos por diversos autores^{31,74,79,111} e recomendados em revisão da OMS¹⁰.

A figura 4.3 ilustra os achados em uma valva mitral classificada como normal à análise ecocardiográfica Doppler da fase crônica da febre reumática. Observa-se a espessura do folheto anterior da valva mitral mede 2 mm, não há restrição à abertura valvar, o jato regurgitante é fino e mede menos que um cm além do plano valvar e não é holossistólico.

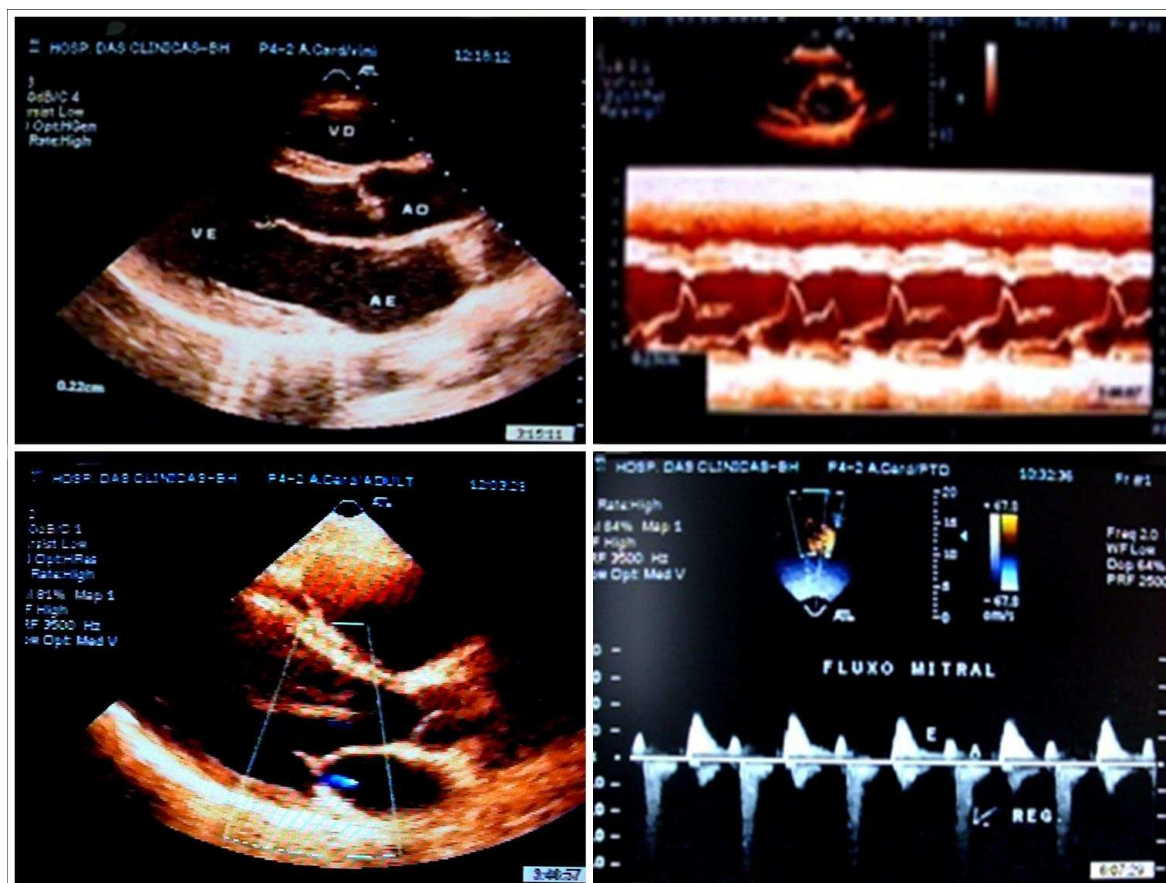


Figura 4.3 Imagens de exame Doppler ecocardiográfico de um paciente do estudo, demonstrando valva mitral normal (regurgitação fisiológica), através de avaliação bidimensional, modo M, color Doppler e ao Doppler contínuo.

Da mesma forma, a figura 4.4 ilustra uma valva mitral classificada como alterada, observando-se folhetos espessados, pouca mobilidade do folheto posterior, jato excêntrico, medindo cerca de 3 mm além do plano valvar e ocupando toda a sístole à análise de fluxo pelo Doppler.

A figura 4.5 apresenta a imagem de uma valva aórtica classificada como alterada, apresentando regurgitação não fisiológica, na qual o jato mede mais que um cm além do plano valvar e ocupa toda diástole.

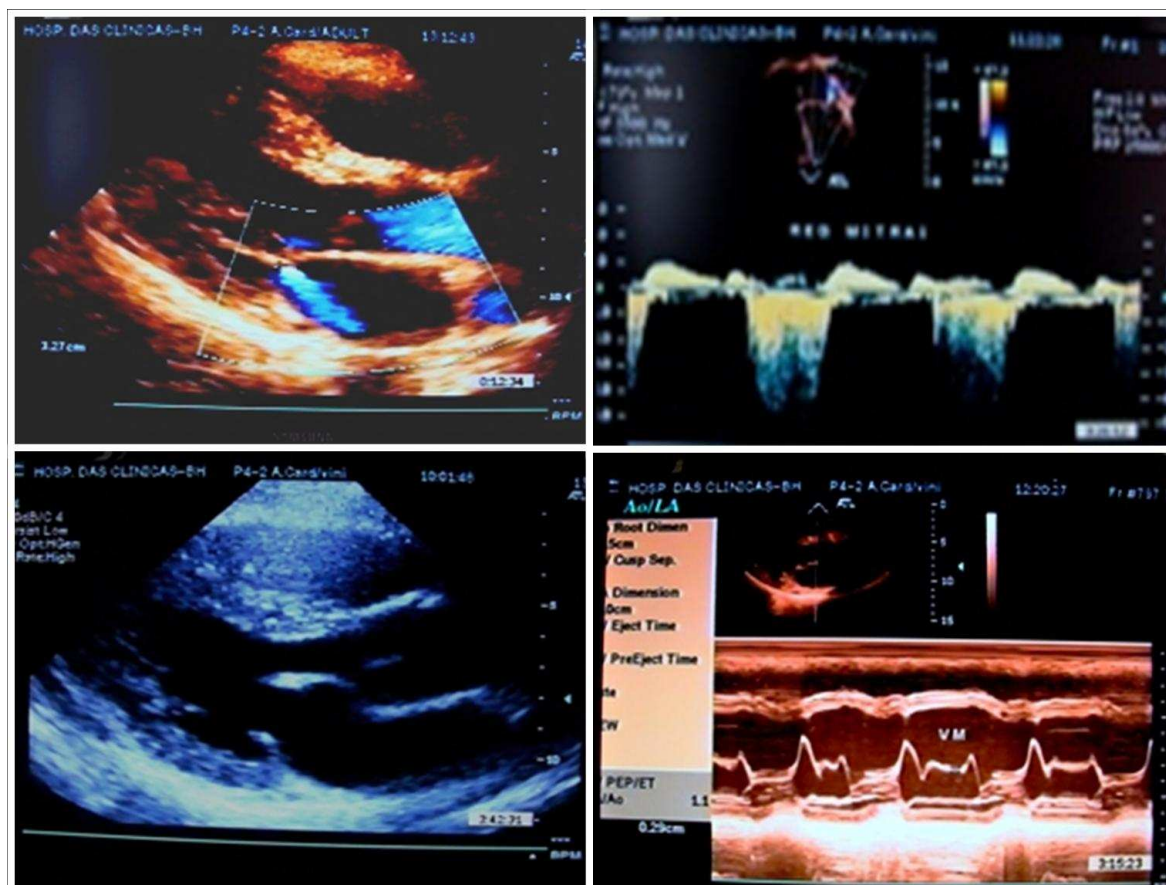


Figura 4.4 Imagens de exame ecocardiográfico Doppler de um paciente do estudo, demonstrando valva mitral alterada (espessamento do folheto anterior, regurgitação leve, não fisiológica), através de avaliação bidimensional, ao modo M, ao color Doppler e ao Doppler contínuo.

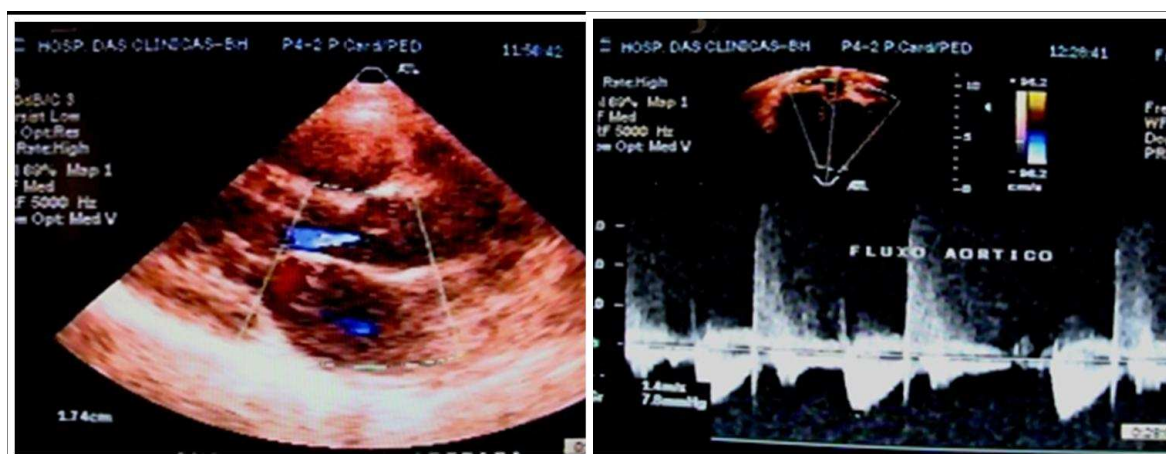


Figura 4.5 Imagens de exame ecocardiográfico Doppler de um paciente do estudo, demonstrando valva aórtica classificada como alterada (regurgitação leve, não fisiológica), através de avaliação ao color Doppler e ao Doppler contínuo.

A figura 4.6 ilustra os aspectos morfológicos utilizados na classificação da valvopatia residual mitral que foi classificada como valva mitral normal, valvopatia residual leve e valvopatia residual significativa.

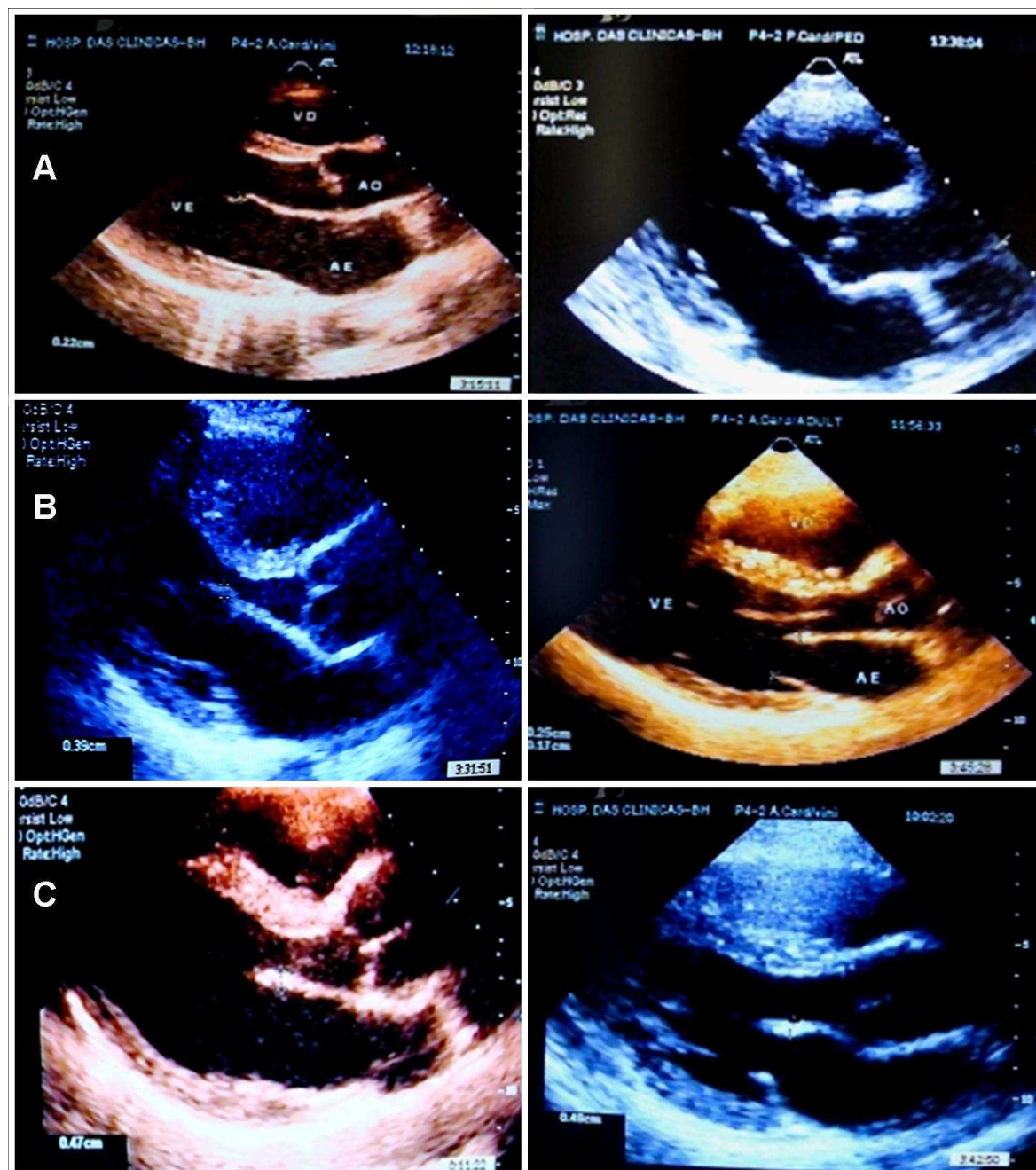


Figura 4.6 Imagens de exame ecocardiográfico Doppler com visualização da morfologia da valva mitral no corte paraesternal. (A) valva mitral com morfologia normal (B) valva mitral com morfologia alterada em grau leve (valvopatia residual leve) (C) valvopatia mitral com alteração morfológica mais significativa

4.2.2.3 Valvopatia

O termo valvopatia foi empregado para a análise Doppler ecocardiográfica da lesão valvar mitral e/ou aórtica dos pacientes em fase crônica da FR. A Classificação Doppler ecocardiográfica das regurgitações e estenoses valvares seguiu os critérios recomendados pela AHA e ACC em 2006¹²⁸ e revistos em recente publicação da AHA, 2008¹¹³ categorizando o grau da(s) lesão(ões) em leve, moderada e grave. Os critérios utilizados estão sumarizados no quadro 3.6.

As lesões valvares classificadas como de grau leve a moderado foram incluídas como acometimento moderado e as classificadas como de grau moderado a grave foram analisadas como grave, seguindo metodologia semelhante utilizada em estudo anterior de Meira *et al*, (2005)⁴³. A determinação de lesões das valvas tricúspide e pulmonar não foi realizada neste estudo. Denominou-se valvopatia crônica significativa o achado ecocardiográfico Doppler de regurgitação valvar mitral e/ou aórtica de graus moderado ou grave ou a presença de estenose mitral. Valvopatia crônica subclínica foi considerada quando houve achado de anormalidades valvares regurgitativas ou estenóticas de valva mitral e/ou aórtica em paciente que não apresentava alterações ao exame clínico, além de eletrocardiograma e radiografia de tórax normais. Estenose aórtica isolada não foi considerada no diagnóstico de FR devido a possibilidade de doença valvar congênita, mas não houve nenhum paciente com essa lesão. O achado de regurgitação aórtica isolada (valva mitral normal tanto do ponto de vista morfológico quanto funcional) foi considerado apenas naqueles pacientes nos quais havia outros critérios clínicos para diagnóstico de FR, devido a baixa prevalência deste nos relatos de literatura e a necessidade de diagnóstico diferencial com outras doenças.

A diferenciação entre as regurgitações valvares leves e as fisiológicas foram as já descritas para o exame da fase aguda (valvite). Os achados de alterações morfológicas da valva mitral foram baseados em descrições de diversos autores^{76,114,115} e sumarizadas no quadro 3.5.

4.2.2.4 Regularidade da profilaxia secundária

A profilaxia secundária, segundo o esquema adotado no serviço, foi considerada regular quando os pacientes mostravam adesão à prescrição, com atraso inferior a uma semana na aplicação da penicilina G benzatina.

4.2.2.5 Recidivas

As recidivas de FRA foram identificadas a partir de sinais e sintomas clínicos incluídos entre as manifestações dos critérios maiores e menores de Jones e a demonstração de infecção estreptocócica recente, tendo decorrido pelo menos seis meses do último surto agudo.

4.2.3 Instrumentos de avaliação

Neste estudo utilizou-se a ecocardiografia Doppler como instrumento de avaliação dos indivíduos aliado aos dados clínicos e epidemiológicos. Os exames foram realizados no aparelho da marca comercial *Siemens-Acuson* CV 50 e o *Hewlett Packard* 1500 (*Andover, Massachusetts, USA*), por meio do uso dos transdutores com 5,5 e 2,5 MHz. As normas de indicação deste exame no Serviço foram elaboradas e estão sumarizadas no quadro 4.2.

Quadro 4.2 Normas usadas no Ambulatório de Febre Reumática da UFMG para indicação de realização de ecocardiografia Doppler, nos pacientes com suspeita ou com diagnóstico firmado de febre reumática

1.	Pacientes com FRA nos quais o exame clínico apresenta sinais de cardite.
2.	Indivíduos com FRA manifestando-se com artrite isolada, coreia pura, ou associação das duas, sem achados semiológicos de acometimento cardíaco.
3.	Pacientes com CRC, necessitando de avaliação e quantificação da gravidade das lesões e dos critérios para indicação de intervenção cirúrgica.
4.	Indivíduos com diagnóstico de FR, na fase de suspensão da profilaxia secundária, com exame cardiológico normal, independentemente da presença de cardite na fase aguda.
5.	Indivíduos com achados semiológicos de regurgitações mitral e/ou aórtica em consultas clínicas, sem etiologia definida e sem relato de fase aguda de FR.
6.	Escolares assintomáticos como rastreamento em instituições de ensino, para detecção de casos subclínicos.

FRA: febre reumática aguda; FR: febre reumática; CRC: cardiopatia reumática crônica

4.2.4 Análise estatística

Os dados coletados foram gravados em banco de dados específico e protegidos os direitos éticos dos pacientes. Foram analisados com utilização do programa estatístico EPI-Info.6 de domínio público. Os resultados descritivos foram obtidos utilizando-se frequências e porcentagens para as características das diversas variáveis categóricas e da obtenção de medidas de tendência central (média e mediana) e medidas de dispersão (desvio-padrão) para as variáveis quantitativas. As variáveis categóricas foram comparadas pelo qui-quadrado (χ^2) ou teste de Fisher. Adotou-se o nível de significância de $p \leq 0,05$. A variável resposta foi definida como a presença de valvopatia significativa na fase crônica e foi testada em análise uni e multivariada. As variáveis explicativas foram elaboradas a partir de dados clínicos e Doppler ecocardiográficos analisados em fase descritiva. O estudo apresenta também outra variável resposta denominada valvopatia crônica subclínica.

4.2.4.1 Análise univariada

As variáveis categóricas foram comparadas com a variável resposta a partir de tabelas de contingência, sendo aplicado o teste qui-quadrado de Pearson para comparação de proporções. Na presença de pelo menos uma frequência esperada menor que cinco foi utilizado o teste exato de Fisher.

4.2.4.2 Análise multivariada

Foi desenvolvido um modelo de regressão logística o qual inicialmente incluiu todas as variáveis com valor $P \leq 0,25$ obtidas na análise univariada, ou seja, aquelas que apresentaram no mínimo tendência à significância estatística. Em seguida, as variáveis foram retiradas em um processo passo a passo até que o modelo final incluísse somente aquelas com significância estatística, considerada com valor de $p \leq 0,05$. A análise multivariada foi realizada com utilização do *software* MULTLR.

4.2.5 Aspectos éticos

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da UFMG, ETIC 682/07, na data de 23 de Junho de 2008 (ANEXOS). Os termos de consentimento livre e esclarecido foram assinados pelo paciente apenas ou por este e seu responsável de acordo com faixa etária e normas atuais (ANEXOS).

4.2.6 Metodologia da revisão da literatura

O levantamento bibliográfico e a leitura crítica dos estudos comentados na revisão de literatura foram realizados desde a fase inicial deste trabalho e continuados ao longo de todo o seu desenvolvimento. A base de consulta da literatura pertinente a este estudo foi a MEDLINE e LILACS. O período de consulta abordou os últimos 20 anos, mas incluiu também consulta de estudos epidemiológicos considerados importantes e publicados nas décadas de 40 e 50. Foram incluídos estudos publicados em língua portuguesa, inglesa e espanhola. Os descritores utilizados foram: febre reumática, cardiopatia reumática, ecocardiograma Doppler, profilaxia, valvopatia reumática.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carapetis JR. Rheumatic heart disease in developing countries. *N Engl Med* 2007;357:439-441
2. Meira, ZMA., Goulart, EMA, Araújo, FDR, Capuruço, CAB, Mota, CCCM. Influência dos surtos de recidiva da febre reumática no desenvolvimento de valvopatia crônica em crianças e adolescentes. *Revista Médica de Minas Gerais (Belo Horizonte)*, v.18, p.236 – 242, 2008.
3. Jamal M, Abbas KA. Clinical profile of acute rheumatic fever in children. *J Trop Pediat* 1989; 35:10-13.
4. Guadalajara JF, Laplaza I, Tono AT et al. História natural de La carditis reumática. Seguimiento por mas de vinte anos. *Arch Inst Cardiol Méx* 1989;59:63-8.
5. Meira ZMA, Goulart EMA, Mota CCC. Comparative study of clinical and Doppler echocardiographic evaluations of the progression of valve diseases in children and adolescents with rheumatic fever. *Arq Bras Cardiol*. 2006 Jan; 86 (1): 32-8.
6. Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin Microbiol Rev*. 2000 Jul; 13 (3): 470-511.
7. Muller RE. Estudo longitudinal de pacientes portadores de cardiopatia reumática no Rio de Janeiro [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde/FIOCRUZ; 2008.
8. Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute rheumatic fever. *Lancet*. 2005; 366: 155-68
9. Cheadle W. Harveian lectures on the various manifestations of the rheumatic state as exemplified in childhood and early life. *Lancet*.1889;133:821– 827.

10. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: report of a WHO expert consultation on rheumatic fever and rheumatic heart disease. World Health Organization. Geneva, 2001 Oct 29 - Nov 1. Geneva: WHO; 2004.
11. Stollerman GH. Rheumatic fever. *Lancet*. 1997;349:935-42
12. Guilherme L, Fae C K, Oshiro S E et al. Cell Response in Rheumatic Fever: Cross reactivity Between Streptococcal M Protein Peptides and Heart Tissue Proteins Current Protein and Peptide Science. 2007, 8, 39-44
13. Gorton D, Govan B, Olive C et al. B- and T-Cell Responses in Group A Streptococcus M-Protein- or Peptide-Induced Experimental Carditis. *Infection and Immunity*. 2009 (77): 2177–2183 .
14. Carapetis JR. The Current Evidence for the Burden of Group A Streptococcal Diseases. Geneva, Switzerland: World Health Organization; March 2, 2004. WHO/FCH/CAH/05.07.
15. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis*. 2005;5:685– 694.
16. Veasy , LG, Tani, LY Hill, HR. Persistence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. *Journal of Pediatrics*. 1994;124: 9-16.
17. Veasy, LG, Wiedmeier SE, Orsmond, GS et al. Ressurgence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. *New England Journal of Medicine*. 1987; 316: 421-7.
18. Veasy LG, Tani LY, Daly JA, Korgenski K, Miner L, Bale J, et al. Temporal association of the appearance of mucoid strains of *Streptococcus pyogenes* with a continuing high incidence of rheumatic fever in Utah. *Pediatrics*. 2004 Mar; 113 (3 Pt. 1): e168-72.

19. Bronze MS, Dale JB. The reemergence of serious group A streptococcal infections and acute rheumatic fever. *Am J Med Sci.* 1996;311:41-54.
20. Wald ER, Dashefsky B, Feidt C, Chiponis D, Byers C. Acute rheumatic fever in western Pennsylvania and the tristate area. *Pediatrics.* 1987;80:371-4.
21. Congeni B, Rizzo C, Congeni J, Sreenivasan VV. Outbreak of acute rheumatic fever in northeast Ohio. *J Pediatr.* 1987;111:176-9.
22. Wallace MR, Garst PD, Papadimos TJ, Oldfield EC III. The return of acute rheumatic fever in young adults. *JAMA.* 1989;262:2557-61.
23. Mason T, Fisher M, Kujala G. Acute rheumatic fever in West Virginia. *Arch Intern Med.* 1991;151:133-6.
24. Olivier C. Rheumatic fever – is it still a problem? *Journal of antimicrobial Chemotherapy.* 2000; 45, Topic T1, 13-21.
25. Seckeler MD, Hoke TR. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Clinical Epidemiology.* 2011;3 67-84.
26. Stollerman GH. Rheumatic fever in the 21st century. *Clin Infect Dis.* 2001;33:806
27. Wilson N. Rheumatic Heart Disease in Indigenous Populations—New Zealand Experience. *Heart, Lung and Circulation* 2010;19:282–288.
28. Meira ZMA, Castilho SR, Barros MVL, Vitarelli AM, Capanema FD, Moreira NS, et al. Prevalência da febre reumática em crianças de uma escola pública de Belo Horizonte. *Arq Bras Cardiol.* 1995 ; 65:331-4.
29. Terreri MT, Len C, Hilário MOE, Goldenberg J, Ferraz MB. Utilização de recursos e custos de pacientes com febre reumática. *Rev Bras Reumatol* 2002;42(4): 211-17.

30. Murray CJL. Quantifying the burden of disease: the technical basis for disabilityadjusted life years. *Bulletin of the World Health Organization* 1994; 72:429-45.
31. Veasy LG. Rheumatic fever: T. Duckett Jones and the rest of the story. *Cardiol Young*. 1995; 5: 293-301..
32. Jones TD. The diagnosis of rheumatic fever. *JAMA*. 1944; 126: 481-4.
33. Dajani AS. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever: Jones Criteria, 1992 update. Special writing group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease on the Council of Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association. *JAMA*. 1992; 268: 2069-73.
34. Dajani AS, Ayoub E, Bierman FZ. Guidelines for diagnosis of rheumatic fever: Jones Criteria, 1992 updated. *Circulation*. 1993; 87: 302-7.
35. Nair DV, Kabir HÁ, Thankam S. Epidemiological survey of rheumatic heart disease in school children at Alleppey. *Indian Heart J* 1980;32:65-71.
36. Roy SB. The diagnosis of rheumatic fever. *J Indian Med Assoc* 1960;35:344-46
37. Mathur KS, Wahal PK, Hazra DK, Singh MM, Sundaram KR. Diagnosis of recurrence of rheumatic fever in rheumatic heart disease. A revaluation of Duckett Jones criteria. *Indian J Med Res* 1976; 64:1634-1638.
38. Carapetis JR, Brown A, Wilson NJ, Edwards KN. Rheumatic Fever Guidelines Writing Group. An Australian guideline for rheumatic fever and rheumatic heart disease: An abridged outline. *Med J Aust*. 2007;186:581–6.

