

Febre reumática: revisão e discussão dos novos critérios diagnósticos

Rheumatic fever: review and discussion of the new diagnostic criteria

Resumo

Objetivo: A febre reumática é uma doença que ainda contempla grandes dificuldades em seu diagnóstico. Provoca graves sequelas que perduram por toda a vida do indivíduo com alto custo pessoal e para a saúde pública. Nosso objetivo é discutir os novos critérios diagnósticos publicados pela American Heart Association em 2015, revisando a literatura sobre a doença.

Fonte de dados: Revisão com base em busca de artigos com a palavra-chave “febre reumática” em português, inglês ou espanhol, em plataformas de artigos Medline, PubMed e Scielo sem limitação de data.

Síntese dos dados: Os novos critérios diagnósticos publicados pela American Heart Association em 2015 propõem categorizar a apresentação da doença conforme a identificação das populações em alto, moderado e baixo risco e estipula a conduta perante a esses diversos tipos de pacientes.

Conclusão: Nos países em desenvolvimento, como o Brasil, onde a desigualdade socioeconômica entre populações é um problema reconhecido, essa nova categorização pode auxiliar na melhor condução diagnóstica e terapêutica da doença.

Palavras-chave: Febre reumática; critérios; artrite; cardite; coreia; *Streptococcus*.

Andrea Valentim Goldenzon¹
Marta Cristine Felix Rodrigues²
Christianne Costa Diniz³

- 1 Mestrado em Saúde Pública
Reumatologista pediátrica do Hospital Municipal Jesus e professora assistente de Pediatria da Faculdade de Medicina da Fundação Técnico Educacional Souza Marques
- 2 Mestrado em Clínica Médica
Reumatologista pediátrica do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira – Universidade Federal do Rio de Janeiro e reumatologista pediátrica do Hospital Municipal Jesus
- 3 Mestrado em Clínica Médica
Reumatologista pediátrica do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira – Universidade Federal do Rio de Janeiro

Correspondência:

Andréa Valentim Goldenzon
Av. Ernâni Cardoso, 335
Cascadura
21310-310 - Rio de Janeiro-RJ
E-mail: draandrea@goldenzon.com.br.

Recebimento 20.03.2016

Aprovação 14.04.2016

Abstract

Objective: Rheumatic fever is a disease that still faces great difficulties in its diagnosis. RF causes serious lifelong sequelae that demands high personal and public health cost. Our goal is to discuss the new diagnostic criteria published by the American Heart Association in 2015 and review the literature about the disease.

Data source: Review based on keyword "rheumatic fever" in Portuguese, English or Spanish on Medline, PubMed and Scielo without date limitation.

Data synthesis: These criteria rank the presentation of the disease by the identification of populations at high, moderate or low risk, and provides the correct approach to these different patients.

Conclusion: In developing countries, like Brazil, where the socio-economic inequality between populations is a known problem, this categorization can assist in better disease management.

Keywords: Rheumatic fever; criteria; arthritis; carditis; chorea; *Streptococcus*.

Introdução

A febre reumática é uma doença multissistêmica que acomete aproximadamente 3% dos pacientes com faringite por estreptococo beta-hemolítico do grupo A, após um período de latência de cerca de 2 a 3 semanas, e caracteriza-se por envolvimento do tecido conjuntivo dos órgãos e dos sistemas, com preferência pelo coração, pelos vasos, pelas articulações e pelo sistema nervoso central.^{1,2}

Epidemiologia

Estima-se que 37% das faringites são secundárias a *Streptococcus* do grupo A. Dentro desse grupo, de 0,3% a 3% dos pacientes podem desenvolver febre reumática se não forem adequadamente tratados.³ No Brasil, calculam-se 30.000 casos novos por ano com

metade desses pacientes desenvolvendo lesões cardíacas que podem ser irreversíveis, ao contrário das manifestações articulares que não deixam sequelas. É doença de grande importância em países em desenvolvimento e caracteriza-se por manifestações musculoesqueléticas, cardíacas, neurológicas e cutâneas.