39. Atatoa-Carr P, Lennon D, Wilson N. New Zealand Rheumatic Fever Guidelines Writing Group. Rheumatic fever diagnosis, management, and secondary prevention: A New Zealand guideline. *N Z Med J*. 2008;121:59–69.
40. Saxena A, Kumar RK, Gera RP, Radhakrishnan S, Mishra S, Ahmed Z. Consensus guidelines on pediatric acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Indian Pediatr*. 2008 Jul; 45 (7): 565-7.
41. Barbosa PJB, Müller RE, Latado AL, Achutti AC, Ramos AIO, Weksler C, Mota CCC, Santos CCLS, Sá DTM, Silva DLMS, Câmara EJN, Borges FMS, Gonçalves HAT, Costa GB, Bertoletti JC, Afiune JY, Guilherme L, Saraiva LCR, Barbosa MM, Kuschnir MCC, Hilário MOE, Kiss MHB, Menezes MS, Souza PG, Torres RPA, Ramos RF, Oliveira SKF. Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico, Tratamento e Prevenção da Febre Reumática da Sociedade Brasileira de Cardiologia, da Sociedade Brasileira de Pediatria e da Sociedade Brasileira de Reumatologia. *Arq Bras Cardiol*. 2009; 93 (3 supl.4):1-18.
42. Silva CHM, and the Pediatric Rheumatology Committee, São Paulo Society of Pediatrics. Rheumatic fever: a multicenter study in the state of São Paulo. *Ver Hosp Clin Fac Med S Paulo*. 1999; 54: 85-90.
43. Mota CCC, Meira Z M A. Rheumatic fever. *Cardiology in the Young*. 1999; 9:239-248
44. Karaaslan S, Oran B, Regslg G, Erkul G. Acute Rheumatic Fever in Konya, Turkey. *Pediatrics International* 2000; 42: 71–75.
45. Ravisha MS, Milind S, Kamat JR. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: clinical profile of 550 cases in India. *Archives of Medical Research* 2003;34:382-387.
46. Chagani HS, Aziz K. Clinical profile of acute rheumatic fever in Pakistan. *Cardiol Young* 2003; 13: 28–35.

47. Borges F, Barbosa MLA, Borges RB, Pinheiro OC, Cardoso C, Bastos C, Aras R. Características Clínicas Demográficas em 99 Episódios de Febre Reumática no Acre, Amazônia Brasileira. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 84 (2): 111-114.
48. Pereira BA, da Silva NA, Andrade LE, Lima FS, Gurian FC, de Almeida Netto JC. Jones criteria and underdiagnosis of rheumatic fever. *Indian J Pediatr* 2007 Feb; 74(2): 117-21.
49. Chen L, Xie X, Gu J et al. Changes of manifestations of 122 patients with rheumatic fever in South China during last decade *Rheumatol Int* 2009; 30:239–243
50. Rayamajhi A, Sharma D, Shakya U. First-episode versus recurrent acute rheumatic fever: Is it different? *Pediatrics International* (2009) 51, 269–275
51. Bolormaa T, Tsogtochir C. Diagnosis of rheumatic carditis in Mongolian children. *Crit Ultrasound J* (2011) 3:63–66
52. Williams, RV, Minich, LL, Shaddy, RE, Veasy LG, Tani, LY. Evidence for lack of myocardial injury in children with acute rheumatic carditis. *Cardiol Young* 2002; 12: 519-523.
53. Vasan RS, Shrivastava S, Vijayakumar M, Narang R, Lister BC, Narula J. Echocardiographic evaluation of patients with acute rheumatic fever and rheumatic carditis. *Circulation* 1996; 94:73-82.
54. Gentles TL, Coln SD, Wilson HJ, Bioss R, Neutze JM. Left ventricular mechanics during and after acute rheumatic fever: contractile dysfunction is closely related to valve regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:201-207.
55. Araújo FDR, Brandão KN, Araújo FA, Severiano GMV, Meira ZMA. Cardiac tamponade as a rare form of presentation of rheumatic carditis. *Am Heart Hosp J.* 2010;8(1):55-7.

56. Tan ATH, Mah PK, Chia BL. Case report: Cardiac tamponade in acute rheumatic carditis. *Ann Rheum Dis*, 1983;42:699-701.
57. Unal N, Kosecik M, Saylam GS, et al. Cardiac tamponade in acute rheumatic fever. *Intern J Cardiol*, 2005;103:217-18.
58. Ramachandran SV, Savitri S, Vijayakumar M, Narang R, Bradford CL, Narula J. Echocardiographic evaluation of patients with acute rheumatic fever and rheumatic carditis. *Circulation* 1996; 94:73-82.
59. Taranta A, Markowitz M. *Rheumatic Fever*. Dordrecht: Kluwer Academi Publishers; 1989, p.103.
60. Vasan RS, Selvaraj N. Natural History of Acute rheumatic Fever. In: Narula J, Virmani R, Reddy KS, Tandon R. *Rheumatic Fever*. Washington: American Registry of Pathology, 1999: p. 347-358.
61. Meira ZMA. *Cardiopatia reumática crônica em crianças e adolescentes: aspectos clínicos e ecoDopplercardiográficos, evolução e prognóstico*. Belo Horizonte: UFMG; 2000.
62. Sliwa K, Carrington M, Mayosi BM et al. Incidence and characteristics of newly diagnosed rheumatic heart disease in urban African adults: insights from the Heart of Soweto Study. *European Heart journal*. 2010; 31: 719-727.
63. Ghosh S, Mangat R. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease in childhood. *Indian Pediatr* 1964;1::226-230.
64. Sepaha GC, Jain SR, Jain IM. Rheumatic heart disease in Madhya Pradesh: a reporter of 1016 cases. *Indian Heart J* 1965;17-276-282.
65. Shrestha NK, Padmavati S. Prevalence of rheumatic heart disease in Delhi school children. *Indian J Med Res* 1979;69:821-833
66. Koshi G. Benjamin V, Cherian G. Rheumatic fever and rheumatic heart disease in rural South Indian children. *Bull WHO* 1981;59::599-603.

67. Arora R, Subramanyam G, Khalilullah M, gupta MP. Clinical profile of rheumatic fever and rheumatic heart disease: a study of 2500 cases. *Indian Heart J* 1981;33:264-269.
68. Grover A, Dhawan A, Iyengar SD, anand IS, Wahi PL, Ganguly NK. Epidemiology of rheumatic fever and rheumatic heart disease in a rural community in northern India. *Bull WHO* 1993;71:59-66
69. Faheem M, Hafizullah M, Gui A, Jan H, Khan MA. Pattern of valvular lesions in rheumatic heart disease. *J Postgrad Med Inst* 2007; 21: 99-103.
70. Diógenes MSB, Carvalho AC. Cardite reumática: peculiaridades diagnósticas e terapêuticas. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2005;15(1):72-8.
71. Bland EF, Jones TD. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. A twenty year report of 1000 patients followed since childhood. *Circulation* 1951; 4: 836–843.
72. Vongprateep C, Lauer RM, Diehl AM. Phonocardiography Intraesophageal no diagnóstico da válvula mitral reumática oculto doença. *Pediatrics*. 1966; 38:892-896.
73. Steinfeld L, Ritter S, Rappaport H, Martinez E. silent rheumatic mitral regurgitation unmasked by Doppler studies. *Circulation* 1986; 74 (suppl 11):385.
74. Minich LL, Tani LY, Pagotto LT, Shaddy RE, Veasy LG. Doppler echocardiography distinguishes between physiologic and pathologic “silent” mitral regurgitation in patients with rheumatic fever. *Clin Cardiol* 1997; 20: 924–926.
75. Narula J, Chandrasekhar Y, Rahimtoola S. Diagnosis of Active Rheumatic Carditis : The Echoes of Change. *Circulation*. 1999;100;1576-1581.

76. Ramakrishnan S . Echocardiography in acute rheumatic fever. *Ann Pediatr Card.* 2009; 3: 61-64
77. Beg A, Sadiq M. Subclinical Valvulitis in Children with Acute Rheumatic Fever. *Pediatr Cardiol.* 2008; 29:619–623
78. Bhaya M, Panwar S, Beniwal R et al. High Prevalence of Rheumatic Heart Disease Detectedby Echocardiography in School Children. *Echocardiography.* 2010;27:448-453.
79. Ozkutlu S, Hallioglu O, Ayabakan C. Evaluation of subclinical valvar disease in patients with rheumatic fever. *Cardiol Young* 2003; 13: 495–499.
80. Figueroa FE, Fernández MS, Valdés P et al. Prospective comparison of clinical and echocardiographic diagnosis of rheumatic carditis: long term follow up of patients with subclinical disease. *Heart* 2001;85:407–410.
81. Nigel JW, Neutze JM. Echocardiographic diagnosis of subclinal carditis in acute rheumatic fever. *International Journal of Cardiology.*1995; 50: 1-6.
82. Vasan RS, Shrivastava S, Vijayakumar M et al. Echocardiographic Evaluation of Patients With Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Carditis. *Circulation* 1996;94:73–82.
83. Carapetis JR, Tubridy-Clark M. Subclinical carditis in rheumatic fever: a systematic review. *Int. J Cardiol.* 2007; Jun 25;119(1):54-8.
84. Vardi P, Markiewicz W, Weiss Y, Levi J, Benderly A. Clinical-echocardiographic correlations in acute rheumatic fever. *Pediatrics* 1983; 71:830–834
85. Folger GM, Hajar R, Robida A (1992) Occurrence of valvular heart disease in acute rheumatic fever without clinical evident carditis: colour-flow Doppler identification. *Br Heart J* 1992; 67:434–438

86. Abernethy M, Bass N, Sharpe N et al. Doppler echocardiography and the early diagnosis of carditis in acute rheumatic fever. *Aust NZ J Med* 1994;24(5):530-5.
87. Maheu B, Costes P, Lionet P, et al. Contribution of Doppler echocardiography to the diagnosis of the first attack of acute rheumatic fever. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1995;88(12):1833–9.
88. Hoffman TM, Rhodes LA, Pyles LA et al. Childhood acute rheumatic fever: A comparison of recent resurgence areas to cases in West Virginia. *W V Med J* 1997;93:260-3.
89. Eltohami EA, Hajar HA, Folger Jr GM. Acute rheumatic fever in an Arabian Gulf country-effect of climate, advantageous socioeconomic conditions, and access to medical care. *Angiology* 1997;48(6):481-9.
90. Agarwal PK, Misra M, Sarkari NB, Gupta AK, Agarwal P. Usefulness of echocardiography in detection of subclinical carditis in acute rheumatic polyarthrititis and rheumatic chorea. *J Assoc Phys India* 1998;46(11):937–8.
91. Bavdekar SB, Soloman R, Kamat JR. Rheumatic fever in children. *J Indian Med Assoc* 1999;97(12):489–92.
92. Elevli M, Celebi A, Tombul T, Gokalp AS. Cardiac involvement in Sydenham's chorea: clinical and Doppler echocardiographic findings. *Acta Paediatr* 1999;88:1074– 7.
93. Hilario MO, Andrade JL, Gasparian AB, Carvalho AC, Andrade CT, Len CA. The value of echocardiography in the diagnosis and follow up of rheumatic carditis in children and adolescents: a 2 year prospective study. *J Rheumatol* 2000; 27(4):1082–6.
94. Voss LM, Wilson NJ, Neutze JM, et al. Intravenous immunoglobulin in acute rheumatic fever: a randomized controlled trial. *Circulation* 2001;103(3):401–6.

95. Chehab G. Subclinical carditis during an initial attack of acute rheumatic fever: contribution of colored Doppler echocardiography and therapeutic advantages. *J Med Liban* 2001;49(6):311–5.
96. Ozkutlu S, Ayabakan C, Saraclar M. Can subclinical valvitis detected by echocardiography be accepted as evidence of carditis in the diagnosis of acute rheumatic fever? *Cardiol Young* 2001;11(3):255–60.
97. Karaaslan S, Oran B, Regslg G, Erkul G. Acute Rheumatic Fever in Konya, Turkey. *Pediatrics International* 2000; 42: 71–75.
98. Lanna CDC, Tonelli E, Barros MVL et al.. Subclinical rheumatic valvitis: a long term follow up. *Cardiol Young* 2003;13: 431-8.
99. Panamonta M, Chaikitpinyo A, Kaplan EL, Pantongwiriyaikul A, Tassniyom S, Sutra S. The relationship of carditis to the initial attack of Sydenham's chorea. *Int J Cardiol* 2004;94(2–3):241–8.
100. Ishwarappa B. Vijayalakshmi, Mithravinda J, Arale N. Deva P. The role of echocardiography in diagnosing carditis in the setting of acute rheumatic fever. *Cardiol Young* 2005; 15: 583–588
101. Kobtby A. Rheumatic fever in the new millennium. *Pediatrics*. 2008; 121 (2): 595
102. Ozdemir O, Isik S, Abaci A et al. Silent enemy in acute rheumatic fever: subclinical carditis. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2011; 39 (1): 41-46.
103. Shah PM. Quantitative assessment of mitral regurgitation. *J AM Coll Cardiol* 1989;13:591-93.
104. Lembo NJ, Dell'Italia LJ, Crawford MH, Miller JF, Richards KL, O'Rourke RA. Mitral valve prolapse in patients with prior rheumatic fever. *Circulation* 1988;77:830-36.

105. Kobustucki W, Vandenbossche JL, Friart A, Englert M. Pulsed Doppler regurgitation flow patterns of normal valves. *Am J Cardiol* 1986;58:309-13.
106. Yoshida K, Yoshidkawa J, Shakudo M, Akasaka T, Jyo Y, Takao S, et al. Color Doppler evaluation of valvular regurgitation in normal subjects. *Circulation* 1988;78:840-7.
107. Berger, M, Hecht SR, Van Tosh A, Lingam U. Pulsed and Continuous Wave Doppler Echocardiographic Assessment of Valvular Regurgitation in Normal Subjects. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1540-1545.
108. Choong CY, Abascal VM, Weyman J et al. Prevalence of valvular regurgitation by Doppler echocardiography in patients with structurally normal hearts by two dimensional echocardiography. *Am Heart J* 1989; 117:636-642
109. Brand A, Dolleberg S, Keren A. The prevalence of valvular regurgitation in children with structurally normal hearts: a color Doppler echocardiographic study. *Am Heart J* 1992; 123: 177-180.
110. Thomson JDR, Allen J, Gibbs JL. Left sided valvar regurgitation in normal children and adolescents. *Heart* 2000; 83:185–187
111. Ayabakan C, Ozkutlu S, Kiliç A. The Doppler echocardiographic assessment of valvular regurgitation in normal children. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2003; 45: 102-107.
112. Holen J , Aaslid R , Landmark K , et al. Determination of effective orifice area in mitral stenosis from non-invasive ultra-sound Doppler data and mitral flow rate. *Acta Med Scand* . 1977;201:83–88
113. American College of Cardiology Foundation, American Heart Association. Methodology Manual for ACCF/AHA Guideline Writing Committees: methodologies and policies from the ACCF/AHA task force on practice guidelines. 2009 Mar.

114. Marijon E, Ou P, Celermajer DS, Ferreira B, Mocumbi AO, Jani D, et al. Prevalence of rheumatic heart disease detected by echocardiographic screening. *N Engl J Med*. 2007; 357 (5): 470-6.
115. Marijon E, Ou P, Celermajer DS, Ferreira B, Mocumbi AO, Sidi D, Jouven X. Echocardiographic screening for rheumatic heart disease. *Bull World Health Organ*. 2008;86:84.
116. Vasan R, Shrivastava S, Vijayakumar M, Narang R, Lister B, Narula J. Echocardiographic evaluation of patients with acute rheumatic fever and rheumatic carditis. *Circulation*. 1996; 94: 73-82.
117. Pastore, Serena ; De Cunto, Angela ; Benettoni, Alessandra ; Berton, Emanuela ; Taddio, Andrea; Lepore, Loredana. The resurgence of rheumatic fever in a developed country area: the role of echocardiography. *Source Rheumatology*. 50 (2):396-400, February 2011.
118. Paar JA, Berrios NM, Rose JD et al. Prevalence of Rheumatic Heart Disease in Children and Young Adults in Nicaragua. *Am J Cardiol*. 2010;105:1809 –1814.
119. BA-Saddik IA, Munibari AA, Al Nageeb MS et AL. Prevalence of rheumatic heart disease among school-children in Aden, Yemen. *Ann Trop Paediatr*. 2011; 31(1):37-46.
120. Reeves BM, Kado J, Brook M. High prevalence of rheumatic heart disease in Fiji detected by echocardiography screening. *Journal of Paediatrics and Child Health* 47 (2011) 473–478.
121. Beggs S, Peterson G, Tompson A. Antibiotic use for the prevention and treatment of rheumatic fever and rheumatic heart disease in children. Report for the 2nd Meeting of World Health Organization's subcommittee of the Expert Committee of the Selection and Use of Essential Medicines; 2008 Oct 29-Sept 3; Geneva: WHO; 2008.

122. Stollerman GH, Russoff JH, Hirschfield I. Prophylaxis against group A streptococci in rheumatic fever. The use of single monthly injection of benzathine penicillin G. *New England Journal of Medicine*, 1955, 252:787–792.
123. Meira ZMA, Mota CCC, Tonelli E. Evaluation of secondary prophylactics schemes based on benzathine penicillin G for rheumatic fever in children. *J Pediatr*. 1993; 123: 156-7.
124. Lue HC, Wu MH, Wang JK, Wu FF, Wu YN. Long-term outcome of patients with rheumatic fever receiving benzathine penicillin G prophylaxis every three weeks versus four weeks. *J Pediatr*. 1994; 125 (5 Pt. 1): 812-6
125. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M ET al. Prevention of Rheumatic Fever and Diagnosis and Treatment of Acute Streptococcal Pharyngitis. *Circulation*. 2009; 119:000-000.
126. Décourt LV. Doença Reumática. 2ª ed. São Paulo: Savier, 1972:208p.
127. Markowitz M, Gordis L. Rheumatic Fever, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1972.
128. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, Leon AC, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O’Gara PT, O’Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS . 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA2006 Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease). *Circulation* 2008;118:523–661

6 RESULTADOS

6 RESULTADOS

6.1 VALOR PROGNÓSTICO DOS ACHADOS CLÍNICOS E ECOCARDIOGRÁFICOS DOPPLER EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM VALVOPATIA REUMÁTICA SIGNIFICATIVA

Valor prognóstico dos achados clínicos e ecocardiográficos Doppler em crianças e adolescentes com valvopatia reumática significativa

Araújo, Fátima Derlene R¹, Goulart, Eugênio Marcos A²,
Meira, Zilda Maria A²

- 1- Médica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais-Brasil
- 2- Professores Associados da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais-Brasil

RESUMO

Objetivos: Caracterizar os perfis clínico e ecocardiográfico Doppler de indivíduos com febre reumática nas fases aguda e crônica e definir fatores prognósticos da valvopatia significativa. **Metodologia:** Estudo longitudinal que incluiu 462 pacientes com diagnóstico de febre reumática de acordo com critérios de Jones acompanhados desde o surto inicial até $13,6 \pm 4,6$ anos. Todos foram submetidos à avaliação clínica e ecocardiográfica Doppler quanto ao envolvimento valvar nas fases aguda e crônica. As variáveis categóricas foram comparadas pelo qui-quadrado (χ^2) ou teste de Fisher, sendo adotado o nível de significância de $p < 0,05$ e avaliadas em análise univariada e multivariada por regressão logística. O índice de Kappa foi usado para as análises de concordância. **Resultados:** A idade do surto inicial variou entre três e 17 anos ($9,4 \pm 2,4$ anos), sendo 56,5% do gênero feminino. Cardite ocorreu em 55,8%. Valvite subclínica ocorreu em 35,3% daqueles sem sinais clínicos de cardite e 15,6% do global. Na fase crônica, 49,6% das lesões valvares eram de grau moderado ou grave. Nenhuma valvite grave apresentou normalização ecocardiográfica Doppler, embora 13% dos pacientes tenham evoluído com normalização da ausculta cardíaca. Na análise multivariada, apenas a magnitude da cardite e das valvites mitral e/ou aórtica apresentou associação com valvopatia significativa. A coreia ou a artrite foram fator de proteção para valvopatia significativa: OR 0,41 (IC 95% 0,22 – 0,77) e 0,43 (IC95% 0,23 – 0,82), respectivamente. **Conclusão:** A avaliação do grau de envolvimento valvar ao exame clínico (cardite) e à ecocardiografia Doppler (valvite) no surto inicial são importantes fatores de prognóstico e identifica os pacientes nos quais a profilaxia secundária deve ser mais rigorosa.

Palavras-chave: febre reumática, Doppler ecocardiografia, valvopatia reumática, prognóstico.

INTRODUÇÃO

Ainda no século XXI, a febre reumática aguda (FRA) e a cardiopatia reumática crônica (CRC) são a principal causa de incapacidade cardiovascular em escolares e jovens de países em desenvolvimento e

motivo de grandes gastos em saúde pública^{1,2}. É uma doença auto-imune e sistêmica que decorre de reações imunológicas inadequadas, após uma faringoamigdalite causada por estreptococos β hemolítico do grupo A, em indivíduo geneticamente susceptível. O envolvimento cardíaco no primeiro surto e/ou nos de recidiva é determinante, uma vez que este acarreta dano cumulativo e deixa sequelas valvares³. O surto inicial acomete, preferencialmente, a população jovem, mas suas seqüelas cardíacas persistem ao longo de toda a vida adulta. Até o momento ainda não se dispõe de vacina e a única forma capaz de evitar a recorrência da doença e reduzir a gravidade das lesões cardíacas é a instituição da profilaxia secundária.

O diagnóstico dessa doença, desde sua descrição, continua sendo baseado em dados clínicos, porém com o advento da ecocardiografia Doppler este exame passou a ser importante no diagnóstico do envolvimento cardíaco na fase aguda e no acompanhamento de sua evolução.

O presente estudo visa caracterizar o perfil clínico e ecocardiográfico Doppler de indivíduos com diagnóstico de febre reumática (FR) tanto na fase aguda quanto na crônica da doença e definir fatores prognósticos da valvopatia significativa. A determinação destes fatores pode auxiliar na estratificação de risco já na fase aguda da doença e ser ferramenta útil para reforçar a necessidade de manutenção da profilaxia secundária.

PACIENTES E MÉTODOS

Trata-se de estudo observacional longitudinal conduzido no Ambulatório de Febre Reumática da Universidade Federal de Minas Gerais. Foram analisados dados de 462 pacientes admitidos em primeiro episódio de FRA, no período de Março de 1987 a Dezembro de 2009 e selecionados, consecutivamente, dentre os 630 pacientes atendidos no mesmo período. Todos preencheram os critérios de Jones^{4,5} para diagnóstico de FRA e foram acompanhados por pelo menos um dos pesquisadores em diversas consultas durante todo período de seguimento, que variou entre dois e 23 anos (média $13,6 \pm 4,6$ anos). Todos os pacientes incluídos realizaram o

primeiro ecocardiograma até o final da décima segunda semana da doença para os casos de artrite e cardite ou até o final do sexto mês para os casos de coreia. Além disso, todos também foram submetidos a estudo Doppler ecocardiográfico na fase crônica. Foram excluídos os pacientes que apresentavam cardiopatia congênita ou outras condições clínicas que cursam com disfunção valvar, ou casos suspeitos de artrites reativas.

Os pacientes foram avaliados quanto ao acometimento cardíaco nas fases aguda e crônica da doença através de exames clínico, radiológico de tórax, eletrocardiográfico e ecocardiográfico Doppler. A fase aguda foi considerada como o intervalo entre o aparecimento dos sintomas e sinais clínicos até a décima segunda semana e a fase crônica como o período de doença após dois anos do diagnóstico. A cardite foi diagnosticada segundo os achados clínicos da fase aguda e classificada em leve, moderada e grave de acordo com o protocolo do Serviço, seguindo as recomendações descritas por Decourt⁶ e Markowitz & Gordis⁷. Cardite subclínica foi definida como aquela na qual os pacientes, com quadro de FRA, apresentavam exames clínico cardiovascular, radiológico de tórax e eletrocardiográfico normais e o exame ecocardiográfico Doppler mostrava regurgitação das valvas mitral e/ou aórtica com características não fisiológicas, geralmente associada a espessamento valvar.

A presença de envolvimento cardíaco na fase crônica foi denominada CRC e avaliada a partir de parâmetros clínicos semelhantes aos da fase aguda e também estratificada nas categorias ausente, leve, moderada e grave. Valvopatia foi o termo empregado para o envolvimento valvar mitral e/ou aórtico identificado ao ecocardiograma Doppler, na fase crônica da FR⁸.

Na avaliação ecocardiográfica Doppler do acometimento cardíaco nas fases aguda e crônica, considerou-se as lesões valvares mitral e/ou aórtica que foram classificadas em ausente (morfologia normal com ou sem regurgitações fisiológicas) e de graus leve, moderado ou grave. Os parâmetros para a quantificação do grau de disfunção valvar foram os classicamente descritos^{9,10}. O termo valvopatia significativa foi definido

quando as lesões valvares mitral e/ou aórtica de regurgitação ou de estenose mitral eram de grau moderado ou grave. Os critérios utilizados na diferenciação entre regurgitações fisiológicas e não fisiológicas foram os classicamente descritos por diversos autores^{11,12,13,14,15,16,17,18} e recomendados na última revisão da OMS¹⁹. Os exames foram realizados no aparelho da marca comercial Siemens-Acuson CV 50 e o da marca Hewlett Packard (HP) versão 1500, por meio do uso dos transdutores com 2,5, 3,5 e 5,5 MHz.

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais. Os dados coletados foram gravados em banco de dados específico e protegidos os direitos éticos dos pacientes.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados através do programa estatístico EPI Info versão 6.04 de domínio público. Os resultados descritivos foram obtidos utilizando-se frequências e porcentagens das diversas variáveis categóricas e das medidas de tendência central (média e mediana) e medidas de dispersão (desvio-padrão) para as variáveis quantitativas. As variáveis categóricas foram comparadas pelo qui-quadrado (χ^2) ou teste de Fisher. Adotou-se o nível de significância de $p \leq 0,05$. As análises de concordância foram avaliadas de acordo com o índice de Kappa. As variáveis explicativas foram elaboradas a partir de dados clínicos e Doppler ecocardiográficos analisados em fase descritiva. A variável resposta foi a valvopatia significativa na fase crônica e foi testada em análise uni e multivariada. Foi desenvolvido um modelo de regressão logística o qual, inicialmente, incluiu todas as variáveis com valor $p \leq 0,25$ obtidas na análise univariada. Em seguida, as variáveis foram retiradas em um processo passo a passo até que o modelo final incluísse somente aquelas com significância estatística, considerada com valor de $p \leq 0,05$. A análise multivariada foi realizada com utilização do *software MULTLR*.

RESULTADOS

Dos 462 pacientes incluídos no estudo, 261 (56,5%) eram do gênero feminino. A idade do primeiro surto variou entre três e 17 anos (média de $9,4 \pm 2,4$ anos), com mediana de 10 anos.

Avaliações clínica e ecocardiográfica Doppler no primeiro episódio de febre reumática

De acordo com a apresentação clínica no primeiro surto, definida pelos critérios maiores de Jones, a cardite ocorreu em 258 pacientes (55,8%), a coreia em 232 (50%), a artrite em 195 (42,2%), nódulos subcutâneos em nove (1,9%) e eritema marginado em seis (1,3%). A cardite foi leve em 135 pacientes (52,3%), moderada em 44 (17%) e grave em 79 (30,7%). Os nódulos subcutâneos estiveram presentes apenas nos casos de cardite grave, enquanto que o eritema ocorreu nos pacientes com cardite, independente do grau, e todos tinham artrite.

Na tabela 6.1.1 observa-se que houve boa correlação entre a avaliação clínica e a ecocardiográfica Doppler quanto ao grau de acometimento valvar na FRA (índice Kappa = 0,48). A melhor associação foi observada quando a cardite era de grau moderado ou grave (índice Kappa = 0,84). Dos 204 pacientes com exame clínico, eletrocardiográfico e radiológico de tórax normais, 72 (35,3%) apresentaram alterações valvares não fisiológicas, sendo que desses, 12 (16,7%) eram de valvite moderada. Dos pacientes sem cardite, 122 apresentavam coréia e 62 apresentavam poliartrite como manifestação isolada da FRA e 20 pacientes tinham ambas. Houve associação estatística significativa entre presença de coreia e cardite subclínica ($p < 0,0001$).

A regurgitação mitral (RM) foi detectada em 99,4% dos pacientes com valvite, sendo isolada em 207 pacientes (63%) e associada à regurgitação aórtica (RAo) em 120 (37%). Quanto ao grau, em 134 (41,2%) pacientes era leve, moderada em 107 (32,9%) e grave em 84 (25,8%). A RAo isolada esteve presente em apenas três casos (0,6%) e nestes foi classificada como de grau leve em um e moderado em dois.

Tabela 6.1.1 Concordância entre as avaliações clínica (cardite) e ecocardiográfica Doppler (valvite) no primeiro surto de pacientes com febre reumática aguda (n = 462)

Avaliação clínica (Cardite)	Avaliação ecocardiográfica Doppler (Valvite)			
	Ausente (n =132)	Leve (n =138)	Moderada (n = 116)	Grave (n =76)
Ausente (n=204)	132	60	12	0
Leve (n=135)	0	70	65	0
Moderada (n=44)	0	8	22	14
Grave (n=79)	0	0	17	62

Índice Kappa=48%

Avaliações clínica e ecocardiográfica Doppler na fase crônica

Recidivas

Do total de 462 pacientes, 75 (16%) apresentaram recidiva em algum momento da evolução da doença. Dos que recidivaram, 42 (56%) haviam apresentado cardite no primeiro surto e 33 (44%) coréia e/ou artrite. Quando se considerou a presença de recidiva de forma global, houve a mesma taxa (16,2%) de recidiva nestes dois grupos. Entretanto, quando se considerou a ocorrência de cardite na recidiva, houve associação estatística significativa entre recidiva com cardite e presença de cardite no primeiro surto ($p=0,0002$). Dos 22 pacientes que recidivaram com cardite, 20 (91%) haviam apresentado cardite no surto inicial, enquanto que nos 33 pacientes sem cardite no primeiro surto, apenas dois (6%) tiveram recidiva com cardite.

Procedimentos cirúrgicos realizados

Todas as intervenções valvares, percutânea ou cirúrgica, foram realizadas em indivíduos que apresentaram cardite grave no primeiro surto. Dos 462 pacientes, 22 foram submetidos a 25 (5,4%) procedimentos, sendo plastia de valva mitral em sete, implante de prótese valvar mitral em 11 e de aórtica em quatro. Três pacientes necessitaram de duas intervenções na

valva mitral (plastia percutânea seguida de prótese). Óbito ocorreu em cinco pacientes (1%), sendo dois em pós-operatório de troca valvar aórtica e três por grave insuficiência cardíaca, em surto de recidiva com cardite.

Evolução clínica e ecocardiográfica Doppler

A idade dos pacientes ao final do estudo variou entre 12 e 35 anos (média de $21 \pm 5,1$ anos). Constatou-se que 183 (39%) pacientes apresentavam exame cardiovascular normal nesta fase e 279 (61%) tinham evidência de valvopatia no exame clínico, sendo que 86% destes apresentavam sopro de RM e 34% de Rao

Nesta fase 164 (35,5%) exames ecocardiográficos Doppler foram normais. Dos 298 (64,5%) pacientes com exame ecocardiográfico Doppler alterado, 148 (49,6%) tinham valvopatia significativa. Comparativamente com a fase aguda (Tabela 6.1.2), houve redução no grau das lesões significativas em 10% dos pacientes.

Tabela 6.1.2 Evolução para cardiopatia reumática cônica de acordo com o grau de cardite ou de valvite no surto inicial da febre (n = 462)

Avaliação clínica (cardite) e ecocardiográfica Doppler (valvite) da fase aguda da febre reumática	Avaliação ecocardiográfica Doppler (valvopatia)			
	Ausente (n=164)	Leve (n=150)	Moderada (n=86)	Grave (n=62)
Cardite				
Ausente (n=204)	152	48	4	0
Leve (n=135)	10	80	36	9
Moderada (n=44)	2	12	22	8
Grave (n=79)	0	10	24	45
Valvite				
Ausente (n=132)	127	5	0	0
Leve (n=138)	33	94	11	0
Moderada (n=116)	4	43	62	7
Grave (n=76)	0	8	13	55

A normalização das valvites de grau leve foi observada em 33 casos (24%) e das moderadas em quatro (3,4%). Entretanto, em nenhum paciente com valvite grave houve normalização das lesões valvares à avaliação ecocardiográfica Doppler, embora 11 (13%) desses pacientes tenham evoluído com exame clínico normal. Houve redução do grau das valvites

moderadas em 47 (40%) pacientes e em 21 (27%) naqueles com lesões graves. As lesões permaneceram inalteradas em 68% das leves, 53% das moderadas e 72% das graves. Houve piora em 16 casos (12%) das valvites leves e em sete (6%) das moderadas. Todos os casos com piora na gravidade da lesão valvar foram relacionados à recidiva com cardite, após uso irregular da profilaxia secundária.

Dos 72 pacientes com valvite subclínica, 52 (72%) mantiveram a alteração valvar à avaliação ecocardiográfica Doppler, sendo que quatro (5,5%) permaneceram com lesão de grau moderado e em nenhum houve aumento do grau da lesão valvar. Apenas dois pacientes com valvite subclínica apresentaram sopro durante o acompanhamento, após recidiva com cardite.

A RM também foi a lesão predominante na fase crônica, ocorrendo em 290 (97%) pacientes, sendo isolada em 182 (62,8%), associada à RAo em 108 (36,2%) e associada a estenose mitral (EM) em 16 (5%). Ocorreram lesões de EM em 21 (4,5%) pacientes com idades entre 18 e 32 anos. Em apenas um caso ela foi isolada e nos demais estava associada à RM e/ou à RAo. Dois casos de estenose aórtica também foram associados à RM. RAo isolada foi detectada em sete pacientes (1,5%). Todas as RAo isoladas, detectadas apenas na fase crônica, eram de grau moderado ou grave e estavam associadas a alterações morfológicas da valva mitral.

Análise dos fatores prognósticos da valvopatia significativa

Na análise univariada (Tabela 6.1.3) observa-se que houve significância estatística entre os seguintes dados clínicos do surto inicial e a valvopatia crônica significativa: presença de cardite ($p<0,0001$), grau de cardite ($p<0,0001$), ausência de coréia ($p<0,0001$), recidiva de cardite ($p=0,0009$), grau da regurgitação mitral ($p<0,0001$), grau da RAo ($p<0,0001$) e RM associada a RAo ($p<0,0001$). As outras variáveis analisadas não apresentaram associação com significância estatística: gênero, história familiar positiva para FR, recidiva de coréia, recidiva de artrite, número de

recidivas, tempo de doença ≥ 10 anos, presença de artrite, idade dos pacientes no surto inicial ≤ 10 anos.

Tabela 6.1.3 Fatores clínicos e ecocardiográficos Doppler presentes nos pacientes com febre reumática aguda (n = 462) e associados à valvopatia crônica significativa (regurgitação mitral e/ou aórtica ou estenose mitral de grau moderado ou grave)

Variáveis clínicas e ecocardiográficas Doppler	Valvopatia crônica significativa		Qui-quadrado	Valor-p
	Presente	Ausente		
Gênero				
Masculino	64	137	0,25	0,62
Feminino	90	171		
Idade inicial				
≤ 10 anos	93	209	2,21	0,14
>10 anos	61	99		
Cardite			130,61	$< 0,0001$
Presente	144	114		
Ausente	10	194		
Grau de cardite			201,95	$< 0,0001$
Ausente	10	194		
Leve	45	90		
Moderado	30	14		
Grave	69	10		
Coréia			44,6	$< 0,0001$
Presente	43	189		
Ausente	111	119		
Artrite			2,25	0,14
Presente	57	138		
Ausente	97	170		
Recidiva com cardite	14	6	5,09	0,02
Sem cardite	185	257		
Regurgitação mitral (RM)				
Ausente	3	134	237,67	$< 0,0001$
Leve	16	118		
Moderado	60	47		
Grave	75	9		
Regurgitação aórtica (RAo)				
Ausente	71	256	114,0	$< 0,0001$
Leve	4	24		
Moderado	29	21		
Grave	50	7		
RM e RAo associadas	83	49	70,74	$< 0,0001$
Não associadas	71	259		

Na análise multivariada (Tabela 6.1.4) foram incluídas as variáveis: idade do paciente ≤ 10 anos no primeiro surto, grau de cardite, presença de coréia, presença de artrite, recidiva de cardite, grau de valvite e associação de RM e RAO. As variáveis com significância estatística foram apenas a cardite significativa ($p < 0,0001$) e o grau de valvite ($p < 0,0001$). Observa-se ainda que a presença de coréia ou de artrite no surto inicial, sem cardite, não se associaram com valvopatia significativa: OR 0,41 (IC 95% 0,22 – 0,77) e 0,43 (IC95% 0,23 – 0,82, respectivamente, indicando que estas foram fator de proteção.

Tabela 6.1.4 Modelo final da análise multivariada quanto à associação de variáveis clínicas e ecocardiográficas Doppler e valvopatia crônica significativa

Variáveis explicativas	OR	IC 95% do OR	Valor-p
Grau de cardite do surto inicial	4,75	2,46 a 9,17	< 0,0001
Presença de artrite	0,41	0,22 a 0,77	0,0058
Presença de coréia	0,43	0,23 a 0,82	0,0101
Grau de valvite do surto inicial	15,99	8,45 a 30,27	< 0,0001

DISCUSSÃO

Dados demográficos da população estudada são concordantes com os da literatura, demonstrando maior frequência de FR na faixa etária de cinco a 15 anos (95,7%) com predomínio do gênero feminino (56,5%), provavelmente pela grande prevalência de coréia^{20,21,22}. A manifestação mais freqüente foi a cardite (55,8%). Entretanto, a manifestação isolada mais comum foi a coreia (26%) e a associação menos frequente foi a de coreia com artrite (4,3%), semelhantemente ao estudo de Meira et al²³. Os nódulos subcutâneos e o eritema foram incomuns, como já relatado na literatura^{19,24}. Seckeler & Hoke²⁴ constataram prevalência de cardite, coréia e artrite nas Américas em 64,4%, 15,3% e 59,5%, respectivamente. Os dados do presente estudo foram concordantes com esses autores apenas em relação à cardite (55,8%), com maior taxa de coréia (50%) e menor de

artrite (42,2%). Tunks *et al*²⁵, em recente estudo, alertam para a dificuldade diagnóstica da coréia, quando em manifestação isolada, e das alterações articulares atípicas em países de alta prevalência. O Hospital das Clínicas da UFMG dispõe de um Ambulatório de Movimentos Anormais do Serviço de Neurologia para o qual são encaminhados os pacientes da rede Municipal ou do Estado de Minas Gerais, com suspeita de coréia de Sydenham, para adequado diagnóstico diferencial e, após confirmado esse diagnóstico, os mesmos são encaminhados para o Ambulatório de Febre Reumática da UFMG. Este fato pode explicar a frequência mais elevada de coréia neste estudo. Quanto à manifestação de artrite isolada, estes pacientes também foram avaliados pelo Serviço de Reumatologia e, pelo rigor nos critérios de inclusão, foram excluídos os casos de artrite atípica, diferentemente de alguns trabalhos^{26,27,28}, o que reduziu a frequência desta manifestação.

A importância da ecocardiografia Doppler na avaliação valvar na fase aguda e na fase crônica da FR, apresentando maior sensibilidade que a ausculta cardíaca, já foi documentada por diversos autores^{12,13,14,15}. A frequência da cardite subclínica foi de 35,3% e houve significância estatística com a ocorrência de coréia na FRA. Estas alterações valvares apresentaram resolução ecocardiográfica Doppler em apenas 28% dos pacientes, mas em nenhum houve piora em relação ao exame inicial. A RM isolada ou associada à RAO esteve presente em todos os casos de valvite da fase aguda, incluindo os casos de cardite subclínica. O encontro de RAO isolada foi rara tanto na fase aguda (0,6%) quanto na fase crônica (1,5%) e a sua maior frequência na fase crônica foi por provável resolução da RM. Em todos pacientes com RAO isolada havia alteração da morfologia mitral, conforme Taranta & Markowitz²⁹ já haviam relatado.

Os fatores prognósticos da FRA associados à evolução para valvopatia também foram estudados por diversos autores, mesmo previamente ao uso da ecocardiografia Doppler. Embora não haja concordância em relação a todos os achados, é conhecido que o prognóstico da FR está diretamente relacionado ao grau de envolvimento cardíaco no surto inicial^{29,30,31}.

Décourt⁶ observou, através de achados clínicos, que nos pacientes com cardite de grau leve as manifestações cardíacas desapareciam na fase crônica em cerca de 80% deles. Também relatou que naqueles com cardite moderada ou grave, a cardiopatia residual seria a evolução mais provável. Bland *et al*³² observaram, também em estudo clínico com acompanhamento de 1000 pacientes com FRA, que após 20 anos os sinais de cardiopatia desapareciam em 16% dos pacientes. Também é relatado por Vasan & Selvaraj³¹ que cerca de um terço dos pacientes com cardite aguda evoluem para a resolução das lesões e desaparecimento dos sopros em cinco a 10 anos. O presente estudo observou evolução semelhante, com melhora da ausculta cardíaca em 33% dos pacientes, mas sem correspondente melhora Doppler ecocardiográfica. Embora tenha sido observado 10% de redução da gravidade das valvites significativas após dois anos de doença, a normalização ao exame Doppler ecocardiográfico foi constatada em apenas quatro (3,4%) pacientes que tiveram valvite moderada e em 33 (24%) dos que tiveram lesões leves. Nenhuma lesão valvar grave presente no episódio inicial evoluiu para resolução ecocardiográfica completa, embora 13% dos pacientes que apresentaram valvite grave na avaliação inicial tenham evoluído com normalização da ausculta cardíaca (cardiopatia crônica subclínica). Observou-se ainda que a recidiva com cardite foi mais prevalente no paciente que apresentou cardite no surto inicial.

Meira *et al*¹⁰, em estudo que incluiu 258 pacientes com FR, constataram que os principais fatores prognósticos para gravidade da valvopatia foram cardite moderada ou grave, recorrências de FRA e baixa escolaridade materna. Yavuz *et al*³³, em acompanhamento de 139 pacientes com CRC por período de $5,0 \pm 3,7$ anos, analisaram, através de análises uni e multivariada, a correlação da RAo e da RM isoladas e combinadas no surto inicial da FRA, bem como os efeitos da presença de RM e da presença da RAo com o envolvimento valvar na avaliação final. Eles concluíram que os melhores preditores de gravidade da valvopatia reumática foram a gravidade da valvite inicial e a presença de RM associada à RAo. Em estudo recente, Yilmazer *et al*³⁴ investigaram fatores preditores de

valvopatia em 88 pacientes com cardite reumática acompanhados por período de 2.95 ± 1.4 anos e, de acordo com a análise multivariada por regressão logística, observaram que a dilatação ventricular foi fator de risco independente associado à persistência de valvopatia mitral. Os mesmos não encontraram correlação com a gravidade do envolvimento valvar na avaliação inicial e concluíram que seus achados poderiam ser resultantes do acometimento miocárdico e não do grau de valvite. No presente estudo, todos os pacientes com valvites graves apresentaram aumento de câmaras cardíacas esquerdas e nenhum apresentou disfunção sistólica ou diastólica ventricular esquerda ao exame Doppler ecocardiográfico. A melhora do grau da regurgitação valvar foi acompanhada por melhora clínica e redução das dimensões das câmaras cardíacas, não se correlacionando com o comprometimento miocárdico.

Considerando a análise univariada, as variáveis independentes relacionadas ao surto inicial da FRA e que estiveram associadas a valvopatia significativa foram o grau de cardite, recidiva da FRA com cardite, ausência de coréia, grau de valvite mitral e/ou aórtica e a combinação destas. Pela análise multivariada, as variáveis que se associaram com a valvopatia significativa foram o grau de cardite do surto inicial (moderado ou grave) e o grau da valvite (RM ou RAO de grau moderado ou grave). A presença de artrite bem como a presença de coréia no surto inicial estiveram relacionadas a melhor prognóstico em relação a valvopatia significativa. A coreia, apesar de estar associada à cardite subclínica, foi a variável independente considerada como fator de proteção da valvopatia significativa. Pacientes com coréia no surto inicial tiveram maior chance de apresentar cardite subclínica, mas evoluíram menos para valvopatia significativa. Embora as valvites subclínicas não tenham apresentado piora significativa, a resolução ecocardiográfica Doppler ocorreu apenas em 28% dos pacientes. Outros autores^{35,36,37} também observaram associação da coréia com valvite subclínica e permanência das lesões ao longo do tempo, porém o papel da cardite subclínica, especialmente nos casos de coréia, não está bem estabelecido. Pastore *et al*³⁸ através de estudo ecocardiográfico

Doppler observou a associação de coréia com valvopatia leve. Mas Bland³⁹, em acompanhamento de pacientes com coreia isolada por 20 anos, mostrou que 23% evoluíram para EM. Da mesma forma, Carapetis & Currie⁴⁰ também relataram que 68% dos pacientes com coreia que apresentaram CRC não tinham evidência de cardite na FRA. Os pacientes acompanhados no presente estudo tiveram evolução favorável, provavelmente porque todos estavam em uso regular de profilaxia secundária.

CONCLUSÃO

A caracterização clínica e ecocardiográfica Doppler do envolvimento cardíaco na apresentação inicial da FRA é muito importante na determinação da evolução e prognóstico da doença. Embora o uso da ecocardiografia Doppler para o diagnóstico de cardite tenha sido motivo de questionamentos e controvérsias, o seu uso tem se mostrado de grande valor no acompanhamento dos pacientes com valvopatia reumática. A gravidade da cardite e o grau de valvite presentes no surto inicial foram as variáveis independentes associadas à valvopatia significativa após dois anos de doença. Por outro lado, a ocorrência de artrite e de coréia no surto inicial esteve associada a boa evolução.

Houve razoável a boa concordância entre a avaliação clínica do grau de cardite em relação ao grau de valvite classificada segundo os critérios ecocardiográficos Doppler. Desta forma, o exame clínico continua sendo fundamental e capaz de determinar o grau de envolvimento cardíaco, especialmente nos casos moderados e graves. A ecocardiografia Doppler, apesar de não ser essencial na definição do diagnóstico de FRA, é mais sensível do que o exame clínico na detecção de lesões valvares, especialmente nos casos leves ou subclínicos, e é fundamental no acompanhamento do paciente com valvopatia.

O uso da ecocardiografia Doppler na FRA, aliado a dados clínicos, identifica fatores prognósticos quanto à evolução para valvopatia significativa e define o grupo de pacientes no qual haverá maior chance de manutenção da valvopatia. Nestes pacientes há que se instituir profilaxia

secundária mais rigorosa e com maior vigilância para evitar a ocorrência de recidivas da FR e, conseqüentemente, o agravamento dos danos cardíacos já instalados.

REFERÊNCIAS

1. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal disease. *Lancet Infect Dis* 2005;5:685-694
2. Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute rheumatic fever. *Lancet*. 2005; 366: 155-168
3. Stollerman GH. Rheumatic fever. *Lancet*. 1997;349:935-942
4. Dajani AS. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever: Jones Criteria, 1992 update. Special writing group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease on the Council of Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association. *JAMA*. 1992; 268: 2069-2073
5. Ferrieri P. Proceedings of the Jones Criteria Workshop. *Circulation*. 2002;106:2521- 2523
6. Décourt LV. Doença Reumática. 2nd ed., Brasil/ São Paulo: Savier, 1972.
7. Markowitz M, Gordis L. Rheumatic Fever, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 1972
8. Meira ZMA, Goulart EMA, Colosimo EA, Mota CCC. Long term follow up of rheumatic fever and predictors of severe rheumatic valvar disease in Brazilian children and adolescents. *Heart* 2005; 91(8):1019-1022
9. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, Leonn AC, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O’Gara PT, O’Rourke RA, Otto CM, Shah and Jack S. Shanewise. ACC/AHA 2006 guidelines for Management of Patients with valvular heart disease. *Circulation* 2006;114:84-231
10. American College of Cardiology Foundation, American Heart Association. Methodology Manual for ACCF/AHA Guideline Writing Committees: methodologies and policies from the ACCF/AHA task force on practice guidelines. *Circulation* 2008; 118: 523-661
11. Minich LL, Tani LY, Pagotto LT, Shaddy RE, Veasy LG. Doppler echocardiography distinguishes between physiologic and pathologic

- “silent” mitral regurgitation in patients with rheumatic fever. *Clin Cardiol* 1997; 20: 924–926
12. Ozkutlu S, Hallioglu O, Ayabakan C. Evaluation of subclinical valvar disease in patients with rheumatic fever. *Cardiol Young*. 2003; 13:495-499.
 13. Veasy LG. Rheumatic fever – T.Duckett Jones and the rest of the story. *Cardiol Young*. 1995; 5:293-301
 14. Folger GM Jr, Hajar R, Robida A, Hajar RA. Occurrence of valvular heart disease in acute rheumatic fever without clinical evident carditis: colour-flow Doppler identification. *Br Heart J* 1992; 67:434–438
 15. Mota CCC. Limitations and perspectives with approach to rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Cardiol Young*. 2005; 15: 580-582
 16. Yoshida K, Yoshidkawa J, Shakudo M, Akasaka T, Jyo Y, Takao S, Shiratori K, Koizumi K Okumachi, F, Kato H and Fukaya T. Color Doppler evaluation of valvular regurgitation in normal subjects. *Circulation* 1988;78: 840-847
 17. Berger, M, Hecht SR, Van Tosh A, Lingam U. Pulsed and Continuous Wave Doppler Echocardiographic Assessment of Valvular Regurgitation in Normal Subjects. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1540-1545
 18. Neutze JM, Wilson NJ. Echocardiographic diagnosis of subclinical carditis in acute rheumatic fever. *International J of Cardiol* 1995;50:1-6
 19. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: report of a WHO expert consultation on rheumatic fever and rheumatic heart disease. World Health Organization. Geneva, 2001 Oct 29 - Nov 1. Geneva: WHO; 2004
 20. Karaaslan S, Oran B, Regslg G, Erkul G. Acute Rheumatic Fever in Konya, Turkey. *Pediatrics International* 2000; 42: 71–75
 21. Borges F, Barbosa MLA, Borges RB, Pinheiro OC, Cardoso C, Bastos C, Aras R. Características Clínicas Demográficas em 99 Episódios de Febre Reumática no Acre, Amazônia Brasileira. *Arq Bras Cardiol*. 2005; 84 (2): 111-114
 22. Pereira BA, da Silva NA, Andrade LE, Lima FS, Gurian FC, de Almeida Netto JC. Jones criteria and underdiagnosis of rheumatic fever. *Indian J Pediatr* 2007; 74(2): 117-21

23. Meira ZMA, Goulart EMA, Mota CCC. Comparative study of clinical and Doppler echocardiographic evaluations of the progression of valve diseases in children and adolescents with rheumatic fever. *Arq Bras Cardiol.* 2006; 86 (1): 32-8
24. Seckeler MD, Hoke TR. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Clinical Epidemiology.* 2011;3: 67-84
25. Tunks RD, Rojas MA, Edwards KM, Liske MR. Do rates of arthritis and chorea predict the incidence of acute rheumatic fever? *Pediatrics International* 2011; (53):742–746
26. Smith MT, Lester-Smith D, Zurynski Y, Noonan S, Carapetis JR and Elliott EJ. Persistence of acute rheumatic fever in a tertiary children's hospital. *J Paediatrics and Child Health* 2011; 47:198–203
27. Pileggil GCS, Ferriani VPL. Atypical arthritis in children with rheumatic fever. *Jornal de Pediatria.* 2000; 76(1): 49-54
28. Hanna JN, Heazlewood RJ. The epidemiology of acute rheumatic fever in Indigenous people in north Queensland. *Aust N Z J Public Health* 2005; 29: 313-317
29. Taranta A, Markowitz M. Rheumatic Fever. Boston, Kluwer Academic Publishers; 1989:103
30. Meira, ZMA., Goulart, EMA, Araújo, FDR, Capuruço, CAB, Mota, CCC. Influência dos surtos de recidiva da febre reumática no desenvolvimento de valvopatia crônica em crianças e adolescentes. *Revista Médica de Minas Gerais*, 2008; 18: 236 – 242
31. Vasan RS, Selvaraj N. Natural History of Acute rheumatic Fever. In: Narula J, Virmani R, Reddy KS, Tandon R, eds. Rheumatic Fever. Washington, DC: American Registry of Pathology; 1999: 347-358
32. Bland EF, Jones TD. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. A twenty year report of 1000 patients followed since childhood. *Circulation.* 1951;4: 836–843
33. Yavuz T, Nisli K, Oner N, Dindar A, Aydogan U, Omeroglu RE and Ertugrul T. Long term follow-up results of 139 Turkish children and adolescents with rheumatic heart disease. *Eur J Pediatr* 2008; 167:1321-26
34. Yilmazer M M , Taliha Öner T, Vedide Tavlı , Çilengiroğlu O V, Güven B, Meşe T, Vitrinel A and Devrim I. Predictors of Chronic

Valvular Disease in Patients With Rheumatic Carditis. *Pediatric Cardiology*. First On lineTM, 25 September, 2011

35. Figueiroa FE, Fernandez MS, Valdes P, Wilson C, Lanas F, Carrion F, Berrios X, Valdes F: Prospective comparison of clinical and echocardiographic diagnosis of rheumatic carditis: long term follow up of patients with subclinical disease. *Heart* 2001;85: 407-410
36. Caldas AM, Terreri MTRA, Moises VA Moises VA, Silva CMC, Len CA, Hilário MOE. What is the True Frequency of Carditis in Acute Rheumatic Fever? A Prospective Clinical and Doppler Blind Study of 56 Children with up to 60 Months of Follow-Up Evaluation. *Pediatr Cardiol*. 2008;29:1048–1053
37. Lanna CC, Tonelli E, Barros MV, Mota CCC. Subclinical rheumatic valvitis: a long-term follow-up. *Cardiol Young* 2003; 13: 431-438
38. Pastore S, De Cunto A, Benettoni A, Berton E, Taddio A and Lepore L. The resurgence of rheumatic fever in a developed country area: the role of echocardiography. *Rheumatology* 2011;50:396–400
39. Bland EF. Chorea as a manifestation of rheumatic fever. A long term perspective. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1961;73:209–213
40. Carapetis JR, Currie BJ. Rheumatic chorea in northern Australia: a clinical and epidemiological study. *Arch Dis Child* 1999; 80:353–358

6.1.1 PROGNOSTIC VALUE OF CLINICAL AND DOPPLER ECHOCARDIOGRAPHIC FINDINGS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH SIGNIFICANT RHEUMATIC VALVULAR DISEASE

**Prognostic Value of Clinical and Doppler Echocardiographic
Findings in Children and Adolescents with
Significant Rheumatic Valvular Disease**

**Araújo, Fátima Derlene R¹, Goulart, Eugênio Marcos A²,
Meira, Zilda Maria A²**

3- MD, *Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais*
- Brazil

4- Associate Professor, Medical School - *Universidade Federal de Minas Gerais* -Brazil

ABSTRACT

Objectives: To characterize the clinical and Doppler-echocardiographic profiles of individuals with acute and chronic rheumatic fever and to define prognostic factors for significant valvular heart disease. **Methodology:** Longitudinal study including 462 patients diagnosed with rheumatic fever according to Jones criteria, and followed up from the initial attack to 13.6 ± 4.6 years. All underwent clinical assessment and Doppler echocardiography for the detection of heart valve involvement in the acute and chronic phases. Categorical variables were compared using the chi square (χ^2) test or Fisher test, with the significance level set at $p < 0.05$, and analyzed using univariate and multivariate logistic regression analyses. The Kappa index was used for agreement analyses. **Results:** Patients' age in the initial attack ranged from three to 17 years (9.4 ± 2.4 years), and 56.5% were females. Carditis occurred in 55.8%, and subclinical valvulitis in 35.3%. In the chronic phase, 33% of the heart valve lesions were moderate to severe. No improvement was observed on Doppler echocardiography as regards severe valvulitis, although heart auscultation had become normal in 13% of patients. In the multivariate analysis, only severity of carditis and mitral and/or aortic valvulitis were associated with significant valvular heart valve. Chorea or arthritis were protective factors for significant valvular heart disease: OR 0,41 (IC 95% 0,22 – 0,77) e 0,43 (IC 95% 0,23 – 0,82, respectivamente. **Conclusion:** The degree of heart valve involvement on clinical examination (carditis) and Doppler echocardiography (valvulitis) in the initial attack is an important prognostic factor and identifies patients to whom secondary prophylaxis should be stricter.