A inflamação do endocárdio com acometimento das valvas é responsável pela cardiopatia adquirida mais frequente em nosso meio.⁴ A cardiopatia reumática crônica é responsável por até 233.000 óbitos prematuros por ano e é a maior causa de mortalidade cardiovascular em crianças e adultos jovens em países em desenvolvimento. A doença afeta a qualidade de vida de 15,6 a 19,6 milhões de pessoas no mundo com 470.000 novos casos por ano,

quase todos em países em desenvolvimento. Mais de 2,4 milhões dos casos ocorrem em pacientes entre 5 e 14 anos de idade.¹

Atendimento médico e programas educacionais no ambiente escolar são capazes de identificar tanto pacientes com indicação de tratamento quanto grupos com indicação de prevenção. Foi evidenciado que uma proporção significativa de pacientes é tratada com antibióticos não indicados e por períodos inadequados ou simplesmente não é tratada.⁵

Etiopatogenia

Em 1941, Kuttner e Krumweide definiram como reumatogenicidade a propriedade de partes do *estreptococo* de desencadear o desenvolvimento da febre reumática. Existe uma relação entre

o estímulo infeccioso e o desenvolvimento da doença autoimune celular e humoral (mimetismo molecular) em indivíduos predispostos, demonstrada pela associação com diversos antígenos do sistema HLA, em particular o locus HLA-DR.^{6,7} Fatores sociais também parecem contribuir, aparentemente por aumentar a chance de aparecimento da faringoamidalite.⁸

Anticorpos antiestreptocócicos são produzidos pelos linfócitos B que reagem de forma cruzada com epítomos do tecido do hospedeiro, causando inflamação em vários órgãos e sistemas.^{9,10} Ao mesmo tempo, fragmentos peptídeos bacterianos, similares às proteínas do hospedeiro, são apresentados a linfócitos T via Complexo Maior de Histocompatibilidade (MHC), induzindo a resposta imune. Os linfócitos T CD4+ têm participação importante na lesão valvar reumática. Epítomos compartilhados são encontrados em tecidos cardíacos (miosina), sinoviais e nervosos humanos, como na proteína M da parede celular bacteriana.⁶

Profilaxia primária

O tratamento da faringite (profilaxia primária) visa a reduzir a exposição antigênica do paciente ao estreptococo e impedir a propagação de cepas reumatogênicas, além de prevenir complicações agudas.³ A distinção entre as amigdalites virais e bacterianas, bem como as considerações quanto à presença de fatores de risco, devem ser consideradas para indicar a profilaxia primária. A prevenção da doença baseia-se no tratamento adequado da faringoamidalite estreptocócica, preferencialmente com a penicilina G benzatina.¹¹ O risco de alergia ao fármaco é mínimo e passível de ser resolvido com medicação. A Portaria nº 3.161, de 27 de dezembro de 2011, normatiza a utilização de penicilina nas unidades básicas de saúde

e em outras unidades do sistema SUS.

O Escore de Centor Modificado (Figura 1) é uma ferramenta validada para a indicação dessa profilaxia, devendo indicar tratamento sempre que somar 3 ou 4 pontos. Se houver somente 2 pontos, o tratamento depende da realização do teste rápido, o que pode ser impraticável em nosso meio, justificando o tratamento em populações de médio e alto risco.^{12,13}

Tabela 1 – Escore de Centor Modificado^{11,12,13}

Escore de Centor Modificado	
3 - 14 anos	+ 1
15 - 44 anos	0
= ou > 45 anos	- 1
Edema ou exudato tonsilar	+ 1
Linfadenomegalia	+ 1
Ausência de tosse	+ 1
Presença de tosse	0

Manifestações clínicas

A febre reumática pode ser considerada um quebra-cabeça que só foi montado completamente em 1886, quando as manifestações articulares, cardíacas e neurológicas foram reconhecidas como parte da síndrome.^{2,6} Assim como em outras doenças reumatológicas, o diagnóstico da febre reumática pode não ser evidente, e há grande risco de ser mascarado por tratamentos precoces, especialmente com anti-inflamatórios não hormonais. Não existe um sinal patognômico da doença.

O diagnóstico, até início de 2015, baseava-se em uma soma de critérios clínicos e laboratoriais para o primeiro surto definidos e modificados por Jones e publicados em 1992, posteriormente adotados pela Organização Mundial de Saúde, que definiu, em 2004, novos critérios para o diagnóstico do primeiro surto, para recorrência e para cardiopatia reumática crônica. Com base nos

critérios de Jones modificados, o diagnóstico é confirmado pela presença de 2 critérios maiores ou 1 critério maior e 2 menores, associados à infecção estreptocócica prévia.