Key-words: rheumatic fever, Doppler echocardiography, rheumatic valvular disease, prognosis.

INTRODUCTION

Even in the 21st century, acute rheumatic fever (ARF) and chronic rheumatic heart disease (CRHD) remain the major cause of cardiovascular disability in schoolchildren and young adults from developing countries, and represent a high burden for public health^{1,2}. It is an autoimmune systemic disorder resulting from inadequate immune reactions following group A β -hemolytic streptococcus pharyngitis in genetically susceptible individuals. Cardiac involvement in the first attack and/or in recurrent episodes is determinant, since it causes cumulative injury and permanent heart valve damage³. The initial attack affects mostly the young population, but the cardiac damage remains throughout adulthood. To date, no vaccine is available and the only way to prevent recurrence and reduce the severity of cardiac lesions is to start secondary prophylaxis.

Since it was first described, the diagnosis of this disease is still based on clinical findings. However, with the introduction of Doppler echocardiography, this imaging study became an important tool in the diagnosis of cardiac involvement in the acute phase and during follow-up.

The objective of the present study is to characterize the clinical and Doppler echocardiographic profile of individuals diagnosed with rheumatic fever (RF) both in the acute and chronic phases of the disease, and to define prognostic factors of significant valvular heart disease. Determination of these factors may help stratify the risk early in the acute phase of the disease and be a useful tool to stress the need for keeping secondary prophylaxis.

PATIENTS AND METHODS

This is a longitudinal observational study carried out in the Rheumatic Fever Outpatient Clinic of *Universidade Federal de Minas Gerais*. Data from 462 patients admitted in the first attack of ARF from March 1987 to December 2009 and consecutively selected among the 630 patients seen in the same period were analyzed. All patients met Jones criteria^{4,5} for the diagnosis of ARF, and were seen by at least one of the team researchers in several visits during the follow-up period, which ranged from two to 23 years (mean 13.6 ± 4.6 years). All participants underwent a first echocardiography until the end of the twelfth week of disease for arthritis and carditis cases, or until the end of the sixth month for chorea cases. They also underwent Doppler echocardiography in the chronic phase. Patients with congenital heart disease or other clinical conditions accompanied by valvular dysfunction, or suspected cases of reactive arthritis were excluded.

Patients were assessed as regards cardiac involvement in the acute and chronic phases of the disease by means of clinical examination, chest radiography, electrocardiography and Doppler echocardiography. The acute phase was considered as the interval from the onset of clinical signs and symptoms to the twelfth week, and the chronic phase as the period of disease after two years of the diagnosis. Carditis was diagnosed according to the clinical findings in the acute phase and was classified as mild, moderate or severe, according to the Service protocol, following recommendations described by Decourt⁶ and Markowitz & Gordis⁷. Subclinical carditis was defined as that in which the patients with ARF showed normal cardiovascular clinical examination, chest radiography and electrocardiography, and Doppler echocardiography showed non-physiological mitral and/or aortic regurgitation usually associated with valvular thickening.

The presence of cardiac involvement in the chronic phase was called CRHD and was assessed by means of clinical parameters similar to those used in the acute phase; it was stratified as absent, mild, moderate, or severe. Valvular heart disease was the term used for mitral and/or aortic

valve involvement as identified by Doppler echocardiography in the chronic phase of RF⁸.

In the Doppler echocardiographic assessment of the cardiac involvement in the acute and chronic phases, mitral and/or aortic valve lesions were analyzed and classified as absent (normal morphology with or without physiological regurgitation), mild, moderate or severe. The parameters used to quantify the severity of valvular dysfunction were those classically described^{9,10}. The term significant valvular heart disease was defined when mitral and/or aortic regurgitation or mitral stenosis was moderate or severe. The criteria used to differentiate physiological from non-physiological regurgitation were those classically described by several authors¹¹⁻¹⁸ and recommended in the latest WHO review¹⁹. The echocardiographic studies were performed in Siemens-Acuson CV 50 and Hewlet Packard (HP) version 1500 sonographers using 2.5, 3.5 and 5.5 MHz transducers.

The research protocol was approved by the Research Ethics Committee of *Universidade Federal de Minas Gerais*. The data collected were stored in a specific database and the ethical rights of patients were protected.

STATISTICAL ANALYSIS

The data were analyzed using the EPI Info version 6.04 statistical freeware. Descriptive results were obtained using frequencies and percentages of the different categorical variables and of measurements of central tendency (mean and median) as well as measurements of dispersion (standard deviation) for quantitative variables. Categorical variables were compared using the chi square test (χ^2) or Fisher test. The significance level was set at $p < 0.05$. Agreement analyses were assessed according to the Kappa index. Explanatory variables were constructed using clinical and Doppler echocardiographic data analyzed in the descriptive phase. The response variable was significant valvular heart disease in the chronic phase, which was tested in univariate and multivariate analyses. A logistic regression model was developed, which initially included all variables with p value < 0.05 obtained in the univariate analysis. The variables were then

eliminated using a stepwise procedure until the final model included only those with statistical significance, considered for p values ≤ 0.05 . Multivariate analysis was carried out using the MULTLR software program.

RESULTS

Of the 462 patients included in the study, 261 (56.5%) were females. Their ages in the first attack ranged from three to 17 years (mean of 9.4 ± 2.4 years) with a median of 10 years.

Clinical and Doppler echocardiographis assessments in the first attack of rheumatic fever

According to the clinical presentation in the first attack, as defined by Jones major criteria, carditis occurred in 258 patients (55.8%), chorea in 232 (50%), arthritis in 195 (42.2%), subcutaneous nodules in nine (1.9%) and erythema marginatum in six (1.3%). Carditis was mild in 135 patients (52.3%), moderate in 44 (17%) and severe in 79 (30.7%). Subcutaneous nodules were present only in patients with severe carditis, whereas erythema marginatum occurred in patients with carditis independent of its severity, and all had arthritis.

Table 6.2.1 shows that there was a good correlation between the clinical assessment and Doppler echocardiography as regards the severity of valvular involvement in ARF (Kappa index = 0.48). The best association was observed when carditis was moderate or severe. Of the 204 patients with normal clinical examination, electrocardiography and chest radiography, 72 (35.3%) showed non-physiological valvular alterations, 12 of whom (16.7%) had moderate valvulitis. Of the patients without carditis, 122 presented with chorea and 62 with polyarthritis as the only manifestation of ARF; 20 patients presented with both. There was a significant statistical association between the presence of chorea and subclinical carditis ($p < 0.0001$).

Table 6.2.1 Agreement between clinical assessment (carditis) and Doppler echocardiographic findings (valvulitis) in the first attack in patients with acute rheumatic fever (n = 462)

Clinical assessment (carditis)	Doppler echocardiographic findings (valvulitis)			
	Absent (n =132)	Mild (n =138)	Moderate (n = 116)	Severe (n =76)
Absent (n=204)	132	60	12	0
Mild (n=135)	0	70	65	0
Moderate (n=44)	0	0	22	14
Severe (n=79)	0	0	17	62

Kappa index = 48%

Mitral regurgitation (MR) was detected in 99.4% of the patients with valvulitis; it was isolated in 207 patients (63%) and associated with aortic regurgitation (AoR) in 120 (37%). As regards severity, it was mild in 134 (41.2%) patients, moderate in 107 (32.9%), and severe in 84 (25.8). Isolated AoR was found in only three cases (0.6%); it was mild in one of them and moderate in the remaining two.

Clinical and Doppler echocardiographic assessments in the chronic phase

Recurrences

Of the 462 patients, 75 (16%) had recurrence at some point of the follow-up. Of those with recurrence, 42 (56%) had had carditis in the first attack, and 33 (44%) chorea and/or arthritis. When the presence of overall recurrence was considered, the recurrence rate was the same (16.2%) in these two groups. However, when occurrence of carditis in the recurrence was considered, there was a statistically significant association between recurrence with carditis and the presence of carditis in the first attack ($p = 0.0002$). Of the 22 patients who had recurrence with carditis, 20 (91%) had presented with carditis in the initial attack, whereas in the 33 patients without carditis in the first attack, only two (6%) had recurrence with carditis.

Surgical procedures performed

All valvular interventions, whether percutaneous or surgical, were performed in individuals who had severe carditis in the first attack. Of the 462 patients, 22 underwent 25 (5.4%) procedures; mitral valvuloplasty was performed in seven, prosthetic mitral valve implantation in 11, and of prosthetic aortic valve implantation in four. Three patients required two interventions in the mitral valve (percutaneous repair followed by prosthetic valve implantation). Death occurred in five patients (1%), two of which during the postoperative period of aortic valve replacement and three due to severe heart failure during a recurrence attack with carditis.

Clinical and Doppler echocardiographic follow-up

The age of the patients by the end of the study ranged from 12 to 35 years (mean of 21 ± 5.1 years). A total of 183 (39%) patients had normal cardiovascular examination in this phase; 279 (61%) showed signs of valvular heart disease on clinical examination, of whom 86% had a heart murmur consistent with MR and 34% with AoR.

In this phase, 164 (35.5%) Doppler echocardiographic studies were normal. Of the 298 (64.5%) patients with abnormal Doppler echocardiographic study, 148 (49.6%) had significant valvular heart disease. In comparison with the acute phase (Table 6.2.2), there was a reduction in the severity of significant lesions in 10% of patients. Regression of mild valvulitis was observed in 33 cases (24%) and of moderate valvulitis in four (3.4%). However, no regression of valvular lesions was observed in any of the patients with severe valvulitis on Doppler echocardiography, although the clinical examination of 11 (13%) of these patients had become normal during the follow-up. There was a decrease in the severity of moderate valvulitis in 47 (40%) patients and in 21 (27%) of those with severe lesions. Lesions remained unchanged in 68% of mild, 53% of moderate, and 72% of severe cases. Worsening was observed in 16 (12%) cases of mild valvulitis and in seven (6%) of moderate valvulitis. All cases with worsened valvular lesion were related to recurrence with carditis following irregular use of secondary prophylaxis.

Table 6.2.2 Progression to chronic rheumatic heart disease according to the severity of carditis or valvulitis in the initial attack of rheumatic fever (n = 462)

Clinical (carditis) and Doppler echocardiographic assessment (valvulitis) in the acute phase of rheumatic fever	Doppler echocardiographic assessment (valvular disease)			
	absent (n =164)	mild (n =150)	moderate (n = 86)	severe (n =62)
Carditis				
Absent (n=204)	152	48	4	0
Mild (n=135)	10	80	36	9
Moderate (n=44)	2	12	22	8
Severe (n=79)	0	10	24	45
Valvulitis				
Absent (n=132)	127	5	0	0
Mild (n=138)	33	94	11	0
Moderate (n=116)	4	43	62	7
Severe (n=76)	0	8	13	55

Of the 72 patients with subclinical valvulitis, 52 (72%) remained with valvular alteration on Doppler echocardiography; four of them (5.5%) remained with moderate lesions and none developed worsening of the degree of valvular lesion. Only two patients with subclinical valvulitis developed heart murmur during the follow-up, after recurrence with carditis.

MR was also the most common lesion during the chronic phase, occurring in 290 (97%) patients; it was isolated in 182 (62.8%), associated with AoR in 108 (36.2%) and associated with mitral stenosis (MS) in 16 (5%). MS was found in 21 (4.5%) patients with ages between 18 and 32 years. It was isolated in only one case, and associated with MR and/or AoR in the remaining cases. Two cases of aortic stenosis were also associated with MR. Isolated AoR was detected in seven patients (1.5%). All isolated AoR

detected only in the chronic phase were moderate or severe and were associated with morphological abnormalities of the mitral valve.

Analysis of the prognostic factors of significant valvular heart disease

The univariate analysis (Table 6.2.3) shows statistical significance between the following clinical data of the initial attack and significant chronic valvular heart disease: presence of carditis ($p < 0.0001$), severity of carditis ($p < 0.0001$), absence of chorea ($p < 0.0001$), recurrence of carditis ($p = 0.0009$), severity of mitral regurgitation ($p < 0.0001$), severity of AoR ($p < 0.0001$) and MR associated with AoR ($p < 0.0001$). The following other variables analyzed did not show statistically significant associations: gender, positive family history for RF, recurrence of chorea, recurrence of arthritis, number of recurrences, length of disease duration ≥ 10 years, presence of arthritis, age of patients at the initial attack ≤ 10 years.

The following variables were included in the multivariate analysis (Table 6.2.4): patient age ≤ 10 in first attack; severity of carditis; presence of chorea; presence of arthritis; recurrence of carditis; severity of valvulitis; and association of MR and AoR. Variables with statistical significance were only significant carditis ($p < 0.0001$) and severity of valvulitis ($p < 0.0001$). Also, the presence of chorea or arthritis in the initial attack, unaccompanied by carditis, was not associated with significant valvular heart disease (OR 0.41, 95%CI and OR 0.43, 95%CI; respectively), thus indicating that these were protective factors.

Table 6.2.3 Clinical and Doppler echocardiographic variables present in acute rheumatic fever (n = 462) and associated with significant chronic valvular heart disease (moderate or severe mitral and/or aortic regurgitation or mitral stenosis)

Clinical and Doppler echocardiographic variables	Significant chronic valvular heart disease		Chi square	p value
	Present	Absent		
Gender				
Male	64	137	0.25	0.62
Female	90	171		
Initial age				
≤ 10 years	93	209	2.21	0.14
>10 years	61	99		
Carditis present	144	114	130.61	< 0.0001
absente	10	194		
Severity of carditis				
Absent	10	194	201.95	< 0.0001
Mild	45	90		
Moderate	30	14		
Severe	69	10		
Chorea present	43	189	44.6	< 0.0001
absent	111	119		
Arthritis present	57	138	2.25	0.14
absent	97	170		
Recurrence with carditis	14	6	5.09	0.02
without carditis	185	257		
Mitral regurgitation (MR)				
Absent	3	134	237.67	< 0.0001
Mild	16	118		
Moderate	60	47		
Severe	75	9		
Aortic regurgitation (AoR)				
Absent	71	256	114.0	< 0.0001
Mild	4	24		
Moderate	29	21		
Severe	50	7		
Associated MR and AoR	83	49	70.74	< 0.0001
No associated	71	259		

Table 6.2.4 Final model of the multivariate analysis relative to the association between clinical and Doppler echocardiographic variables and significant chronic valvular heart disease

Explanatory variables	OR	OR 95% CI	p value
Severity of carditis in the initial attack	4.75	2.46 to 9.17	< 0.0001
Presence of arthritis	0.41	0.22 to 0.77	0.0058
Presence of chorea	0.43	0.23 to 0.82	0.0101
Severity of valvulitis in the initial attack	15.99	8.45 to 30.27	< 0.0001

DISCUSSION

Demographics of the study population are in agreement with those found in the literature, showing a higher frequency of RF in the age range between five and 15 years (95.7%), and predominance among females (56.5%), probably due to the high prevalence of chorea²⁰⁻²². The most common manifestation was carditis (55.8%). However, the most common isolated manifestation was chorea (26%), and the least frequent association was between chorea and arthritis (4.3%), similar to Meira et al's findings²³. Subcutaneous nodules and erythema marginatum were uncommon, as already reported in the literature^{19,24}. Seckeler & Hoke²⁴ found a 64.4%, 15.3% and 59.5% prevalence of carditis, chorea and arthritis in the Americas, respectively. Data from the present study corroborate Seckeler & Hoke's findings only as regards carditis (55.8%), with a higher rate of chorea (50%) and lower rate of arthritis (42.2%). In a recent study, Tunks et al²⁵ point out the difficulty in diagnosing chorea, as an isolated manifestation, as well as atypical joint abnormalities in countries with a high prevalence. The *Hospital das Clínicas da UFMG* has an Abnormal Movements Outpatient Clinic of the Department of Neurology to which patients from public health services of the State of Minas Gerais with a suspected diagnosis of Sydenham chorea are referred for a proper differential diagnosis. If the diagnosis is confirmed, the patients are referred to the Rheumatic Fever Outpatient Clinic of UFMG. This may explain the

higher frequency of chorea found in the present study. As regards arthritis as an isolated manifestation, these patients were also evaluated by the Department of Rheumatology and, because of the strict inclusion criteria, cases of atypical arthritis were excluded, unlike in other studies²⁶⁻²⁸, and this may have reduced the frequency of this manifestation.

Doppler echocardiography, which has a higher sensitivity than cardiac auscultation, is important in the assessment of heart valves in the acute and chronic phases of RF, as has already been reported by several authors¹²⁻¹⁵. The frequency of subclinical carditis was 35.3% and there was statistical significance with the occurrence of chorea in ARF. These valvular abnormalities showed Doppler echocardiographic resolution in only 28% of patients; however, none of them developed worsening in relation to the initial examination. MR alone or associated with AoR was present in all cases with valvulitis in the acute phase, including those with subclinical carditis. Isolated AoR was an uncommon finding both in the acute phase (0.6%) and in the chronic phase (1.5%), and its higher frequency in the chronic phase probably resulted from regression of MR. In all patients with isolated AoR, abnormalities in mitral morphology were observed, as previously reported by Taranta & Markowitz²⁹.

Prognostic factors for ARF associated with progression to valvular heart disease have also been studied by several authors, even before the introduction of Doppler echocardiography. Although not all findings agree, the prognosis of RF is known to be directly related to the severity of the cardiac involvement in the initial attack²⁹⁻³¹. By means of clinical findings, Décourt⁶ observed that in patients with mild carditis the clinical manifestations disappeared in the chronic phase in approximately 80% of them. He also reported that, in patients with moderate or severe carditis, residual heart disease would be the most probable outcome. In a clinical study of 1000 patients with ARF, Bland et al³² observed that the signs of heart disease disappeared in 16% of patients after 20 years. Vasan & Selvaraj³¹ also reported that valvular lesions and murmurs resolve in approximately one third of the patients with acute carditis within five to 10

years. We observed a similar outcome, with improved cardiac auscultation in 33% of patients, however without a corresponding Doppler echocardiographic improvement. Although a 10% reduction in the severity of significant valvulitis had been observed after two years of disease, Doppler echocardiography became normal in only four (3.4%) patients who had had moderate or severe valvulitis in the first episode of RF, and in 33 (24%) of those with mild lesions. No severe valvular lesion resolved completely, although the cardiac auscultation had become normal in 13% of patients with severe valvulitis in the initial assessment (subclinical chronic heart disease). Also, recurrence with carditis was observed to be more prevalent in patients with carditis in the initial attack.

In a study including 258 patients with RF, Meira et al¹⁰ verified that the main prognostic factors for severity of valvular heart disease were moderate or severe carditis, recurrences of ARF, and low maternal education. In a follow-up of 139 patients with CRHD for 5.0 ± 3.7 years, Yavuz et al³³ used uni and multivariate analyses to study the correlation between AoR and MR alone and associated in the initial attack of ARF, as well as the effects of the presence of MR and of AoR with valvular involvement in the final assessment. They concluded that the best predictors of severity of rheumatic valvular heart disease were the severity of the initial valvulitis and the presence of MR associated with AoR. In a recent study, Yilmazer et al³⁴ investigated predictive factors of valvular heart disease in 88 patients with rheumatic carditis followed up for a period of 2.95 ± 1.4 years and, according to a logistic regression multivariate analysis, they observed that ventricular dilatation was an independent risk factor associated with persistence of mitral valve disease. They did not find correlation with severity of valvular involvement in the initial assessment and concluded that their findings could have resulted from myocardial involvement and not from severity of valvulitis. In the present study, all patients with severe valvulitis showed increased left ventricular chambers, and none had left ventricular systolic or diastolic dysfunction on Doppler echocardiography. Improvement in the severity of valvular regurgitation was accompanied by

clinical improvement and reduction of the size of cardiac chambers, and was not correlated with myocardial involvement.

Considering univariate analysis, the independent variables related to the initial attack of ARF and which were associated with significant valvular heart disease were the severity of carditis, recurrence of ARF with carditis, absence of chorea, severity of mitral and/or aortic valvulitis, and the combination of these. In the multivariate analysis, the variables associated with significant valvular heart disease were the severity of carditis in the initial attack (moderate or severe) and the severity of valvulitis (moderate or severe MR or AoR). The presence of arthritis, as well as the presence of chorea in the initial attack, was related to a better prognosis in relation to significant valvular heart disease. Despite being associated with subclinical carditis, chorea was an independent variable considered as a protective factor for significant valvular heart disease. Patients with chorea in the initial attack had a greater chance of presenting with subclinical carditis, but developed significant valvular heart disease less frequently. Although subclinical valvulitis had not worsened significantly, Doppler echocardiographic resolution occurred in only 28% of patients. Other authors³⁵⁻³⁷ also observed association between chorea and subclinical valvulitis, and persistence of the lesions throughout time; however, the role of subclinical carditis, especially in the cases of chorea, is not well established. By means of Doppler echocardiography, Pastore et al³⁸ observed an association between chorea and mild valvular heart disease. However, Bland³⁹, in a follow-up of patients with isolated chorea for 20 years, showed that 23% developed MS. Likewise, Carapetis & Currie⁴⁰ also reported that 68% of patients with chorea who developed CRHD had no evidence of carditis in ARF. The patients followed up in the present study had a favorable outcome, probably because all were using secondary prophylaxis regularly.

CONCLUSIONS

Clinical and Doppler echocardiographic characterization of the cardiac involvement in the initial presentation of ARF is very important to determine the outcome and prognosis of the disease. Although the use of Doppler echocardiography for the diagnosis of carditis had been the reason for doubts and controversies, it has proved to be a valuable tool in the follow-up of patients with rheumatic valvular disease. Severity of carditis and the degree of valvulitis in the initial attack were the independent variables associated with significant valvular heart disease after two years of disease. On the other hand, the occurrence of arthritis and chorea in the initial attack was associated with a favorable outcome.

There was a good agreement between the clinical assessment of the severity of carditis and the degree of valvulitis as classified according to Doppler echocardiographic criteria. Thus, clinical examination remains fundamental and able to determine the degree of cardiac involvement, especially in moderate and severe cases. Despite not being essential in the confirmation of the diagnosis of ARF, Doppler echocardiography is more sensitive than clinical examination in the detection of valvular lesions, especial in mild or subclinical cases, and is mandatory in the follow-up of patients with valvular heart disease.

The use of Doppler echocardiography in ARF, in conjunction with clinical data, is able to identify prognostic factors regarding the development of significant valvular heart disease, and defines the group of patients at a higher risk of persistence of the valvular heart disease. In these patients, a stricter and closely monitored secondary prophylaxis is recommended to prevent recurrence of RF and, consequently, the worsening of already present cardiac damage.

REFERENCES

1. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal disease. *Lancet Infect Dis* 2005;5:685-694

2. Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute rheumatic fever. *Lancet*. 2005; 366: 155-168
3. Stollerman GH. Rheumatic fever. *Lancet*. 1997;349:935-942
4. Dajani AS. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever: Jones Criteria, 1992 update. Special writing group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease on the Council of Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association. *JAMA*. 1992; 268: 2069-2073
5. Ferrieri P. Proceedings of the Jones Criteria Workshop. *Circulation*. 2002;106:2521- 2523
6. Décourt LV. Doença Reumática. 2nd ed., Brasil/ São Paulo: Savier, 1972.
7. Markowitz M, Gordis L. Rheumatic Fever, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 1972
8. Meira ZMA, Goulart EMA, Colosimo EA, Mota CCC. Long term follow up of rheumatic fever and predictors of severe rheumatic valvar disease in Brazilian children and adolescents. *Heart* 2005; 91(8):1019-1022
9. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, Leonn AC, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O’Gara PT, O’Rourke RA, Otto CM, Shah and Jack S. Shanewise. ACC/AHA 2006 guidelines for Management of Patients with valvular heart disease. *Circulation* 2006;114:84-231
10. American College of Cardiology Foundation, American Heart Association. Methodology Manual for ACCF/AHA Guideline Writing Committees: methodologies and policies from the ACCF/AHA task force on practice guidelines. *Circulation* 2008; 118: 523-661

- 11.Minich LL, Tani LY, Pagotto LT, Shaddy RE, Veasy LG. Doppler echocardiography distinguishes between physiologic and pathologic “silent” mitral regurgitation in patients with rheumatic fever. *Clin Cardiol* 1997; 20: 924–926
- 12.Ozkutlu S, Hallioglu O, Ayabakan C. Evaluation of subclinical valvar disease in patients with rheumatic fever. *Cardiol Young*. 2003; 13:495-499.
- 13.Veasy LG. Rheumatic fever – T.Duckett Jones and the rest of the story. *Cardiol Young*. 1995; 5:293-301
- 14.Folger GM Jr, Hajar R, Robida A, Hajar RA. Occurrence of valvular heart disease in acute rheumatic fever without clinical evident carditis: colour-flow Doppler identification. *Br Heart J* 1992; 67:434–438
- 15.Mota CCC. Limitations and perspectives with approach to rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Cardiol Young*. 2005; 15: 580-582
- 16.Yoshida K, Yoshidkawa J, Shakudo M, Akasaka T, Jyo Y, Takao S, Shiratori K, Koizumi K Okumachi, F, Kato H and Fukaya T. Color Doppler evaluation of valvular regurgitation in normal subjects. *Circulation* 1988;78: 840-847
- 17.Berger, M, Hecht SR, Van Tosh A, Lingam U. Pulsed and Continuous Wave Doppler Echocardiographic Assessment of Valvular Regurgitation in Normal Subjects. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1540-1545
- 18.Neutze JM, Wilson NJ. Echocardiographic diagnosis of subclinical carditis in acute rheumatic fever. *International J of Cardiol* 1995;50:1-6
- 19.Rheumatic fever and rheumatic heart disease: report of a WHO expert consultation on rheumatic fever and rheumatic heart disease.

- World Health Organization. Geneva, 2001 Oct 29 - Nov 1. Geneva: WHO; 2004
- 20.Karaaslan S, Oran B, Regslg G, Erkul G. Acute Rheumatic Fever in Konya, Turkey. *Pediatrics International* 2000; 42: 71–75
- 21.Borges F, Barbosa MLA, Borges RB, Pinheiro OC, Cardoso C, Bastos C, Aras R. Características Clínicas Demográficas em 99 Episódios de Febre Reumática no Acre, Amazônia Brasileira. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 84 (2): 111-114
- 22.Pereira BA, da Silva NA, Andrade LE, Lima FS, Gurian FC, de Almeida Netto JC. Jones criteria and underdiagnosis of rheumatic fever. *Indian J Pediatr* 2007; 74(2): 117-21
- 23.Meira ZMA, Goulart EMA, Mota CCC. Comparative study of clinical and Doppler echocardiographic evaluations of the progression of valve diseases in children and adolescents with rheumatic fever. *Arq Bras Cardiol.* 2006; 86 (1): 32-8
- 24.Seckeler MD, Hoke TR. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Clinical Epidemiology.* 2011;3: 67-84
- 25.Tunks RD, Rojas MA, Edwards KM, Liske MR. Do rates of arthritis and chorea predict the incidence of acute rheumatic fever? *Pediatrics International* 2011; (53):742–746
- 26.Smith MT, Lester-Smith D, Zurynski Y, Noonan S, Carapetis JR and Elliott EJ. Persistence of acute rheumatic fever in a tertiary children's hospital. *J Paediatrics and Child Health* 2011; 47:198–203
- 27.Pileggil GCS, Ferriani VPL. Atypical arthritis in children with rheumatic fever. *Jornal de Pediatria.* 2000; 76(1): 49-54

- 28.Hanna JN, Heazlewood RJ. The epidemiology of acute rheumatic fever in Indigenous people in north Queensland. *Aust N Z J Public Health* 2005; 29: 313-317
- 29.Taranta A, Markowitz M. Rheumatic Fever.Boston, Kluwer Academic Publishers; 1989:103
- 30.Meira, ZMA., Goulart, EMA, Araújo, FDR, Capuruço, CAB, Mota, CCC. Influência dos surtos de recidiva da febre reumática no desenvolvimento de valvopatia crônica em crianças e adolescentes. *Revista Médica de Minas Gerais*, 2008; 18: 236 – 242
- 31.Vasan RS, Selvaraj N. Natural History of Acute rheumatic Fever. In: Narula J, Virmani R, Reddy KS, Tandon R, eds. Rheumatic Fever. Washington, DC: American Registry of Pathology; 1999: 347-358
- 32.Bland EF, Jones TD. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. A twenty year report of 1000 patients followed since childhood. *Circulation*. 1951;4: 836–843
- 33.Yavuz T, Nisli K, Oner N, Dindar A, Aydogan U, Omeroglu RE and Ertugrul T. Long term follow-up results of 139 Turkish children and adolescents with rheumatic heart disease. *Eur J Pediatr* 2008; 167:1321-26
- 34.Yilmazer M M , Taliha Öner T, Vedide Tavlı , Çilengiroğlu O V, Güven B, Meşe T, Vitrinel A and Devrim I. Predictors of Chronic Valvular Disease in Patients With Rheumatic Carditis. *Pediatric Cardiology*. First On line™, 25 September, 2011
- 35.Figueiroa FE, Fernandez MS, Valdes P, Wilson C, Lanás F, Carrion F, Berrios X, Valdes F: Prospective comparison of clinical and echocardiographic diagnosis of rheumatic carditis: long term follow up of patients with subclinical disease. *Heart* 2001;85: 407-410

- 36.Caldas AM, Terreri MTRA, Moises VA Moises VA, Silva CMC, Len CA, Hilário MOE. What is the True Frequency of Carditis in Acute Rheumatic Fever? A Prospective Clinical and Doppler Blind Study of 56 Children with up to 60 Months of Follow-Up Evaluation. *Pediatr Cardiol.* 2008;29:1048–1053
- 37.Lanna CC, Tonelli E, Barros MV, Mota CCC. Subclinical rheumatic valvitis: a long-term follow-up. *Cardiol Young* 2003; 13: 431-438
- 38.Pastore S, De Cunto A, Benettoni A, Berton E, Taddio A and Lepore L. The resurgence of rheumatic fever in a developed country area: the role of echocardiography. *Rheumatology* 2011;50:396–400
- 39.Bland EF. Chorea as a manifestation of rheumatic fever. A long term perspective. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1961;73:209–213
- 40.Carapetis JR, Currie BJ. Rheumatic chorea in northern Australia: a clinical and epidemiological study. *Arch Dis Child* 1999; 80:353–358

ARTIGO 2

6.2 USO DA ECOCARDIOGRAFIA DOPPLER NO SUPORTE À DECISÃO DE SUSPENDER A PROFILAXIA SECUNDÁRIA DE PACIENTES COM FEBRE REUMÁTICA E COM AUSCULTA CARDÍACA NORMAL

Uso da ecocardiografia Doppler no suporte à decisão de suspender a profilaxia secundária de pacientes com febre reumática e com ausculta cardíaca normal

**Araújo, Fátima Derlene R¹; Goulart, Eugênio Marcos A²;
Meira, Zilda Maria A²**

1- Médica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais - Brasil

2- Professores Associados da Faculdade Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais-Brasil

RESUMO

Introdução: A profilaxia secundária é ainda a forma mais segura de evitar ou atenuar o agravo valvar nos pacientes com febre reumática, porém os critérios determinantes da duração dessa profilaxia não estão bem estabelecidos. **Objetivos:** Avaliar o perfil clínico e Doppler ecocardiográfico de pacientes com febre reumática e exame clínico normal, após pelo menos cinco anos do primeiro episódio, e discutir a contribuição da ecocardiografia Doppler no suporte à decisão de suspender a profilaxia secundária. **Metodologia:** Estudo observacional, longitudinal, incluiu 183 pacientes com febre reumática e exame clínico normal, após cinco ou mais anos do surto inicial. Esses pacientes foram submetidos à avaliação Doppler ecocardiográfica quanto ao grau de valvopatias mitral e/ou aórtica. De acordo com as recomendações vigentes, a suspensão da profilaxia secundária foi avaliada. **Resultados:** Dos 183 pacientes, 77 (42,0%) tiveram cardite. A cardiopatia crônica subclínica ocorreu em 79% dos pacientes que tiveram cardite e em 25% daqueles sem cardite. Dos 35 pacientes que tiveram cardite e estavam em fase de suspensão da profilaxia, a valvopatia residual foi observada em todos, enquanto que dos 62 que não tiveram cardite, apenas 27% apresentavam valvopatia residual. Quando critérios ecocardiográficos Doppler foram considerados e aplicados aos pacientes que apresentavam tempo de profilaxia e idade adequados para suspensão; a profilaxia seria mantida em 13 (37%) dos pacientes que tiveram cardite e em apenas dois (3%) dos sem cardite. **Conclusão:** A normalização da ausculta cardíaca nem sempre se acompanha de normalização Doppler ecocardiográfica. Os critérios ecocardiográficos Doppler e da morfologia valvar devem ser avaliados à suspensão da profilaxia secundária.

Palavras-chave: febre reumática, profilaxia, valvopatia, Doppler ecocardiografia

INTRODUÇÃO

A febre reumática (FR) é uma doença sistêmica, autoimune e pós-infecciosa, cujo acometimento do endocárdio valvar é determinante do prognóstico. Apesar dos avanços tecnológicos, continua sendo a causa mais importante de mortalidade por cardiopatia adquirida em jovens de países em desenvolvimento¹. A administração regular e prolongada de antibióticos é ainda a forma mais segura de evitar ou atenuar o agravo valvar nos pacientes com febre reumática, sendo recomendada para todos os pacientes após o diagnóstico de febre reumática aguda (FRA) ou cardiopatia reumática crônica (CRC)^{2,3,4,5,6}.

A determinação da duração da profilaxia baseia-se na avaliação dos riscos de recorrência e de agravo do dano valvar. As recomendações atuais avaliam estes riscos, baseando-se na idade do paciente, na duração da doença, no envolvimento cardíaco inicial (cardite) e na presença de valvopatia residual^{2,7,8,9,10,11}. A importância da idade foi evidenciada em estudos que demonstraram que as recorrências foram menos frequentes após 25 anos e mais rara após os 30 anos^{2,12}. Além disso, as recorrências são mais comuns nos primeiros cinco anos após a FRA e, em geral, mimetizam a apresentação inicial^{13,14}, tornando a cardite prévia um importante fator de risco. Ressalta-se ainda a importância do grau de exposição do indivíduo ao agente infeccioso, considerando-se o tipo de profissão, que envolve maior contato com escolares e adolescentes, e as condições de moradia e aglomerações.

O advento da ecocardiografia Doppler proporcionou melhor detecção e avaliação das lesões valvares. A utilização deste método no diagnóstico de cardite continua controversa ao longo das últimas décadas^{15,16,17,18,20}. Sua utilização no acompanhamento de pacientes com valvopatia e na avaliação de critérios de indicação de tratamento percutâneo ou de troca valvar está bem definido. No entanto, sua utilização na decisão de suspensão da profilaxia secundária, especialmente naqueles casos nos quais já houve normalização da ausculta cardíaca, não está bem estabelecida^{2,7,8,9,10,11}.

O presente estudo objetiva avaliar os achados Doppler ecocardiográficos nos pacientes com FR e exame clínico normal, após pelo menos cinco anos do primeiro episódio, e discutir a contribuição da Doppler ecocardiografia na decisão de suspensão da profilaxia secundária.

PACIENTES E MÉTODOS

Estudo observacional, longitudinal, conduzido no Ambulatório de Febre Reumática do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, no período de Março de 2009 a Dezembro de 2010. Todos os pacientes atendidos neste período, com diagnóstico de FRA de acordo com critérios de Jones e que apresentavam cinco ou mais anos de doença, foram avaliados por dois examinadores independentes. Foram selecionados, consecutivamente, aqueles com exame clínico, eletrocardiográfico e radiológico normais, atestados por dois examinadores, e que aceitaram participar do estudo assinando o termo de consentimento livre e esclarecido.

Todos foram submetidos à avaliação ecocardiográfica Doppler transtorácica por examinador que desconhecia as condições atuais do paciente quanto ao envolvimento cardíaco. Os equipamentos utilizados foram os da marca comercial *Siemens-Acuson CV 50* e *Hewlett Packard* versão 1500, por meio do uso dos transdutores adequados.

Foram avaliados os aspectos morfológicos e os fluxos transvalvares mitral e aórtico através de ecocardiografia bidimensional, modo M e Doppler pulsado e contínuo. Os critérios Doppler ecocardiográficos usados na definição de valvopatia mitral e/ou aórtica não fisiológica estão descritos no quadro 6.3.1. Os critérios para quantificação das lesões valvares foram os recomendados pela literatura, categorizando o grau da(s) lesão(ões) em leve, moderada e grave²¹. A evolução das lesões valvares foi analisada de acordo com os achados dos exames ecocardiográficos Doppler inicial (ao diagnóstico) e final.

Todos os pacientes que preenchiam os critérios de idade e tempo de doença, de acordo com as recomendações das Diretrizes Brasileiras para o

diagnóstico, tratamento e prevenção da febre reumática (2009)¹⁰ foram distribuídos de acordo com a ocorrência de cardite na FRA e de acordo com a persistência de valvopatia residual leve ou bem definida à avaliação ecocardiografia Doppler final e avaliados quanto à indicação de suspensão da profilaxia secundária (Quadro 6.3.2).

Os exames considerados normais incluíram aqueles sem nenhuma anormalidade morfológica e com fluxos transvalvares normais ou regurgitações valvares sugestivas de fisiológicas. Os exames alterados (valvopatia residual) incluíram disfunções valvares mitral e/ou aórtica não fisiológicas de qualquer grau, associadas a alterações morfológicas da valva mitral (Quadro 6.3.1).

Quadro 6.3.1 Critérios usados para definição de valvopatias mitral e/ou aórtica não fisiológicas na avaliação ecocardiográfica Doppler

CRITÉRIOS DOPPLER
Comprimento do jato regurgitante ≥ 2 cm além do plano valvar mitral ou $\geq 1,0$ além do plano valvar aórtico Jato regurgitante visto em pelo menos 2 planos Jato em mosaico com pico de velocidade > 3 m/s Jato persistindo durante toda sístole (mitral) ou toda diástole (aórtica) Jato de regurgitação mitral excêntrico (efeito coanda) ou de direção posterior
CRITÉRIOS MORFOLÓGICOS PARA AVALIAÇÃO DA VALVA MITRAL
Espessamento do folheto anterior mitral (especialmente da ponta)³ 4 mm ou “dogleg deformity” . Calcificações Prolapso do folheto anterior da valva mitral Espessamento do aparato subvalvar mitral e/ou encurtamento de cordoalhas Restrição de mobilidade de folheto posterior Restrição de mobilidade do folheto anterior Falha de coaptação de folhetos

* Critérios baseados na recomendação da OMS para diagnóstico da cardite subclínica (2004)², Veasy (1995)¹⁵ e Paar (2010)²² para valvopatia reumática, com modificações.

A valvopatia mitral residual leve foi caracterizada basicamente por:

- Alteração da morfologia valvar mitral: espessamento valvar ≥ 4 mm e folheto posterior com mobilidade preservada ou com restrição leve.
- Regurgitação mitral não fisiológica e de grau leve.

Da mesma maneira, a valvopatia residual mais significativa foi denominada definitiva e foi caracterizada por:

- Alterações morfológicas e/ou Doppler ecocardiográficos da valva mitral em maior grau que o da valvopatia mitral residual leve e/ou
- Associação com regurgitação não fisiológica da valva aórtica, de qualquer grau.

Os pacientes com essas alterações valvares residuais e com ausculta cardíaca normal foram definidos como portadores de cardiopatia crônica subclínica.

Quadro 6.3.2 Recomendações das Diretrizes Brasileiras para o diagnóstico, tratamento e prevenção da febre reumática (2009)¹⁰ quanto a duração da profilaxia secundária

CATEGORIAS	RECOMENDAÇÕES
A - Febre reumática sem cardite prévia	⇒ Até 21 anos ou 5 anos após o último surto, valendo o que cobrir maior período ²³
B - Febre reumática com cardite prévia, insuficiência mitral leve residual ou resolução da lesão valvar	⇒ Até 25 anos ou 10 anos após o último surto, valendo o que cobrir maior período ²
C - Lesão valvar residual moderada a grave ou após cirurgia valvar.	⇒ Até 40 anos ou por toda a vida ^{2,23}
D - Após cirurgia valvar	⇒ Por toda a vida ²

Quadro 6.3.3 Critérios Clínicos e ecocardiográficos Doppler sugeridos para avaliação da suspensão da profilaxia secundária da febre reumática

AVALIAÇÃO CLÍNICA E ECOCARDIOGRÁFICA DOPPLER	CONDUTA
Exame clínico e ecocardiografia Doppler normais	⇒ Idade ≥ 21 anos ou ≥ 5 anos de profilaxia, nos que não tiveram cardite ⇒ Idade ≥ 25 anos ou ≥ 10 anos de profilaxia nos que tiveram cardite
Exame clínico e ecocardiografia Doppler alterados	⇒ Até 40 anos ou toda vida
Exame clínico normal e ecocardiografia Doppler alterada:	
1. Valvopatia mitral residual leve	⇒ Idade ≥ 21 anos ou ≥ 5 anos de profilaxia, nos que não tiveram cardite ⇒ Idade ≥ 25 anos ou ≥ 10 anos de profilaxia nos que tiveram cardite
2. Valvopatia mitral residual bem definida ou associada à regurgitação aórtica não fisiológica, de qualquer grau	⇒ Idade de 40 anos ou toda vida

Fonte: Recomendações sugeridas pelos autores após análise dos resultados do estudo e baseadas em recomendações das Dietrizes Brasileiras para Diagnóstico, Tratamento e Prevenção da Febre Reumática (2009)¹⁰.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados com utilização do programa estatístico Epi Info versão 6.04 de domínio público. Os resultados descritivos foram obtidos utilizando-se frequências e porcentagens para as características das diversas variáveis categóricas e da obtenção de medidas de tendência central (média e mediana) e medidas de dispersão (desvio-padrão) para as variáveis quantitativas. As variáveis categóricas foram comparadas pelo qui-quadrado (χ^2). Adotou-se o nível de significância de $p \leq 0,05$.

QUESTÕES ÉTICAS

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais. Os dados coletados foram gravados em banco de dados específico e protegido os direitos éticos dos pacientes.

Todos os pacientes e seus responsáveis foram esclarecidos quanto a natureza do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

RESULTADOS

Dos 183 pacientes incluídos no estudo, 103 (56%) eram do gênero do feminino, com idade entre 10 e 35 anos (média de $21 \pm 5,1$ e mediana de 21) e o tempo de doença variou de oito a 20 anos (média de $13,9 \pm 3,9$ anos). A idade do surto inicial variou de 3 a 17 anos (média de $9,0 \pm 2,9$ e mediana de 9,0). A frequência dos critérios maiores de Jones na fase aguda inicial foi cardite em 106 (58%), artrite em 71 (39%), coréia em 108 (59%), nódulos subcutâneos em seis (3%) e eritema marginado em três (1,5%). O grau da cardite foi leve em 68 (63%), moderado 27 (26%) e grave 11(10%). Todos estavam em uso regular de profilaxia secundária com penicilina G benzatina na dose de 1.200.000 UI, sendo 88% destes a cada 21 dias e os demais a cada 28 dias.

A ocorrência de cardite, o grau de cardite moderado ou grave, o grau de regurgitação mitral (RM) moderado ou grave, o grau de regurgitação aórtica (RAo) moderado ou grave e a associação de RM e RAo no surto inicial foram as variáveis associadas com valvopatia residual após cinco anos do diagnóstico (Tabela 6.3.1).

Os achados dos exames Doppler ecocardiográficos inicial e final estão sumarizados na figura 6.3.1. Observa-se cardite subclínica em 38 casos (36%). A RM foi a lesão valvar predominante tanto na cardite clínica quanto na subclínica e na fase crônica. A cardiopatia crônica subclínica ocorreu em 79% dos pacientes que tiveram cardite e em 25% daqueles sem cardite.

Tabela 6.3.1 Características clínicas e ecocardiográficas Doppler dos pacientes no surto agudo inicial, com ausculta normal, após cinco anos do diagnóstico (n = 183)

Variáveis		Valvopatia residual		Qui-quadrado	p
		Presente	Ausente		
Gênero					
	Masculino	28	51	3,3	0,0694
	Feminino	52	52		
Idade surto inicial					
	≤ 10 anos	59	72	0,17	0,68
	> 10 anos	21	31		
Cardite					
	Ausente	26	80	43,14	< 0,0001
	Leve	29	18		
	Moderada	14	5		
	Grave	11	0		
Tempo de doença					
	5 a 10 anos	28	41	4,55	0,21
	11 a 15 anos	31	41		
	16 a 20 anos	19	14		
	> 20 anos	2	7		
Idade final					
	< 18 anos	33	39	0,23	0,89
	18 a 24 anos	34	47		
	≥ 25 anos	13	17		
Regurgitação mitral					
	Ausente	4	68	76,36	< 0,0001
	Leve	38	26		
	Moderada	32	9		
	Grave	6	0		
Regurgitação aórtica					
	Ausente	54	85	8,56	0,036
	Leve	22	18		
	Moderada	3	0		
	Grave	1	0		
Regurgitação mitral e aórtica					
	Presente	50	15	43,11	< 0,0001
	Ausente	30	88		

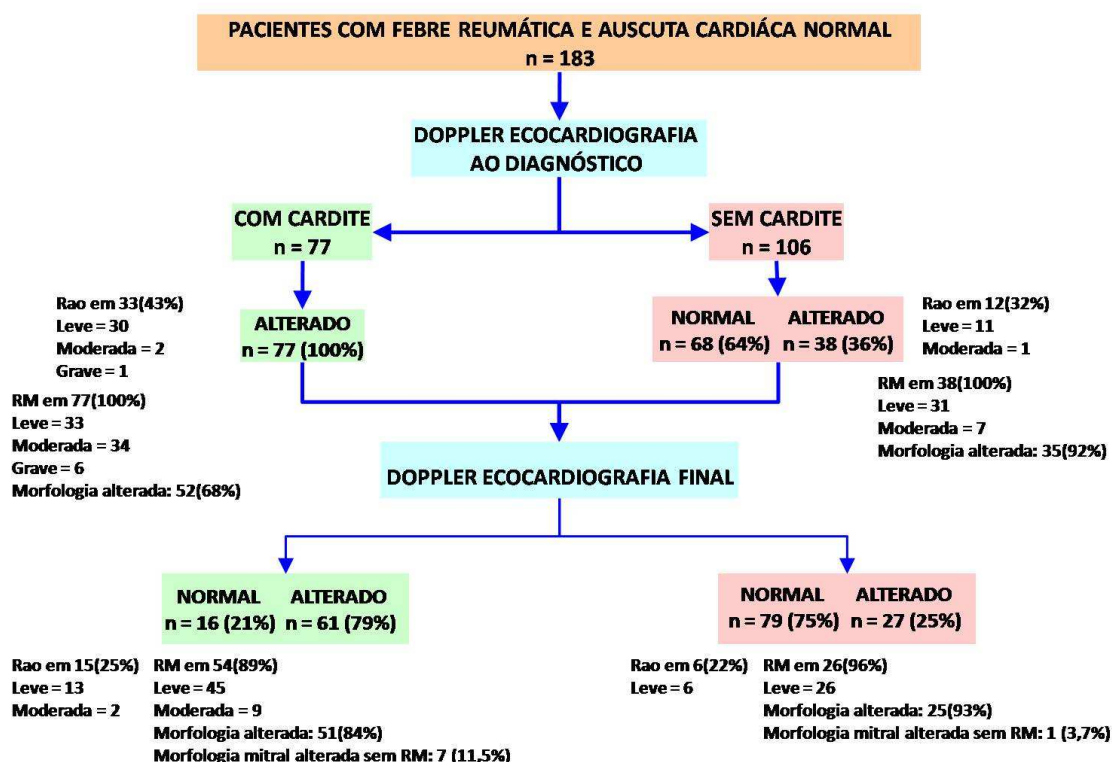


Figura 6.3.1 Avaliação ecocardiográfica Doppler final e da fase aguda de pacientes com febre reumática e exame cardiovascular normal.

RM: Regurgitação mitral não fisiológica; RAo: Regurgitação aórtica não fisiológica.

No grupo com cardite (n= 77), constatou-se normalização ecocardiográfica Doppler em apenas 16(21%) pacientes. Dos 61(79%) que continuaram alterados, todos apresentavam alterações na valva mitral, sendo 54(89%) com lesões regurgitativas, das quais nove (17%) era grau moderado; e 51(84%) apresentavam alterações morfológicas. Destes, cinco (8%) mostraram grande comprometimento da morfologia valvar mitral (folheto anterior medindo ≥ 5 mm, espessamento subvalvar e espessamento e redução da mobilidade do folheto posterior e redução da área valvar, com medidas variando de 2,3 a 2,5 cm²). Apenas três pacientes apresentavam morfologia mitral normal. Em sete pacientes houve redução do grau de RM, com critérios para classificação da mesma como fisiológica, mas permaneceram com morfologia valvar mitral alterada. Em 15 (25%) dos pacientes havia RAo associada a RM, sendo que em dois (2,6%) o grau da RAo era moderado. Nenhuma valvite grave no surto inicial apresentou

resolução completa à avaliação ecocardiografia Doppler final, sendo que todos pacientes permaneceram com alterações na morfologia valvar mitral e o grau de regurgitação regrediu para leve ou moderado.

No grupo sem cardite (n=106), houve normalização das alterações valvares à avaliação ecocardiográfica Doppler final em 11 (28,9%) dos 38 pacientes que tiveram cardite subclínica. Dos 27 exames que persistiram alterados, todos apresentavam alterações da valva mitral, sendo regurgitação em 26 (96%) e alterações morfológicas em 25 (93%). Apenas em um havia alteração morfológica da valva mitral sem RM “patológica” e em dois a morfologia era normal com regurgitação leve não fisiológica. Houve RAO em seis (22%) pacientes, sendo cinco associada à RM. Alterações morfológicas da valva aórtica foram observadas em apenas três pacientes. Todas as valvites moderadas nesse grupo sem cardite regrediram para regurgitação de grau leve após cinco anos de evolução.

Em ambos os grupos, as alterações morfológicas mais freqüentes da valva mitral foram espessura do folheto anterior ≥ 4 mm (100%), redução da mobilidade do folheto posterior (85%), espessamento do aparelho subvalvar (56%) e prolapso do folheto anterior (30%).

AVALIAÇÃO DA SUSPENSÃO DA PROFILAXIA SECUNDÁRIA DE ACORDO COM CRITÉRIOS CLÍNICOS E ECOCARDIOGRÁFICOS DOPPLER

Dos 183 pacientes do estudo, 97 (53%) apresentavam critérios de idade e/ou tempo de doença para suspensão da profilaxia secundária. Dos 35 pacientes que tiveram cardite e estavam em fase de suspensão da profilaxia, a análise ecocardiográfica Doppler mostrou que em 13 (37%) havia sinais de valvopatia residual definitiva e em 22 (63%) de leve, mas nenhum exame foi normal. Já nos 62 pacientes que não apresentaram cardite, apenas dois (3%) apresentavam valvopatia residual definitiva, 15 (24%) valvopatia residual leve e a maioria, 45(73%), apresentava exame normal.

Quando considerados critérios para avaliação ecocardiográfica (Quadro 6.3.3), a profilaxia seria mantida em 13 (37%) pacientes do grupo com cardite e em apenas dois (3%) do grupo sem cardite (Figura 6.3.2).

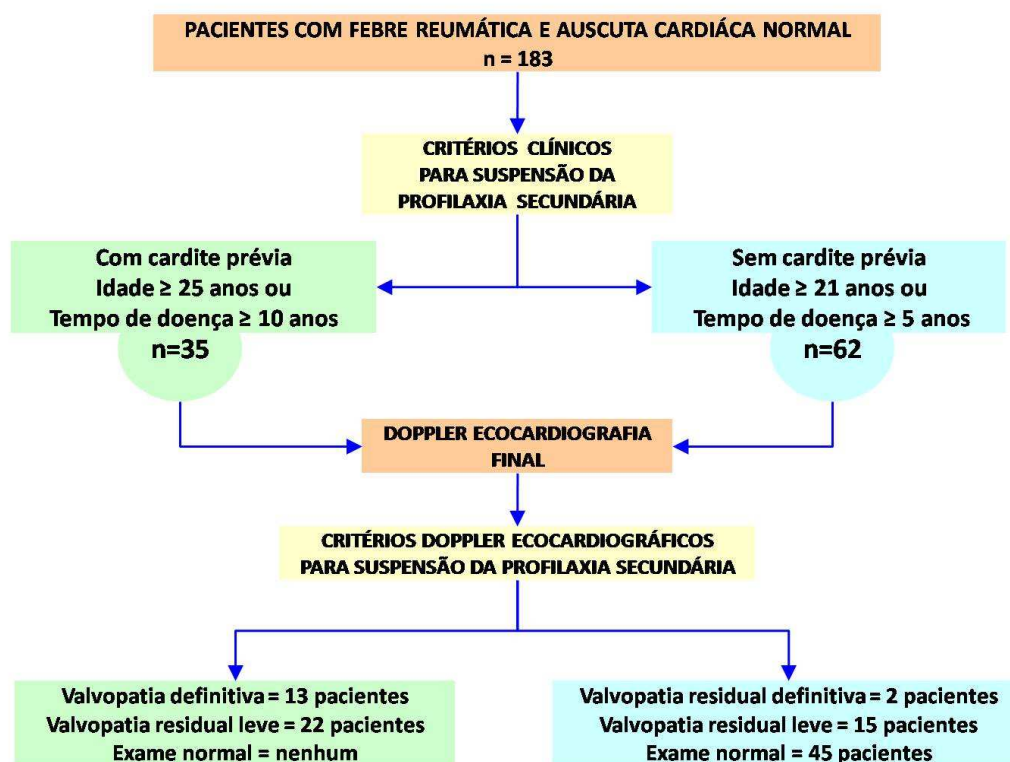


Figura 6.3.2 Adesão aos critérios de suspensão da profilaxia secundária da febre reumática, considerando os pacientes com ausculta normal na fase crônica e os achados ecocardiográficos Doppler.

As figuras 6.3.3 e 6.3.4 ilustram os achados ecocardiográficos Doppler destes pacientes em relação à valva mitral normal e à valvopatia residual definitiva, respectivamente.

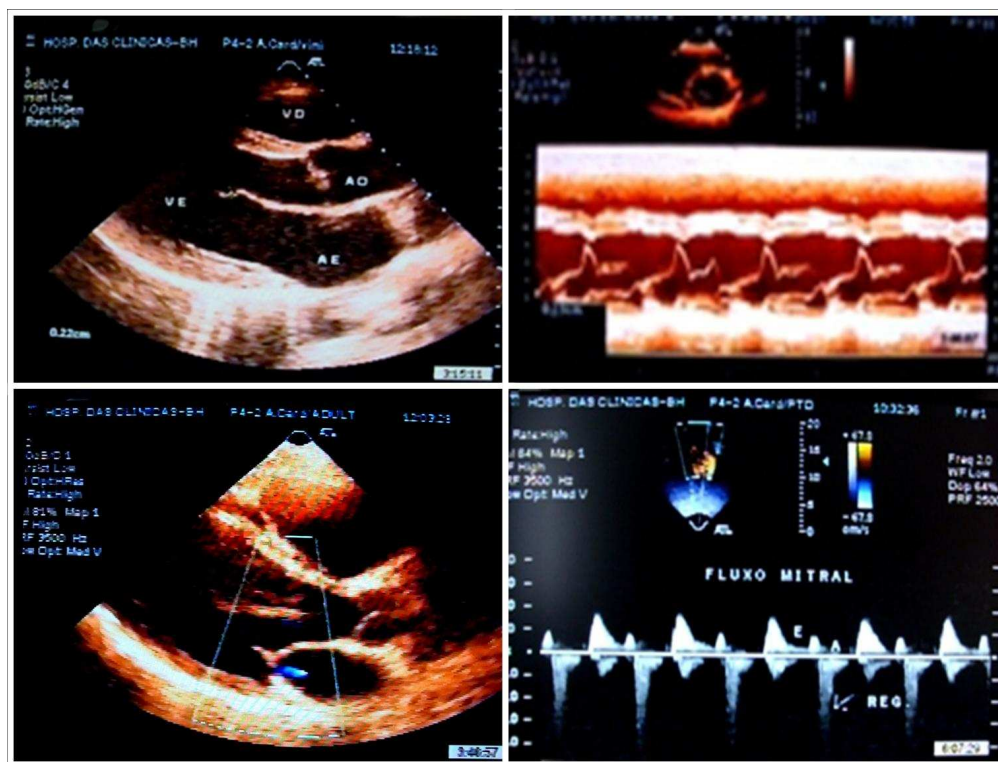


Figura 6.3.3 Análise ecocardiográfica Doppler de paciente com febre reumática e ausculta cardíaca normal: valva mitral com morfologia normal e regurgitação fisiológica

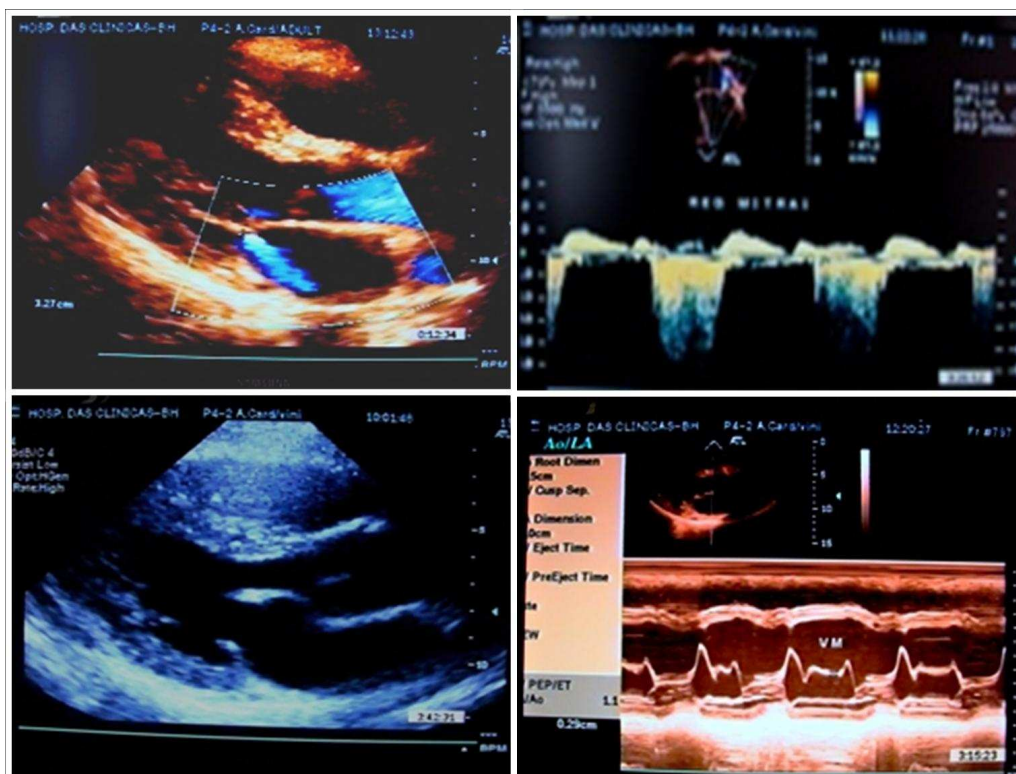


Figura 6.3.4 Análise ecocardiográfica Doppler de paciente com febre reumática e ausculta cardíaca normal: valvopatia mitral com morfologia alterada e regurgitação mitral leve e não fisiológica.

DISCUSSÃO

O uso sistematizado da ecocardiografia Doppler em diversas partes do mundo tem demonstrado que este método é muito mais sensível que o exame clínico no diagnóstico da CRC, auxiliando na decisão do início da profilaxia secundária^{24,25,26}. Porém o uso deste exame na decisão da suspensão da profilaxia ainda não está bem esclarecido. Os critérios usados para diagnóstico da cardite foram baseados em alterações Doppler, uma vez que as regurgitações valvares são as mais frequentes nesta fase. Porém, não parecem ser adequados para avaliação na fase de suspensão da profilaxia. São necessários parâmetros de avaliação morfológica, já que com o aumento do tempo de doença poderá haver regressão ou diminuição das lesões regurgitativas e aumento das alterações morfológicas.

Marijon *et al*²⁷, em estudo realizado através de “screening” ecocardiográfico, agregaram critérios morfológicos aos critérios Doppler vigentes para diagnóstico de cardiopatia reumática subclínica em população de alta prevalência da doença e observaram que houve risco de perda de três quartos dos casos, se considerados apenas as alterações de fluxos transvalvares mitral e/ou aórtico ao Doppler. Da mesma forma, este risco pode ocorrer nos pacientes na fase de suspensão da profilaxia. A menor frequência de alterações morfológicas na fase aguda justifica a utilização dos critérios Doppler, porém na fase crônica as regurgitações podem regredir e não serem tão importantes quanto as alterações morfológicas. Acrescenta-se a isto o fato de a população analisada incluir também adultos jovens que não seriam tão jovens para manter lesões regurgitantes exuberantes, nem com idade suficiente para desenvolverem lesões estenóticas bem definidas.

Estudo realizado na Nicarágua por Paar *et al*²², incluindo 150 crianças de 5 a 15 anos e 489 adultos de 20 a 35 anos, também encontraram prevalência de FR maior que a previamente conhecida, através da utilização da ecocardiografia Doppler associada à avaliação clínica. Estes autores são concordantes quanto ao uso do ecocardiograma como suporte ao diagnóstico da cardiopatia reumática e organizaram critérios Doppler

ecocardiográficos para classificação do diagnóstico da CRC em definitiva, provável e possível. No presente estudo foram utilizados alguns destes critérios e houve concordância com estes tanto no diagnóstico da cardite subclínica quanto no da cardiopatia crônica subclínica.

Sliwa *et al*²⁸ demonstraram em estudo sobre as características da CRC diagnosticada em adultos do Sul da África, que a frequência da RM “pura” apresenta declínio importante após os 20 anos de idade, enquanto que há aumento das lesões estenóticas “puras” e das combinadas, a partir de então. Os achados destes autores são semelhantes aos do presente estudo, observando-se que há uma faixa de idade na qual as lesões valvares regurgitativas apresentam regressão, mas as lesões estenóticas ainda não estão bem definidas. Este fato corresponderia ao achado de ausculta cardíaca normal observado, mas com alterações transitórias à ecocardiografia, predominando alterações morfológicas da valva mitral, as quais muitas vezes são pouco valorizadas.

Como já estabelecidos nas várias diretrizes, os dados obtidos neste estudo reforçam a importância de se valorizar a ocorrência de cardite prévia na avaliação da duração da profilaxia secundária. Na fase aguda, a prevalência da valvite subclínica foi de 36% dentre aqueles sem sinais de cardite clínica e a ecocardiografia Doppler final determinou prevalência de cardiopatia crônica subclínica em 25%. Ocorreu normalização ecocardiográfica em 28,9% destes casos subclínicos e não houve piora em nenhum. O mesmo não ocorreu na população que sofreu cardite clínica, pois 79% dos pacientes persistiram com alterações e em apenas 21% houve normalização dos achados ecocardiográficos Doppler, mas em nenhum dos pacientes que tiveram valvite grave. No grupo que não apresentou cardite, a ecocardiografia Doppler contribuiu em não indicar a suspensão da profilaxia em dois (3,2%) dos 62 pacientes que tinham critérios clínicos para retirada, mas persistiam com valvopatia definitiva. Já no grupo com cardite prévia, a ecocardiografia Doppler não indicou a suspensão da profilaxia em 13 casos (43%) com valvopatia definitiva. Cinco Pacientes mostraram morfologia da valva mitral muito comprometida, evoluindo para

estenose, embora ainda não apresentassem critérios ecocardiográficos Doppler para esta classificação.

Estudos^{4,5,29} mostram que a adesão adequada à profilaxia secundária pode levar à regressão do grau da valvopatia em cerca de 50 a 70% dos pacientes com CRC após uma década, especialmente nos casos de lesões leves³⁰. Em áreas de grande prevalência da doença, a profilaxia secundária deve ser prolongada nos pacientes com sinais de valvopatia definitiva à ecocardiografia Doppler, com o objetivo de reduzir os agravos valvares através da prevenção das recidivas. Estes pacientes devem ser acompanhados clinicamente e, na fase de suspensão da profilaxia secundária, a ecocardiografia Doppler deverá ser realizada.

CONCLUSÃO

A normalização da ausculta cardíaca em pacientes com FR nem sempre se acompanhada de normalização ecocardiográfica Doppler. A resolução de lesões regurgitativas e o achado de morfologia valvar pouco alterada são pouco esclarecedores quanto à evolução prognóstica em uma população jovem.

Nos dias atuais, diante da disponibilidade cada vez maior da ecocardiografia Doppler e de sua maior sensibilidade em relação ao exame físico, deve-se associá-la à avaliação clínica do paciente, na decisão de suspensão da profilaxia secundária. Diante dos resultados do presente estudo, recomenda-se a realização da ecocardiografia Doppler, por examinador experiente, com análise da morfologia valvar mitral e dos fluxos transvalvares mitral e aórtico em todo paciente à época da suspensão da profilaxia, particularmente naqueles com história prévia de cardite.

REFERÊNCIAS

1. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis*. 2005;5: 685-94.
2. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: report of a WHO expert consultation on rheumatic fever and rheumatic heart disease. *World*

Health Organization. Geneva, 2001 Oct 29 - Nov 1. Geneva: WHO; 2004.

3. Beggs S, Peterson G, Tompson A. Antibiotic use for the prevention and treatment of rheumatic fever and rheumatic heart disease in children. Report for the 2nd Meeting of World Health Organization's subcommittee of the Expert Committee of the Selection and Use of Essential Medicines; 2008 Oct 29-Sept 3; Geneva: WHO; 2008.
4. Sanyal SK, Berry AM, Duggal S, Hooja V, Ghosh S. Sequelae of the initial attack of acute rheumatic fever in children from north India. A prospective 5-year follow-up study. *Circulation* 1982; 65:375–379
5. Majeed HA, Batnager S, Yousof AM, Khuffash F, Yusuf AR. Acute rheumatic fever and the evolution of rheumatic heart disease: a prospective 12 year follow-up report. *J Clin Epidemiol* 1992;45:871–875
6. Lue HC, Wu MH, Wang JK, Wu FF, Wu YN. Three versus four-week administration of benzathine penicillin G: effects on incidence of streptococcal infections and recurrences of rheumatic fever. *Pediatrics* 1996;97:984–988
7. Carapetis JR, Brown A, Wilson NJ, Edwards KN. Rheumatic Fever Guidelines Writing Group. An Australian guideline for rheumatic fever and rheumatic heart disease: An abridged outline. *Med J Aust*. 2007; 186:581–586.
8. Atatoa-Carr P, Lennon D, Wilson N. New Zealand Rheumatic Fever Guidelines Writing Group. Rheumatic fever diagnosis, management, and secondary prevention: A New Zealand guideline. *N Z Med J*. 2008; 121:59–69.
9. Saxena A, Kumar RK, Gera RP, Radhakrishnan S, Mishra S, Ahmed Z. Consensus guidelines on pediatric acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Indian Pediatr*. 2008 Jul; 45 (7): 565-7.

10. Barbosa PJB, Müller RE, Latado AL, Achutti AC, Ramos AIO, Weksler C, Mota CCC, Santos CCLS, Sá DTM, Silva DLMS, Câmara EJN, Borges FMS, Gonçalves HAT, Costa GB, Bertolotti JC, Afiune JY, Guilherme L, Saraiva LCR, Barbosa MM, Kuschnir MCC, Hilário MOE, Kiss MHB, Menezes MS, Souza PG, Torres RPA, Ramos RF, Oliveira SKF. Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico, Tratamento e Prevenção da Febre Reumática da Sociedade Brasileira de Cardiologia, da Sociedade Brasileira de Pediatria e da Sociedade Brasileira de Reumatologia. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(3 supl.4):1-18.
11. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, Rowley AH, Shulman ST, et al; American Academy of Pediatrics. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. *Circulation.* 2009; 119: 1541-51.
12. Spinetto HD. The Auckland Rheumatic Fever Register 1993-1999: an audit (Masters thesis). Auckland University, 2002.
13. Meira, ZMA., Goulart, EMA, Araújo, FDR, Capuruço, CAB, Mota, CCCM. Influência dos surtos de recidiva da febre reumática no desenvolvimento de valvopatia crônica em crianças e adolescentes. *Revista Médica de Minas Gerais* 2008; 18:236–242.
14. Richmond P, Harris L Rheumatic Fever in the Kimberley Region of Western Australia *Journal of Tropical Pediatrics* 1998; 44: 148-152.
15. Veasy LG. Rheumatic fever: T. Duckett Jones and the rest of the story. *Cardiol Young.* 1995; 5: 293-301.

16. Narula J, Chandrasekhar Y, Rahimtoola S. Diagnosis of Active Rheumatic Carditis : The Echoes of Change. *Circulation*. 1999; 100:1576-1581.
17. Beg A, Sadiq M. Subclinical Valvulitis in Children with Acute Rheumatic Fever. *Pediatr Cardiol*. 2008; 29:619–623
18. Nigel JW, Neutze JM. Echocardiographic diagnosis of subclinical carditis in acute rheumatic fever. *International Journal of Cardiology*. 1995; 50: 1-6.
19. Vasan RS, Shrivastava S, Vijayakumar M et al. Echocardiographic Evaluation of Patients With Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Carditis. *Circulation* 1996; 94: 73–82.
20. Carapetis JR, Tubridy-Clark M. Subclinical carditis in rheumatic fever: a systematic review. *Int. J Cardiol*. 2007; Jun 25; 119(1):54-8.
21. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease). *Circulation* 2008;118:523–661
22. Paar JA, Berrios NM, Rose JD, Cáceres M, Pena R, Pérez W, Chen-Mok M, Jolles E, Dale JB. Prevalence of Rheumatic Heart Disease in Children and Young Adults in Nicaragua *Am J Cardiol* 2010;105:1809–1814
23. Dajani A, Taubert K, Ferrieri P, Peter G, Shulman S; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the American Heart Association. Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals. *Pediatrics*. 1995 Oct; 96 (4 Pt. 1): 758-764

24. Marijon E, Ou P, Celermajer DS, Ferreira B, Mocumbi AO, Jani D, Paquet C, Jacob S, Sidi D, Jouven X. Prevalence of rheumatic heart disease detected by echocardiographic screening. *N Engl J Med* 2007;357:470–476.
25. Pastore S, De Cunto A, Benettoni A, Berton E, Taddio A and Lepore L. The resurgence of rheumatic fever in a developed country area: the role of echocardiography. *Rheumatology* 2011;50:396–400
26. Carapetis JR, Hardy M, Fakakovikaetau T, et al: Evaluation of a screening protocol using auscultation and portable echocardiography to detect asymptomatic rheumatic heart disease in Tongan schoolchildren. *Nat Clin Prac Cardiovasc Med* 2008;5:411–417.
27. Marijon E, Celermajer DS, Tafflet M, El-Haou S, Jani DN, Ferreira B, Mocumbi AO, Paquet C, Sidi D, Jouven X. Rheumatic heart disease screening by echocardiography: the inadequacy of world health organization criteria for optimizing the diagnosis of subclinical disease. *Circulation* 2009;120:663– 668.
28. Sliwa K, Carrington M, Mayosi BM, Zigiriadis E, Mvungi R, Stewart S. Incidence and characteristics of newly diagnosed rheumatic heart disease in Urban African adults: insights from the Heart of Soweto Study *European Heart Journal* 2010; 31:719–727
29. Pena R, Perez W, Melendez M, Kallestal C, Persson LA. The Nicaraguan Health and Demographic Surveillance Site, HDSS-Leon: a platform for public health research. *Scand J Public Health* 2008;36:318–325.
30. Rheumatic Fever Working Party (1965) The natural history of rheumatic fever and rheumatic heart disease: ten-year report of a cooperative clinical trial of ACTH, cortisone, and aspirin. *Circulation* 32:457–476.

6.2.1 USE OF DOPPLER ECHOCARDIOGRAPHY TO SUPPORT THE DECISION OF DISCONTINUING SECONDARY PROPHYLAXIS IN PATIENTS WITH RHEUMATIC FEVER AND NORMAL CARDIAC AUSCULTATION

Use of Doppler Echocardiography to Support the Decision of Discontinuing Secondary Prophylaxis in Patients with Rheumatic Fever and Normal Cardiac Auscultation

Araújo, Fátima Derlene R¹; Goulart, Eugênio Marcos A²;
Meira, Zilda Maria A²

1- MD, *Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais* -
Brazil

2- Associate Professors, *Universidade Federal de Minas Gerais School of
Medicine-Brazil*

ABSTRACT

Introduction: Secondary prophylaxis remains the safest way to prevent or minimize heart valve damage in patients with rheumatic fever. However, criteria to determine duration of prophylaxis have not been well established. **Objectives:** To evaluate the clinical and Doppler echocardiographic profile of patients with rheumatic fever and normal clinical examination after at least five years of the first episode, and to discuss the contribution of Doppler echocardiography in supporting the decision of discontinuing secondary prophylaxis. **Methodology:** Observational longitudinal study including 183 patients with rheumatic fever and normal clinical examination after five years or more of the initial attack. These patients underwent Doppler echocardiography to study the severity of mitral and/or aortic valvular disease. According to current recommendations, discontinuation of secondary prophylaxis was analyzed. **Results:** Of the 183 patients, 77 (42.0%) had carditis. Subclinical chronic heart disease occurred in 79% of patients with carditis and in 25% of those without carditis. Of the 35 patients with carditis who were in the period of discontinuation of prophylaxis, residual valvular heart disease was observed in all, whereas of the 62 without carditis, only 27% showed residual valvular heart disease. Considering Doppler echocardiographic criteria, prophylaxis would be continued in 13 (37%) of the patients with carditis and in only two (3%) of those without carditis. **Conclusions:** Return of cardiac auscultation to normal is not always accompanied by return of Doppler echocardiographic findings to normal. Criteria regarding Doppler echocardiographic findings and valve morphology should be evaluated by the time of discontinuation of secondary prophylaxis.

Key words: rheumatic fever, prophylaxis, valvular heart disease, Doppler echocardiography

INTRODUCTION

Rheumatic fever (RF) is a systemic, autoimmune post-infectious disorder that can affect the valvular endocardium, and this is determinant for the prognosis. Despite technological advancements, it remains the major cause of mortality for acquired heart disease among young adults in developing countries¹. Regular and prolonged administration of antibiotics remains the safest way to prevent or attenuate the valvular damage in patients with rheumatic fever, and is recommended for all patients diagnosed with acute rheumatic fever (ARF) or chronic rheumatic heart disease (CRHD)²⁻⁶.

Determination of duration of prophylaxis is based on the assessment of the risks of recurrence and of worsening of valvular damage. Current recommendations evaluate these risks based on patient age, disease duration, initial cardiac involvement (carditis) and on the presence of residual valvular heart disease^{2,7-11}. The importance of age has been evidenced in studies which demonstrated that recurrences were less frequent after 25 years, and rarer after 30 years^{2,12}. Also, recurrences are more common in the first five years after ARF and, in general, they mimic the initial presentation^{13,14}, thus making previous carditis an important risk factor. The importance of the degree of the individual's exposure to the infectious agent is also stressed, considering the type of profession, which may involve more contact with schoolchildren and adolescents, and housing conditions and agglomerations.

The introduction of Doppler echocardiography provided improved detection and assessment of heart valve lesions. Its use in the diagnosis of carditis has remained controversial throughout the past decades^{15-18,20}, although it is well defined in the follow-up of patients with valvular heart diseases and in the assessment of criteria for the indication of percutaneous treatment or heart valve replacement. However, its use to support the decision of discontinuing secondary prophylaxis is not well established, especially in those cases in which the cardiac auscultation has returned to normal^{2,7-11}.

The objective of the present study is to evaluate Doppler echocardiographic findings in patients with RF and normal clinical examination, after at least five years of the first episode, and to discuss the contribution of Doppler echocardiography in the decision of discontinuing secondary prophylaxis.

PATIENTS AND METHODS

Observational, longitudinal study conducted in the Rheumatic Fever Outpatient Clinic of *Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais*, in the period from March 2009 to December 2010. All patients diagnosed with AFR according to Jones criteria and with a five-year history of disease or longer seen within this period were evaluated by two independent examiners. Those with normal clinical examination, electrocardiography and chest radiography, as confirmed by two examiners, and who had agreed to participate in the study by giving written informed consent were consecutively selected.

All underwent transthoracic Doppler echocardiography by an examiner blind to the patient's current conditions regarding cardiac involvement. The ultrasound scanners used were Siemens-Acuson CV 50 and Hewlett Packard version 1500, by means of proper transducers.

The morphological aspects as well as transmitral and transaortic flows were assessed using two-dimensional, M-mode and continuous and pulsed Doppler echocardiography. The Doppler echocardiographic criteria used for the definition of non-physiological mitral and/or aortic valve disease are described in Table 6.4.1. Criteria used for quantification of valvular lesions were those recommended in the literature, and the severity of lesion(s) was categorized as mild, moderate and severe²¹. The course of valvular lesions was analyzed according to the initial (at diagnosis) and final Doppler echocardiographic findings.

All patients meeting age and time-of-disease criteria according to recommendations of the Brazilian Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of rheumatic fever (2009)¹⁰ were distributed according to the occurrence of carditis in ARF and to the persistence of mild or

permanent residual valvular heart disease on the final Doppler echocardiographic assessment, and evaluated as regards the indication to discontinue secondary prophylaxis (Box 6.4.2).

Tests were considered normal when there was no morphological abnormality; normal transvalvular flow; or valvular regurgitation suggestive of physiological regurgitation. Abnormal tests (residual valvular heart disease) included non-physiological mitral and/or aortic valve dysfunction of any degree associated with morphological alterations of the mitral valve (Box 6.4.1).

Box 6.4.1 Criteria used for the definition of non-physiological mitral and/or aortic valve disease as assessed by Doppler echocardiography

DOPPLER CRITERIA*
Regurgitant jet length ≥ 2 cm beyond the mitral valve plane or ≥ 1.0 cm beyond the aortic valve plane Regurgitant jet seen in at least 2 planes Mosaic jet with peak velocity > 3 m/s Persistent jet throughout systole (mitral) or diastole (aortic) Posteriorward or eccentric mitral regurgitant jet (Coanda effect)
MORPHOLOGICAL CRITERIA FOR MITRAL VALVE ASSESSMENT
Anterior mitral leaflet thickening (especially tip) ³ 4 mm or “dog leg deformity” Calcifications Anterior mitral valve leaflet prolapse Mitral subvalvular apparatus thickening and/or chordal shortening Restricted posterior leaflet motion Restricted anterior leaflet motion Incomplete leaflet coaptation

* Criteria based on WHO's recommendations for the diagnosis of subclinical carditis (2004)², Veasy (1995)¹⁵ and Paar (2010)²² for rheumatic valvular disease, modified.

Mild residual mitral valve disease was basically characterized by:

- Morphological alterations of the mitral valve: heart valve thickening ≥ 4 mm and posterior leaflet with preserved or slightly restricted motion.
- Mild non-physiological mitral regurgitation.

Likewise, permanent residual valvular heart disease was characterized by:

- Morphological and/or Doppler echocardiographic alterations of the mitral valve more severe than that of mild residual mitral valve disease and/or
- Association with non-physiological aortic valve regurgitation of any degree.

Patients with these residual heart valve abnormalities and normal cardiac auscultation were defined as having subclinical chronic heart disease.

Box 6.4.2 Recommendations of the Brazilian Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of rheumatic fever (2009)¹⁰ regarding duration of secondary prophylaxis

CATEGORIES	RECOMMENDATIONS
A - Rheumatic fever without previous carditis	⇒ Until 21 years or 5 years after the last attack, whichever is longer ²³
B - Rheumatic fever with previous carditis, residual mild mitral regurgitation or regression of valvular lesion	⇒ Until 25 years or 10 years after the last attack, whichever is longer ²
C - Moderate to severe residual valvular lesion or following heart valve surgery	⇒ Until 40 years of throughout life ^{2,23}
D - Following heart valve surgery	⇒ Until 40 years or throughout life ²

Box 6.4.3 Clinical and Doppler echocardiographic criteria used in the assessment of discontinuation of secondary prophylaxis of rheumatic fever

CLINICAL AND DOPPLER ECHOCARDIOGRAPHIC ASSESSMENTS	MANAGEMENT
Normal clinical examination and Doppler echocardiography	⇒ Age ≥ 21 years or ≥ 5 years of prophylaxis, for those without carditis ⇒ Age ≥ 25 years or ≥ 10 years of prophylaxis, for those with carditis
Abnormal clinical examination and Doppler echocardiography	⇒ Until 40 years of age or throughout life
Normal clinical examination and abnormal Doppler echocardiography:	
1. Mild residual mitral valve disease	⇒ Age ≥ 21 years or ≥ 5 years of prophylaxis, for those without carditis ⇒ Age ≥ 25 years or ≥ 10 years of prophylaxis, for those with carditis
2. Permanent residual mitral valve disease or associated with non-physiological aortic regurgitation of any degree	⇒ Until 40 years of age or throughout life

STATISTICAL ANALYSIS

Data were analyzed using the Epi Info version 6.04 statistical freeware. Descriptive results were obtained using frequencies and percentages for the characteristics of the different categorical variables; measurements of central tendency (mean and median) and of dispersion (standard deviation) were used for quantitative variables. Categorical variables were compared using the chi-square test (χ^2). The level of significance was set at $p < 0.05$.

ETHICAL ISSUES

The research protocol was approved by the Research Ethics Committee of *Universidade Federal de Minas Gerais*. The data collected were stored in a specific database and the ethical rights of patients were protected. All patients and guardians gave written informed consent.

RESULTS

Of the 183 patients included in the study, 103 (56%) were females with ages ranging from 10 to 35 years (mean of 21 ± 5.1 and median of 21) and the length of disease ranged from eight to 20 years (mean of 13.9 ± 3.9 years). Age at the initial attack ranged from 3 to 17 years (mean of 9.0 ± 2.9 and median of 9.0). The frequency of Jones major criteria in the initial acute phase was: carditis in 106 (58%); arthritis in 71 (39%); chorea in 108 (59%); subcutaneous nodules in six (3%); and erythema marginatum in three (1.5%). Severity of carditis was mild in 68 (63%), moderate in 27 (26%) and severe in 11 (10%). All were using secondary prophylaxis with penicillin G at a 1,200,000 IU dose regularly, 88% of whom every 21 days, and the remaining every 28 days.

The occurrence of carditis, moderate or severe carditis, moderate or severe mitral regurgitation (MR), moderate or severe aortic regurgitation (AoR), and the association between MR and AoR in the initial attack were the variables associated with residual valvular heart disease after five years of diagnosis (Table 6.4.1).

Initial and final Doppler echocardiographic findings are summarized in Figure 6.4.1. Subclinical carditis was observed in 38 cases (36%). MR was the predominant valvular lesion both in clinical and subclinical carditis as well as in the chronic phase. Subclinical chronic heart disease occurred in 79% of patients with carditis and in 25% of those without carditis.

Table 6.4.1 Clinical and echocardiographic characteristics of patients in the initial acute attack, with normal cardiac auscultation after five years of the diagnosis (n = 183)

Variables	Residual Valvular		Qui-square	p
	Heart Disease Present	Absent		
Gender				
Male	28	51	3.3	0.0694
Female	52	52		
Age in the initial attack				
≤ 10 years	59	72	0.17	0.68
> 10 years	21	31		
Carditis				
Absent	26	80	43.14	< 0.0001
Mild	29	18		
Moderate	14	5		
Severe	11	0		
Length of disease				
5 to 10 years	28	41	4.55	0.21
11 to 15 years	31	41		
16 to 20 years	19	14		
> 20 years	2	7		
Final age				
< 18 years	33	39	0.23	0.89
18 to 24 years	34	47		
≥ 25 years	13	17		
Mitral regurgitation				
Absent	4	68	76.36	< 0.0001
Mild	38	26		
Moderate	32	9		
Severe	6	0		
Aortic regurgitation				
Absent	54	85	8.56	0.036
Mild	22	18		
Moderate	3	0		
Severe	1	0		
Mitral and aortic regurgitation				
Present	50	15	43.11	< 0.0001
Absent	30	88		

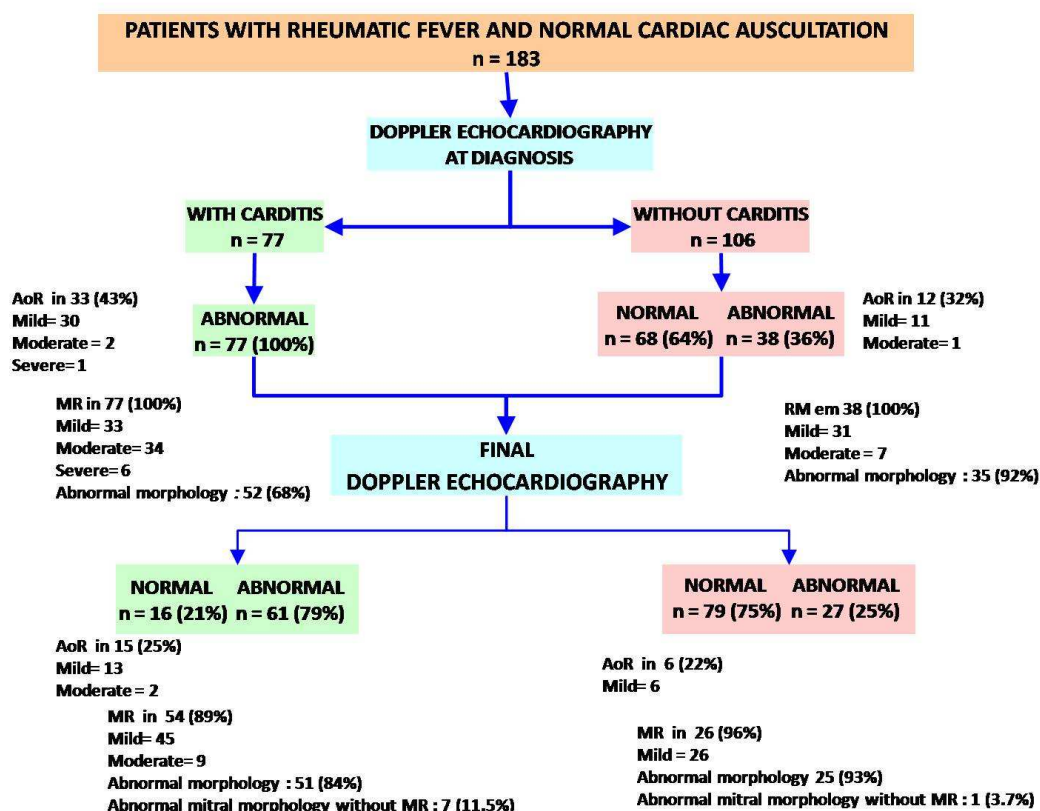


Figure 6.4.1 Initial and final Doppler echocardiographic assessments of patients with rheumatic fever and normal cardiovascular examination

AoR: Non-physiological aortic regurgitation; MR: Non-physiological mitral regurgitation.

In the group with carditis (n = 77), Doppler echocardiographic findings returned to normal in only 16 (21%) patients. Of the 61 (79%) tests that remained abnormal, all showed mitral valve abnormalities, of which 54 (89%) were regurgitant lesions; of these, nine (17%) were moderate and 51 (84%) showed morphological alterations. In five (8%) of these, the mitral valve morphology was significantly affected (anterior leaflet measurement ≥ 5 mm; subvalvar thickening; thickening and reduced posterior leaflet motion; and reduced valvular area ranging from 2.3 to 2.5 cm²). Only three patients had normal mitral morphology. In seven patients, there was a reduction in the degree of MR, with criteria consistent with classification as physiological MR, but they remained with abnormal mitral valve morphology. In 15 (25%) patients there was AoR associated with MR; in two of them (2.6%), AoR was moderate. No severe valvitis in the initial attack resolved completely on the final Doppler echocardiographic

assessment; all patients remained with mitral valve morphology alterations and the severity of regurgitation improved to mild or moderate.

In the group without carditis (n = 106), valvular alterations became normal on the final Doppler echocardiographic assessment in 11 (28.9%) of the 38 patients with subclinical carditis. Of the 27 tests that remained abnormal, all showed mitral valve alterations, 26 (96%) of which were regurgitation and 25 (93%) morphological alterations. In only one test morphological mitral valve alteration was found without MR and, in two, morphology was normal with mild non-physiological regurgitation. AoR was observed in six (22%) patients, five of which associated with MR. Morphological aortic valve alterations were found in only three patients. All cases of moderate valvitis in this group without carditis improved to mild regurgitation after five years of follow-up.

In both groups, the most common morphological mitral valve alterations were anterior leaflet thickness ≥ 4 mm (100%), reduced posterior leaflet motion (85%), subvalvular apparatus thickening (56%), and anterior leaflet prolapse (30%).

Evaluation of discontinuation of secondary prophylaxis according to clinical and Doppler echocardiographic criteria

Of the 183 study patients, 97 (53%) had age and/or length of disease criteria for discontinuation of secondary prophylaxis. Of the 35 patients with carditis who were in the phase of discontinuation of prophylaxis, Doppler echocardiographic analysis showed that in 13 (37%) there were signs of permanent residual valvular heart disease, and mild valvular heart disease in 22 (63%), but none had a normal test. Also, in the 62 patients without carditis, only two (3%) showed permanent residual valvular heart disease, 15 (24%) mild residual valvular heart disease, and the majority – 45 patients (73%), showed a normal test.

When Doppler criteria were considered in association with morphological criteria in the echocardiographic assessment (Figure 6.4.2), prophylaxis would be continued in 13 (37%) patients of the group with carditis and in only two (3%) of the group without carditis. Figures 6.4.3 and 6.4.4 show the Doppler echocardiographic findings of these patients in relation to the normal mitral valve and permanent residual valvular heart disease, respectively.

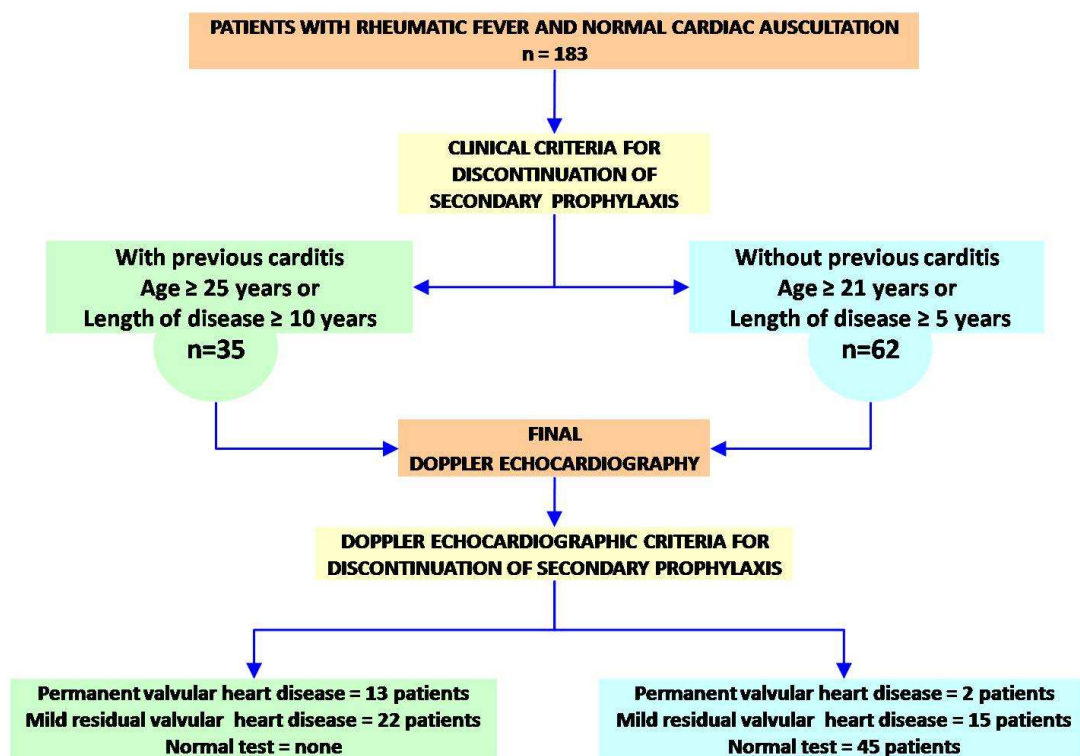


Figure 6.4.2 Compliance to criteria for discontinuation of secondary prophylaxis of rheumatic fever, considering patients with normal auscultation in the chronic phase and Doppler echocardiographic findings

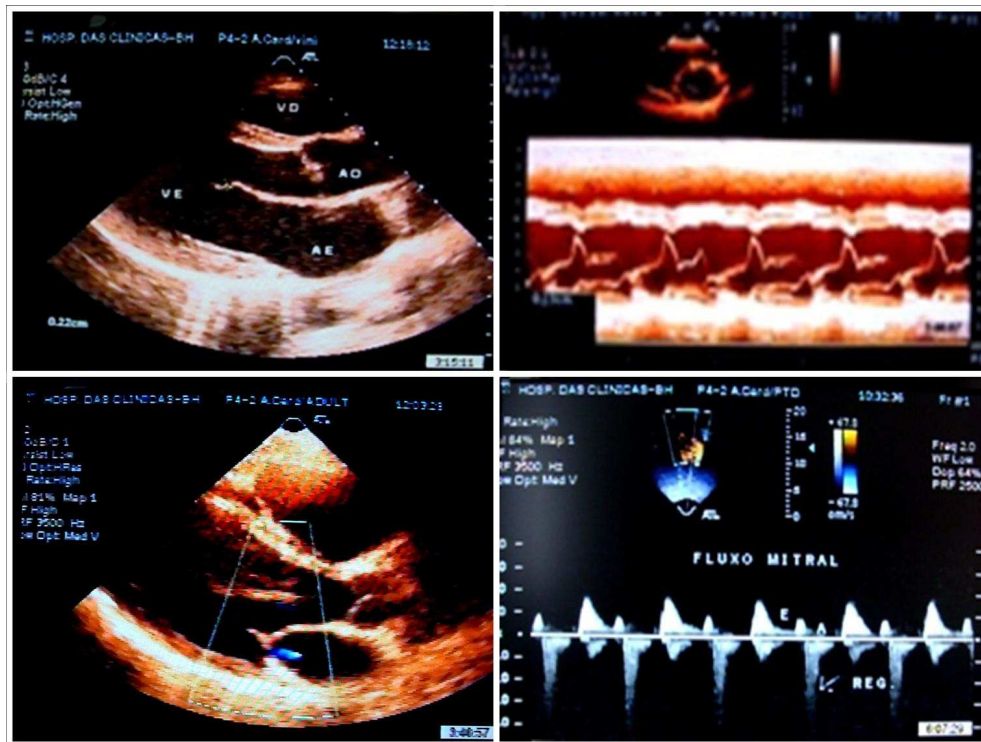


Figure 6.4.3 Doppler echocardiographic analysis of a patient with rheumatic fever and normal cardiac auscultation: mitral valve with normal morphology and physiological regurgitation.

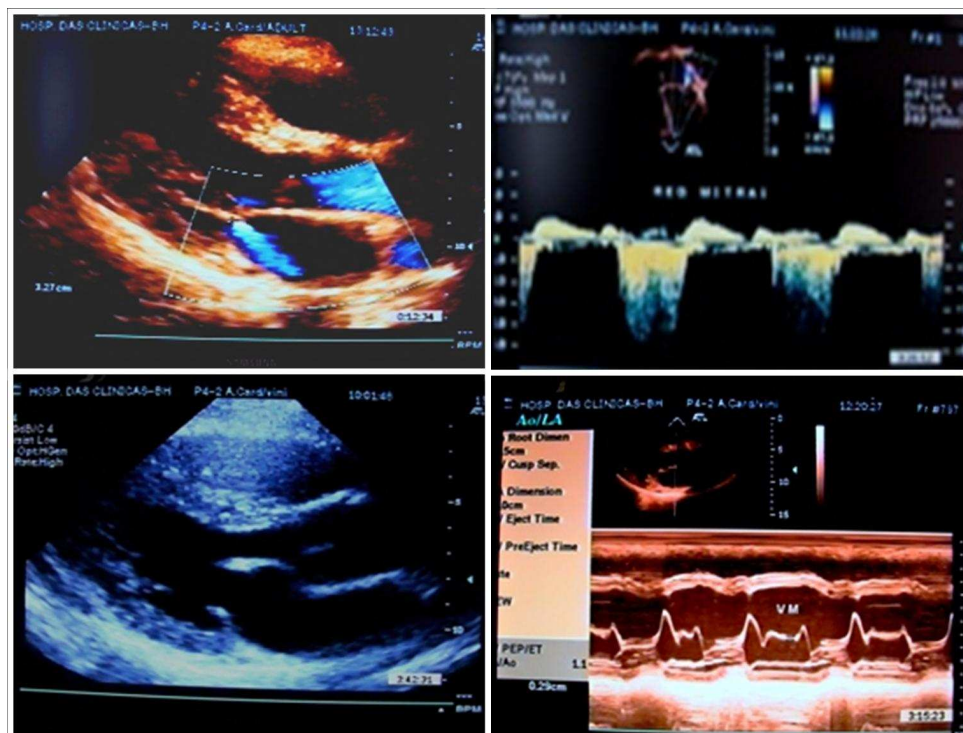


Figure 6.4.4 Doppler echocardiographic analysis of a patient with rheumatic fever and normal cardiac auscultation: mitral valve disease with abnormal morphology and mild mitral regurgitation.

DISCUSSION

The systematic use of Doppler echocardiography in several parts of the world has shown that this method is much more sensitive than clinical examination in the diagnosis of CRHD, thus supporting the decision to start secondary prophylaxis²⁴⁻²⁶. However, the use of this test to support the decision of discontinuing prophylaxis is not yet well established. The criteria used for the diagnosis of carditis were based on Doppler alterations, since valvular regurgitations are more common in this phase. However, they do not seem to be adequate for the assessment in the phase of discontinuation of prophylaxis. Parameters of morphological analysis are necessary, since with the increase in length of disease there can be worsening or improvement of regurgitant lesions and worsening of morphological alterations.

In a study using echocardiographic screening, Marijon et al²⁷ added morphological criteria to current Doppler criteria for the diagnosis of subclinical rheumatic heart disease in a population with a high prevalence of the disease, and observed that three fourths of the cases could have been missed if only Doppler transmitral and/or transaortic flow abnormalities were considered. Likewise, this risk may occur in patients in the phase of discontinuation of prophylaxis. The lower frequency of morphological alterations in the acute phase corroborates the use of Doppler criteria; however, in the chronic phase, regurgitations may resolve and be not as important as the morphological alterations. Also, the population analyzed included young patients who were so young as to maintain exuberant regurgitant lesions, nor old enough to develop well-defined stenotic lesions.

In a study conducted in Nicaragua and including 150 children from 5 to 15 years of age and 489 adults from 20 to 35 years of age, Paar et al²² also found a prevalence of RF higher than previously known, by combining the use of Doppler echocardiography with clinical assessment. These authors agree to the use of echocardiography as a support for the diagnosis of rheumatic heart disease and organized Doppler echocardiographic criteria for the classification of the diagnosis of CRHD as definite, probable and

possible. In the present study, some of these criteria were used and there was agreement in the diagnosis of both subclinical carditis and subclinical chronic heart disease.

In a study on the characteristics of CRHD diagnosed in adults in South Africa, Sliwa et al²⁸ demonstrated that the frequency of MR alone considerably declines after 20 years of age, whereas stenotic lesions alone and combination lesions are more frequent from then on. These authors' findings are similar to those of the present study, showing that there is an age range in which valve regurgitation lesions resolve, but stenotic lesions are not yet well defined. This fact would correspond to the finding of the normal cardiac auscultation observed, however with transient alterations on echocardiography, with predominance of mitral valve morphological alterations, which are frequently poorly considered.

As already established in the different guidelines, data obtained in this study corroborate the importance of valuing the occurrence of previous carditis in the assessment of duration of secondary prophylaxis. In the acute phase, the prevalence of subclinical carditis was 36% and the final Doppler echocardiography showed a 25% prevalence of subclinical chronic heart disease. Echocardiography became normal in 28.9% of these subclinical cases and none of them worsened. A different result was found in the population with clinical carditis, because 70% of the patients remained with alterations and in only 21% the echocardiographic findings returned to normal, although in none of the patients with severe valvitis. In the group without carditis, Doppler echocardiography contributed not to indicate discontinuation of prophylaxis in two (3.2%) of the 62 patients with clinical criteria for discontinuation, but who remained with permanent valvular heart disease. In the group with previous carditis, in turn, Doppler echocardiography did not indicate discontinuation of prophylaxis in 13 cases (43%) with permanent valvular heart disease. Five patients showed serious abnormalities in mitral valve morphology which progressed to stenosis, although they did not yet have Doppler echocardiographic criteria for this classification.

Studies^{4,5,29} show that the adequate compliance to secondary prophylaxis may result in regression of the degree of valvular heart disease in approximately 50% to 70% of patients with CRHD after one decade, especially in the cases with mild lesions³⁰. In areas with high disease prevalence, secondary prophylaxis should be prolonged in patients with evidence of permanent valvular heart disease on Doppler echocardiography, with the purpose of reducing valvular damage by preventing recurrence. These patients should be clinically followed-up and, in the phase of discontinuation of secondary prophylaxis, Doppler echocardiography should be performed.

CONCLUSIONS

Return of cardiac auscultation to normal in patients with RF is not always accompanied by return of Doppler echocardiographic findings to normal. Regression of regurgitant lesions and the finding of little morphological valvular alterations add little to the prognostic outcome in a young population.

To date, in view of the increasing availability of Doppler echocardiography and its higher sensitivity in relation to physical examination, it should be combined with clinical assessment of patients for the decision of discontinuing secondary prophylaxis. In view of the results of the present study, we recommend Doppler echocardiography performed by an experienced examiner, with analysis of mitral valve morphology as well as of transmitral and transaortic flows in every patient by the time of discontinuation of prophylaxis, particularly in those with history of previous carditis.

REFERENCES

1. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis*. 2005;5: 685-94.
2. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: report of a WHO expert consultation on rheumatic fever and rheumatic heart disease. *World Health Organization*. Geneva, 2001 Oct 29 - Nov 1. Geneva: WHO; 2004.

3. Beggs S, Peterson G, Tompson A. Antibiotic use for the prevention and treatment of rheumatic fever and rheumatic heart disease in children. Report for the 2nd Meeting of World Health Organization's subcommittee of the Expert Committee of the Selection and Use of Essential Medicines; 2008 Oct 29-Sept 3; Geneva: WHO; 2008.
4. Sanyal SK, Berry AM, Duggal S, Hooja V, Ghosh S. Sequelae of the initial attack of acute rheumatic fever in children from north India. A prospective 5-year follow-up study. *Circulation* 1982; 65:375–379
5. Majeed HA, Batnager S, Yousof AM, Khuffash F, Yusuf AR. Acute rheumatic fever and the evolution of rheumatic heart disease: a prospective 12 year follow-up report. *J Clin Epidemiol* 1992;45:871–875
6. Lue HC, Wu MH, Wang JK, Wu FF, Wu YN. Three versus four-week administration of benzathine penicillin G: effects on incidence of streptococcal infections and recurrences of rheumatic fever. *Pediatrics* 1996;97:984–988
7. Carapetis JR, Brown A, Wilson NJ, Edwards KN. Rheumatic Fever Guidelines Writing Group. An Australian guideline for rheumatic fever and rheumatic heart disease: An abridged outline. *Med J Aust.* 2007; 186:581–586.
8. Atatoa-Carr P, Lennon D, Wilson N. New Zealand Rheumatic Fever Guidelines Writing Group. Rheumatic fever diagnosis, management, and secondary prevention: A New Zealand guideline. *N Z Med J.* 2008; 121:59–69.
9. Saxena A, Kumar RK, Gera RP, Radhakrishnan S, Mishra S, Ahmed Z. Consensus guidelines on pediatric acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Indian Pediatr.* 2008 Jul; 45 (7): 565-7.
10. Barbosa PJB, Müller RE, Latado AL, *et al.* Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico, Tratamento e Prevenção da Febre Reumática da Sociedade Brasileira de Cardiologia, da Sociedade Brasileira de Pediatria e da Sociedade Brasileira de Reumatologia. *Arq Bras Cardiol.* 2009; 93(3 supl.4):1-18.
11. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, Rowley AH, Shulman ST, *et al*; American Academy of Pediatrics. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council

- on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. *Circulation*. 2009; 119: 1541-51.
12. Spinetto HD. The Auckland Rheumatic Fever Register 1993-1999: an audit (Masters thesis). Aucklan University, 2002.
 13. Meira, ZMA., Goulart, EMA, Araújo, FDR, Capuruço, CAB, Mota, CCCM. Influência dos surtos de recidiva da febre reumática no desenvolvimento de valvopatia crônica em crianças e adolescentes. *Revista Médica de Minas Gerais* 2008; 18:236–242.
 14. Richmond P, Harris L Rheumatic Fever in the Kimberley Region of Western Australia *Journal of Tropical Pediatrics* 1998; 44: 148-152.
 15. Veasy LG. Rheumatic fever: T. Duckett Jones and the rest of the story. *Cardiol Young*. 1995; 5: 293-301.
 16. Narula J, Chandrasekhar Y, Rahimtoola S. Diagnosis of Active Rheumatic Carditis : The Echoes of Change. *Circulation*. 1999; 100:1576-1581.
 17. Beg A, Sadiq M. Subclinical Valvulitis in Children with Acute Rheumatic Fever. *Pediatr Cardiol*. 2008; 29:619–623
 18. Nigel JW, Neutze JM. Echocardiographic diagnosis of subclinal carditis in acute rheumatic fever. *International Journal of Cardiology*.1995; 50: 1-6.
 19. Vasan RS, Shrivastava S, Vijayakumar M et al. Echocardiographic Evaluation of Patients With Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Carditis. *Circulation* 1996; 94: 73–82.
 20. Carapetis JR, Tubridy-Clark M. Subclinical carditis in rheumatic fever: a systematic review. *Int. J Cardiol*. 2007; Jun 25; 119(1):54-8.
 21. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA2006 Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease). *Circulation* 2008;118:523–661
 22. Paar JA, Berrios NM, Rose JD, Cáceres M, Pena R, Pérez W, Chen-Mok M, Jolles E, Dale JB. Prevalence of Rheumatic Heart Disease in Children and Young Adults in Nicaragua *Am J Cardiol* 2010;105:1809–1814

23. Dajani A, Taubert K, Ferrieri P, Peter G, Shulman S; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the American Heart Association. Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals. *Pediatrics*. 1995 Oct; 96 (4 Pt. 1): 758-764
24. Marijon E, Ou P, Celermajer DS, Ferreira B, Mocumbi AO, Jani D, Paquet C, Jacob S, Sidi D, Jouven X. Prevalence of rheumatic heart disease detected by echocardiographic screening. *N Engl J Med* 2007;357:470–476.
25. Pastore S, De Cunto A, Benettoni A, Berton E, Taddio A and Lepore L. The resurgence of rheumatic fever in a developed country area: the role of echocardiography. *Rheumatology* 2011;50:396–400
26. Carapetis JR, Hardy M, Fakakovikaetau T, et al: Evaluation of a screening protocol using auscultation and portable echocardiography to detect asymptomatic rheumatic heart disease in Tongan schoolchildren. *Nat Clin Prac Cardiovasc Med* 2008;5:411–417.
27. Marijon E, Celermajer DS, Tafflet M, El-Haou S, Jani DN, Ferreira B, Mocumbi AO, Paquet C, Sidi D, Jouven X. Rheumatic heart disease screening by echocardiography: the inadequacy of world health organization criteria for optimizing the diagnosis of subclinical disease. *Circulation* 2009;120:663– 668.
28. Sliwa K, Carrington M, Mayosi BM, Zigiriadis E, Mvungi R, Stewart S. Incidence and characteristics of newly diagnosed rheumatic heart disease in Urban African adults: insights from the Heart of Soweto Study *European Heart Journal* 2010; 31:719–727
29. Pena R, Perez W, Melendez M, Kallestal C, Persson LA. The Nicaraguan Health and Demographic Surveillance Site, HDSS-Leon: a platform for public health research. *Scand J Public Health* 2008;36:318–325.
30. Rheumatic Fever Working Party (1965) The natural history of rheumatic fever and rheumatic heart disease: ten-year report of a cooperative clinical trial of ACTH, cortisone, and aspirin. *Circulation* 32:457–476.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nas últimas décadas, a incidência da FR em países industrializados tornou-se rara, ocorrendo apenas em surtos esporádicos. Porém, o mesmo não aconteceu nos países em desenvolvimento e nas populações indígenas de alguns países desenvolvidos. Em nosso país, a FRA e a CRC continuam sendo importante causa de gastos em saúde pública. A alta prevalência da doença e a gravidade de suas seqüelas, especialmente em adultos jovens, justificam o investimento em pesquisas e medidas de profilaxia. O conhecimento do comportamento da doença, de sua evolução e dos fatores prognósticos auxiliam no estabelecimento de estratégias de abordagem.

Desde a descrição dos critérios diagnósticos por Jones, há mais de meio século, observa-se que a FR mantém um padrão de comportamento relativamente estável, cujo prognóstico relaciona-se principalmente com o envolvimento valvar do surto agudo. Além disso, a faixa etária de acometimento preferencial, a distribuição epidemiológica mundial, a relação com condições socioeconômicas não satisfatórias, o caráter não determinante quanto à raça e ao gênero, permaneceram inalterados. Isso reforça a teoria de que a FR relaciona-se às condições que favorecem a ocorrência de faringoamigdalite pelo E β HGA que, quando não terapêuticamente abordada de forma adequada, pode desencadear reações imunológicas naqueles com predisposição genética. Pouco se sabe sobre o papel genético no prognóstico cardíaco. Provavelmente, o padrão genético, determine a variabilidade de gravidade do acometimento cardíaco já no surto inicial.

As ferramentas disponíveis, até o momento, para a avaliação evolutiva e do prognóstico são o exame clínico e a análise ecocardiográfica Doppler. O presente estudo demonstrou que a avaliação do envolvimento valvar, no surto inicial, realizada por qualquer destes métodos é capaz de definir o prognóstico e este está diretamente relacionado ao grau da cardite e das

valvites mitral e/ou aórtica. Por outro lado, quando os mesmos pacientes foram avaliados após cinco anos do diagnóstico, observou-se que o exame clínico não foi suficiente para determinar as seqüelas valvares, mesmo quando a ausculta cardíaca tinha normalizado. Desta forma, recomenda-se agregar o estudo ecocardiográfico Doppler à avaliação clínica dos pacientes com FR que estejam em fase de suspensão da profilaxia secundária.

A artrite e a coreia reumáticas estiveram associadas com melhor prognóstico quanto à evolução para valvopatia significativa. Mas a coreia esteve associada à maior prevalência de valvite subclínica. Não foi possível prever a evolução a longo prazo da cardiopatia subclínica neste grupo de pacientes.

O presente estudo contribuiu para a abordagem do paciente com FR através da reafirmação de conceitos já estabelecidos por estudos anteriores, esclarecendo que o comportamento da doença permanece sem mudanças importantes. Também foi útil ao estabelecer o papel da avaliação clínica e da ecocardiografia Doppler nas fases de diagnóstico, acompanhamento e de suspensão da profilaxia secundária. Estes dados são muito úteis e estão sendo utilizados no atendimento dos pacientes no ambulatório de Febre Reumática do Hospital das Clínicas da UFMG.

Este estudo apresentou uma fase de consulta de dados retrospectivos o que pode acarretar vieses de notificação de dados. As estratégias utilizadas para redução destes foi o preenchimento do questionário de pesquisa por um único pesquisador, a randomização dos prontuários para coleta e conferência dos dados e a confirmação dos dados de prontuários com familiares e pacientes. Os exames ecocardiográficos Doppler ao diagnóstico foram realizados por mais de um examinador e em épocas diferentes devido ao grande tempo que abrangeu o estudo. Há possibilidade de interpretações diferentes por examinadores diferentes e também alteração de interpretação devido a curva de treinamento e experiência. A estratégia utilizada para redução deste vício foi a de incluir apenas os pacientes com exames

realizados no Serviço, com revisão de fitas gravadas dos casos nos quais houve discordância.

Apesar de grande parte dos pacientes ter sido acompanhada pelo mesmo examinador por cerca de uma a duas décadas, este tempo é insuficiente para determinar o prognóstico valvar e, especialmente, a evolução para lesões estenóticas. Sabe-se que a maior incidência de estenose mitral encontra-se após a terceira ou quarta década de vida. Ao final do estudo, os pacientes avaliados apresentavam faixa etária em torno da segunda e início da terceira década. Estudos prospectivos, com observação por longos períodos e envolvendo grande amostra de pacientes, poderiam responder com maior precisão as dúvidas decorrentes deste viés. Porém, devido ao custo e a grande duração também não são estudos encontrados na literatura mundial.

Estudos clínicos e epidemiológicos de pacientes com FR e com CRC ainda são necessários em nosso meio e podem auxiliar na melhoria da abordagem desta doença.

APÊNDICES E ANEXOS

APÊNDICE A

ESTUDO ECOCARDIOGRÁFICO DOPPLER

CARDIOPATIA REUMÁTICA CRÔNICA SUBCLÍNICA

ESTUDO ECOCARDIOGRÁFICO DOPPLER

Nome: -----

Idade:----- anos

Data do exame:-----/-----/-----

1- ANÁLISE DA VALVA MITRAL

MORFOLOGIA ao bidimensional

Folheto anterior () normal () espessado ----- mm

Folheto posterior () normal () mobilidade reduzida () fixo

Espessamento do aparelho subvalvar ? () sim () não

Calcificações ? () sim () não

Presença de estenose () não () sim área ----- cm²

Outros achados: -----

TRAÇADO AO MODO M

Alteração do folheto anterior ? () sim () não

Alteração do folheto posterior? () sim () não

AVALIAÇÃO AO COLOR DOPPLER

Regurgitação () ausente () fisiológica () patológica

2-ANÁLISE DA VALVA AÓRTICA

Espessamentos de folhetos () sim () não

Regurgitação () ausente () discreta (fisiológica) () patológica

APÊNDICE B

QUESTIONÁRIO DE PESQUISA

Até quando deverá ser mantida a profilaxia secundária da febre reumática nos pacientes portadores de valvopatia subclínica?

Faculdade de Medicina / UFMG / Ambulatório de Febre Reumática

Identificação:

Nome:-----

Registro SAME:-----

Endereço: ----- Telefone: -----

Cor () sexo () Data nascimento: ----/----/-----

Data 1 a. consulta:-----/-----/-----

Data 1 o. surto: -----/-----/-----

Local de nascimento:----- Mãe/responsável:-----

Anos de escolaridade do responsável:-----

Anos de escolaridade do paciente:-----

História clínica S-sim N-não I- ignorado

FASE AGUDA:

História familiar de FR () grau parentesco: -----

Amigdalite prévia () tratamento:() -----

Critérios Maiores de Jones:

ARTRITE () Articulações:-----

CORÉIA ()

CARDITE () grau: ----- tratamento:-----

Exame cardiovascular:

sem sopros () sopro inocente () sopro patológico () tipo:-----

ECG alterado () quais: -----

Rx de tórax alterado () quais: -----

ERITEMA ()

NÓDULOS SUBCUTÂNEOS ()

Critérios Menores de Jones:

FEBRE ()

ARTRALGIA () quais:-----

VHS: ----- PCR:----- Pri:-----

Comprovação de estreptococcia ()

ASO:----- outra:-----

FASE CRÔNICA

Sintomas () dispnéia () palpitações () precordialgia () edema ()

Classe funcional:-----

Ausculta cardíaca:

normal () sopro inocente () sopro patológico (): -----

Medicamentos: -----

Recidivas (): quantas e tipo -----

Profilaxia regular () BZT 21/21 () BZT 28/28 () oral ()

Cirurgias: -----

ECG alterado ():-----

Rx de tórax alterado: -----

ESTUDO ECOCARDIOGRÁFICO DOPPLER

Datas	Medidas	FE %	Valva mitral	Valva aórtica	outros

APÊNDICE C

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA OS PAIS OU RESPONSÁVEIS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA OS PAIS

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS HOSPITAL DAS CLÍNICAS

Pesquisa: ATÉ QUANDO DEVERÁ SER MANTIDA A PROFILAXIA SECUNDÁRIA DA FEBRE REUMÁTICA NOS PACIENTES PORTADORES DE VALVOPATIA REUMÁTICA CRÔNICA SUBCLÍNICA?

Coordenadora: Dra Zilda Maria Alves Meira

Pesquisadores: Fátima Derlene da Rocha Araújo

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG: Av. Antônio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II – 2º andar – SL 2005 – CEP: 31.270-901 – BH/MG – Tel: (031) 3409-4592 – Fax: (31) 3409-4516 – e-mail: prpq@coep.ufmg.br

Introdução: Seu filho está sendo convidado para participar de uma pesquisa sobre como evitar as recidivas (profilaxia) da febre reumática (FR), que é realizada mais comumente com “Benzetacil”.

A recomendação padronizada para a realização da profilaxia da FR é a seguinte: As injeções de Benzetacil devem ser aplicadas por toda a vida, mas pelo menos até os 40-50 anos nos pacientes que têm lesão nas valvas do coração. Essas lesões podem ser evidentes no exame clínico ou apenas ao ecocardiograma (denominada valvopatia subclínica). A recomendação de se manter injeção de Benzetacil por toda vida, ou pelo menos até os 40-50 anos, foi indicada em época anterior à disponibilidade da avaliação ecocardiográfica, quando não se fazia diagnóstico de valvopatia subclínica.

Objetivos: O trabalho propõe discutir melhor a recomendação de se manter a profilaxia na presença de evidência apenas ecocardiográfica de doença valvar. O estudo pretende ainda identificar e quantificar o grau de acometimento cardíaco na fase crônica da FR (5 ou mais anos de doença) em pacientes com exame clínico normal.

Procedimento e desconforto: Serão analisados pelos pesquisadores os dados obtidos no prontuário do seu filho referentes a história, exame físico e dados dos exames ecocardiográficos dos pacientes em acompanhamento nos Ambulatórios de FR do Hospital das Clínicas da UFMG. Os referidos exames serão realizados dentro da rotina de atendimento dos pacientes portadores de FR, não havendo desconforto pela pesquisa.

Benefícios: Esse estudo vai nos ajudar a saber o grau de sensibilidade do exame clínico na identificação de lesões valvares comparado com o ecocardiograma. Pretendemos definir se

as injeções de Benzetacil deverão ser mantidas até 25 anos, por toda vida ou até 40-50 anos nos pacientes com valvopatia subclínica?

Confidencialidade: Todas as informações e resultados de exames serão anotados em formulários específicos da pesquisa sob responsabilidade dos pesquisadores e poderão ser divulgados em congressos e revistas médicas, mas o sigilo está garantido, ou seja não será possível a identificação do seu filho.

Desligamento: Se você não quiser participar ou se quiser desistir em qualquer momento, isso não vai implicar em nenhum prejuízo de qualquer natureza para a seu filho ou familiares.

Consentimento: Se concordar em participar, permitindo que os dados do prontuário do seu filho sejam incluídos, pedimos que assine esse papel dizendo que entendeu as explicações e está concordando. Se você deseja mais esclarecimentos ou se tem qualquer dúvida sobre a pesquisa nós estamos dispostos a responder qualquer pergunta.

Tenho ciência do exposto e concordo em participar deste estudo.

Belo Horizonte, ____ de _____ de 20__.

Assinatura: _____

PAI/MÃE OU RESPONSÁVEL LEGAL

Testemunha: _____

Testemunha: _____

APÊNDICE D

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (6 A 12ANOS)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PACIENTES de 6 a 12 ANOS

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS HOSPITAL DAS CLÍNICAS

Pesquisa: ATÉ QUANDO DEVERÁ SER MANTIDA A PROFILAXIA SECUNDÁRIA DA FEBRE REUMÁTICA NOS PACIENTES PORTADORES DE VALVOPATIA REUMÁTICA CRÔNICA SUBCLÍNICA?

Coordenadora: Dra Zilda Maria Alves Meira

Pesquisadores: Fátima Derlene da Rocha Araújo

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG: Av. Antônio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II – 2º andar – SL 2005 – CEP: 31.270-901 – BH/MG – Tel: (031) 3409-4592 – Fax: (31) 3409-4516 – e-mail: prpq@coep.ufmg.br

Prezado(a),

Introdução: Você está sendo convidado para participar de uma pesquisa sobre como evitar as recidivas (profilaxia) da febre reumática (FR), que é realizada mais comumente com “Benzetacil”.

A recomendação padronizada para a realização da profilaxia da FR é a seguinte: As injeções de Benzetacil devem ser aplicadas por toda a vida, mas pelo menos até os 40-50 anos nos pacientes que têm lesão nas valvas do coração. Essas lesões podem ser evidentes no exame clínico ou apenas ao ecocardiograma (denominada valvopatia subclínica). A recomendação de se manter injeção de Benzetacil por toda vida, ou pelo menos até os 40-50 anos, foi indicada em época anterior à disponibilidade da avaliação ecocardiográfica, quando não se fazia diagnóstico de valvopatia subclínica.

Objetivos: O trabalho propõe discutir melhor a recomendação de se manter a profilaxia na presença de evidência apenas ecocardiográfica de doença valvar. O estudo pretende ainda identificar e quantificar o grau de acometimento cardíaco na fase crônica da FR (5 ou mais anos de doença) em pacientes com exame clínico normal.

Procedimento e desconforto: Serão analisados pelos pesquisadores os dados obtidos no prontuário do seu filho referentes a história, exame físico e dados dos exames ecocardiográficos dos pacientes em acompanhamento nos Ambulatórios de FR do Hospital

das Clínicas da UFMG. Os referidos exames serão realizados dentro da rotina de atendimento dos pacientes portadores de FR, não havendo desconforto pela pesquisa.

Benefícios: Esse estudo vai nos ajudar a saber o grau de sensibilidade do exame clínico na identificação de lesões valvares comparado com o ecocardiograma. Pretendemos definir se as injeções de Benzetacil deverão ser mantidas até 25 anos, por toda vida ou até 40-50 anos nos pacientes com valvopatia subclínica?

Confidencialidade: Todas as informações e resultados de exames serão anotados em formulários específicos da pesquisa sob responsabilidade dos pesquisadores e poderão ser divulgados em congressos e revistas médicas, mas o sigilo está garantido, ou seja não será possível a sua identificação.

Desligamento: Se você não quiser participar ou se quiser desistir em qualquer momento, isso não vai implicar em nenhum prejuízo de qualquer natureza para você ou familiares.

Consentimento: Se concordar em participar, permitindo que os dados do seu prontuário sejam incluídos, pedimos que assine esse papel dizendo que entendeu as explicações e está concordando. Se você deseja mais esclarecimentos ou se tem qualquer dúvida sobre a pesquisa nós estamos dispostos a responder qualquer pergunta.

Tenho ciência do exposto e concordo em participar deste estudo.

Belo Horizonte, ____ de _____ de 20__

Assinatura: _____

(Paciente de 6 a 12 anos)

Assinatura: _____

(PAI/MÃE OU RESPONSÁVEL)

Testemunha: _____

Testemunha: _____

APÊNDICE E

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (13 A 17 ANOS)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PACIENTES de 13 a 17 ANOS

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS HOSPITAL DAS CLÍNICAS

Pesquisa: ATÉ QUANDO DEVERÁ SER MANTIDA A PROFILAXIA SECUNDÁRIA DA FEBRE REUMÁTICA NOS PACIENTES PORTADORES DE VALVOPATIA REUMÁTICA CRÔNICA SUBCLÍNICA?

Coordenadora: Dra Zilda Maria Alves Meira

Pesquisadores: Fátima Derlene da Rocha Araújo

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG: Av. Antônio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II – 2º andar – SL 2005 – CEP: 31.270-901 – BH/MG – Tel: (031) 3409-4592 – Fax: (31) 3409-4516 – e-mail: prpq@coep.ufmg.br

Prezado(a),

Introdução: Você está sendo convidado para participar de uma pesquisa sobre como evitar as recidivas (profilaxia) da febre reumática (FR), que é realizada mais comumente com “Benzetacil”.

A recomendação padronizada para a realização da profilaxia da FR é a seguinte: As injeções de Benzetacil devem ser aplicadas por toda a vida, mas pelo menos até os 40-50 anos nos pacientes que têm lesão nas valvas do coração. Essas lesões podem ser evidentes no exame clínico ou apenas ao ecocardiograma (denominada valvopatia subclínica). A recomendação de se manter injeção de Benzetacil por toda vida, ou pelo menos até os 40-50 anos, foi indicada em época anterior à disponibilidade da avaliação ecocardiográfica, quando não se fazia diagnóstico de valvopatia subclínica.

Objetivos: O trabalho propõe discutir melhor a recomendação de se manter a profilaxia na presença de evidência apenas ecocardiográfica de doença valvar. O estudo pretende ainda identificar e quantificar o grau de acometimento cardíaco na fase crônica da FR (5 ou mais anos de doença) em pacientes com exame clínico normal.

Procedimento e desconforto: Serão analisados pelos pesquisadores os dados obtidos no prontuário do seu filho referentes a história, exame físico e dados dos exames ecocardiográficos dos pacientes em acompanhamento nos Ambulatórios de FR do Hospital

das Clínicas da UFMG. Os referidos exames serão realizados dentro da rotina de atendimento dos pacientes portadores de FR, não havendo desconforto pela pesquisa.

Benefícios: Esse estudo vai nos ajudar a saber o grau de sensibilidade do exame clínico na identificação de lesões valvares comparado com o ecocardiograma. Pretendemos definir se as injeções de Benzetacil deverão ser mantidas até 25 anos, por toda vida ou até 40-50 anos nos pacientes com valvopatia subclínica?

Confidencialidade: Todas as informações e resultados de exames serão anotados em formulários específicos da pesquisa sob responsabilidade dos pesquisadores e poderão ser divulgados em congressos e revistas médicas, mas o sigilo está garantido, ou seja não será possível a sua identificação.

Desligamento: Se você não quiser participar ou se quiser desistir em qualquer momento, isso não vai implicar em nenhum prejuízo de qualquer natureza para você ou familiares.

Consentimento: Se concordar em participar, permitindo que os dados do seu prontuário sejam incluídos, pedimos que assine esse papel dizendo que entendeu as explicações e está concordando. Se você deseja mais esclarecimentos ou se tem qualquer dúvida sobre a pesquisa nós estamos dispostos a responder qualquer pergunta.

Tenho ciência do exposto e concordo em participar deste estudo.

Belo Horizonte, ____ de _____ de 20__

Assinatura: _____

(Paciente de 13 a 18 anos)

Obs: Pais assinaram termo separado.

Testemunha: _____

Testemunha: _____

APÊNDICE F

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA MAIORES DE 18 ANOS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PACIENTES MAIORES DE 18 ANOS

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS HOSPITAL DAS CLÍNICAS

Pesquisa: ATÉ QUANDO DEVERÁ SER MANTIDA A PROFILAXIA SECUNDÁRIA DA FEBRE REUMÁTICA NOS PACIENTES PORTADORES DE VALVOPATIA REUMÁTICA CRÔNICA SUBCLÍNICA?

Coordenadora: Dra Zilda Maria Alves Meira

Pesquisadores: Fátima Derlene da Rocha Araújo

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG: Av. Antônio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II – 2º andar – SL 2005 – CEP: 31.270-901 – BH/MG – Tel: (031) 3409-4592 – Fax: (31) 3409-4516 – e-mail: prpq@coep.ufmg.br

Prezado(a),

Introdução: Você está sendo convidado para participar de uma pesquisa sobre como evitar as recidivas (profilaxia) da febre reumática (FR), que é realizada mais comumente com “Benzetacil”.

A recomendação padronizada para a realização da profilaxia da FR é a seguinte: As injeções de Benzetacil devem ser aplicadas por toda a vida, mas pelo menos até os 40-50 anos nos pacientes que têm lesão nas valvas do coração. Essas lesões podem ser evidentes no exame clínico ou apenas ao ecocardiograma (denominada valvopatia subclínica). A recomendação de se manter injeção de Benzetacil por toda vida, ou pelo menos até os 40-50 anos, foi indicada em época anterior à disponibilidade da avaliação ecocardiográfica, quando não se fazia diagnóstico de valvopatia subclínica.

Objetivos: O trabalho propõe discutir melhor a recomendação de se manter a profilaxia na presença de evidência apenas ecocardiográfica de doença valvar. O estudo pretende ainda identificar e quantificar o grau de acometimento cardíaco na fase crônica da FR (5 ou mais anos de doença) em pacientes com exame clínico normal.

Procedimento e desconforto: Serão analisados pelos pesquisadores os dados obtidos no prontuário do seu filho referentes a história, exame físico e dados dos exames ecocardiográficos dos pacientes em acompanhamento nos Ambulatórios de FR do Hospital

das Clínicas da UFMG. Os referidos exames serão realizados dentro da rotina de atendimento dos pacientes portadores de FR, não havendo desconforto pela pesquisa.

Benefícios: Esse estudo vai nos ajudar a saber o grau de sensibilidade do exame clínico na identificação de lesões valvares comparado com o ecocardiograma. Pretendemos definir se as injeções de Benzetacil deverão ser mantidas até 25 anos, por toda vida ou até 40-50 anos nos pacientes com valvopatia subclínica?

Confidencialidade: Todas as informações e resultados de exames serão anotados em formulários específicos da pesquisa sob responsabilidade dos pesquisadores e poderão ser divulgados em congressos e revistas médicas, mas o sigilo está garantido, ou seja não será possível a sua identificação.

Desligamento: Se você não quiser participar ou se quiser desistir em qualquer momento, isso não vai implicar em nenhum prejuízo de qualquer natureza para você ou familiares.

Consentimento: Se concordar em participar, permitindo que os dados do seu prontuário sejam incluídos, pedimos que assine esse papel dizendo que entendeu as explicações e está concordando. Se você deseja mais esclarecimentos ou se tem qualquer dúvida sobre a pesquisa nós estamos dispostos a responder qualquer pergunta.

Tenho ciência do exposto e concordo em participar deste estudo.

Belo Horizonte, ____ de _____ de 20__

Assinatura: _____

(Paciente maior de 18 anos)

Testemunha: _____

Testemunha: _____

ANEXOS

ANEXO A

APROVAÇÃO DA CÂMARA DO DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA

CÂMARA DO DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA

Parecer no. 34/2005

Projeto: Até quando deverá ser mantida a profilaxia secundária da febre reumática nos pacientes portadores de valvopatia reumática subclínica?

Interessada: Profa. Zilda Maria Alves Meira

Histórico

A febre reumática (FR), no nosso meio é a causa mais comum de cardiopatia no adulto jovem. A mortalidade relaciona-se diretamente com a frequência de recidivas. O diagnóstico é feito segundo os critérios de Jones, associados à demonstração de ocorrência de infecção estreptocócica prévia. A cardite subclínica se caracteriza por um quadro clínico compatível com febre reumática aguda, exame clínico cardiovascular normal, mas com alterações Doppler ecocardiográficas compatíveis com valvite.

A melhor maneira de prevenir as seqüelas da FR é por meio de um diagnóstico correto e instalação da profilaxia secundária. A duração dessa profilaxia depende de variáveis que influenciam a taxa de recidiva: FR com ou sem cardite, ausência de seqüelas e presença de cardiopatia reumática crônica residual. A American Heart Association recomenda que a profilaxia secundária da FR deve ser mantida por tempo indefinido, mas por até 40 anos nos pacientes que mantêm doença valvar persistente, demonstrada clinicamente ou apenas ao Doppler ecocardiograma.

Essa recomendação deixa dúvida quanto à suspensão da profilaxia secundária da FR nos pacientes com exame clínico normal e com lesão mínima ao ecocardiograma.

Questiona-se se haveria diferença entre os pacientes que tiveram cardite e evoluíram para resolução total da lesão cardíaca, segundo avaliações clínicas e pela Doppler ecocardiografia e aqueles nas mesmas condições que mantiveram lesão mínima, detectada apenas ao Doppler ecocardiograma.

Objetivos:

- identificar e quantificar o grau de acometimento cardíaco na fase crônica da FR (10 ou mais anos de doença) em pacientes com exame clínico normal;
- avaliar e discutir até quando deve ser mantida a profilaxia secundária da FR nos pacientes com exame clínico normal, mas que apresentam alteração valvar mínima ou leve ou estudo Doppler ecocardiográfico.

Desenvolvimento

A pesquisa será realizada no Ambulatório de Febre Reumática do Hospital das Clínicas da UFMG (AFR).

Serão consultados os prontuários de todos os pacientes atendidos nesse ambulatório com diagnóstico de FR já confirmado há 10 anos ou mais, tendo exame clínico normal. Aqueles que se acham em acompanhamento no serviço atualmente serão avaliados por dois dos pesquisadores para confirmar a normalidade do exame clínico e, posteriormente, submetidos ao estudo Doppler ecocardiográfico para estudo da morfologia e da função valvares. Serão constituídos dois grupos:

- a – pacientes que tiveram apenas artrite e/ou coréia como manifestações maiores;
- b – pacientes que tiveram cardite, com ou sem artrite e/ou coréia.

Após, então, será feita a avaliação estatística do grau de acometimento cardíaco na fase crônica da FR nos pacientes e avaliado e discutido por quanto tempo deve ser mantida a profilaxia secundária nesses pacientes.

Data do início da pesquisa: junho de 2005.

Data do término da pesquisa: dezembro de 2006.

Mérito

A pesquisa é relevante, pois seu resultado poderá implicar importantes mudanças na conduta da profilaxia secundária da FR. Não haverá riscos para os pacientes nem acarretará ônus. A metodologia parece adequada. O TCLE contempla as normas vigentes e os critérios de inclusão são bem claros.

Conclusão

Somos pela aprovação do projeto.

Belo Horizonte, 24 de junho de 2005.

Aprovado em Reunião da Câmara Departamental

Em: 24/6/05



Prof.ª Maria do Carmo Barros de Melo
Subchefe do Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina / UFMG

ANEXO B

APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA FM/UFMG



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Parecer nº. ETIC 682/07

Interessado(a): Profa. Zilda Maria Alves Meira
Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 23 de junho de 2008, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado **"Até quando deverá ser mantida a profilaxia secundária da febre reumática nos pacientes portadores de valvopatia reumática subclínica?"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

ANEXO C

APROVAÇÃO DA DIRETORIA DE ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO



Universidade Federal de Minas Gerais
Hospital das Clínicas

Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão

Belo Horizonte, 08 de setembro de 2011.

PROCESSO: Nº 28/11 "ATÉ QUANDO DEVERÁ SER MATNIDA A PROFILAXIA SECUNDARIA DA FEBRE REUMÁTICA NOS PACIENTES PORTADORES DE VALVOPATIA REUMÁTICA SUBCLINICA?"

SR(A) PESQUISADOR(A):

Reportando-nos ao projeto de pesquisa acima referenciado, considerando sua concordância com o parecer da Comissão de Avaliação Econômico-financeira de Projetos de Pesquisa do HC e a aprovação pelo COEP/UFMG e 23/06/2011, esta Diretoria aprova seu desenvolvimento no âmbito institucional. Solicitamos enviar à DEPE **relatório** parcial ou final, após um ano.

Atenciosamente,

PROF.ª ANDRÉA MARIA SILVEIRA
Diretora da DEPE/HC-UFMG

À Sr.ª
Prof.ª. Zilda Maria Alves Meira
Depto. Pediatria
Faculdade de Medicina - UFMG