A febre reumática pode ser considerada um instrumento para identificar a desigualdade social e na oferta de serviços de saúde, permitindo definir essas diferenças como fatores de risco para a doença.¹⁴ Os critérios diagnósticos foram recentemente revisados pela *American Heart Association* (2015), que passou a adotar critérios diferenciados conforme populações classificadas em baixo, médio ou alto risco (Figura 2), incluindo a monoartrite aguda e a poliartralgia aguda como critérios maiores, e a monoartralgia aguda e a elevação da velocidade de hemossedimentação acima de 30 mm como critérios menores em populações de moderado e alto risco.¹⁵ É importante frisar que o diagnóstico depende de uma avaliação inicial que leve em consideração a possibilidade da doença.¹⁶

Poliartrite

O critério maior mais prevalente é a poliartrite migratória de grandes articulações. Ocorre em 75% das crianças e tem como características importantes ser migratória e incapacitante, mas responder rapidamente ao uso de anti-inflamatórios e não produzir dano permanente. As articulações mais afetadas são os joelhos (75%), tornozelos (50%), cotovelos, punhos, quadril e pequenas articulações dos pés (12% a 15% cada uma) e ombros e pequenas articulações das mãos (7% a 8%). Raramente se estende a outras articulações como coluna cervical ou lombossacra, articulações esternoclaviculares e temporomaxilares.^{3,6} O uso indiscriminado de medicações como analgésicos e antitérmicos frequentemente mascara o quadro clínico, dificultando o diagnóstico

Tabela 2 – Alteração dos critérios diagnósticos¹⁵

CRITÉRIOS DE JONES MODIFICADOS		CRITÉRIOS DE JONES REVISADOS	
	Populações de Baixo Risco	Populações de Risco Moderado a Alto	
CRITÉRIOS MAIORES			
Cardite	Cardite	Cardite	
Poliartrite	Poliartrite (somente)	Mono ou Poliartrite ou Poliartralgia	
Coréia	Coréia	Coréia	
Nódulos subcutâneos	Nódulos subcutâneos	Nódulos subcutâneos	
Eritema marginado	Eritema marginado	Eritema marginado	
CRITÉRIOS MENORES			
Febre	Febre	Febre	
Artralgia	Poliartralgia	Monoartralgia	
Provas de atividade inflamatória elevadas	VHS ≥60 mm e/ou PCR ≥3.0 mg/dl	VHS ≥30 mm e/ou PCR ≥3.0 mg/dl	
Aumento de PR no ECG	Aumento de PR no ECG	Aumento de PR no ECG	
EVIDÊNCIAS DE ESTREPTOCOCCIA RECENTE			
Cultura positiva da orofaringe para estreptococo b-hemolítico do grupo A			
Títulos elevados de ASO ou outro anticorpo estreptocócico, teste rápido para antígenos do estreptococo, escarlatina recente			
O diagnóstico será positivo para FEBRE REUMÁTICA se houver a presença de dois critérios maiores ou de um critério maior e dois menores, se acompanhados de evidência de infecção estreptocócica anterior:			

precoce e piorando o prognóstico.

Cardite

A cardite é a manifestação mais severa que ocorre em 50% das crianças. É a única a levar ao óbito durante a fase aguda, além de ter o potencial para acarretar anormalidades estruturais que podem determinar incapacidade funcional permanente.¹⁷ Pode ter desde um curso rapidamente letal, seja por ruptura de cordas tendíneas, perfuração de folhetos valvares ou insuficiência cardíaca congestiva, até uma evolução totalmente assintomática. As manifestações decorrem do acometimento do pericárdio, miocárdio ou endocárdio. O desenvolvimento de seqüela cardíaca é determinado pelo acometimento do endocárdio, manifesta por sopro cardíaco. As valvas mais

acometidas são a mitral, seguida da valva aórtica e com menor frequência da tricúspede.¹⁸

Desde 2004, a Organização Mundial de Saúde recomenda a realização de ecocardiograma bidimensional em todos os pacientes com suspeita de febre reumática em países em desenvolvimento, independentemente da presença de sopro cardíaco. Em 2012, foram publicados novos critérios ecocardiográficos pela *World Heart Federation*, que enfatizam a importância de programas de rastreamento da doença pelo uso de exame de imagem dinâmica, importante devido à existência de formas subclínicas, sem ausculta cardíaca ao exame físico, mas com lesão valvar.^{2,7}

Coreia

A coreia de Sydenhan é uma desordem

nerológica que ocorre em 20% a 30% dos pacientes, causa movimentos involuntários, distúrbios emocionais e fraqueza muscular. Os movimentos são bruscos, vagos e não repetitivos e costumam ser unilaterais. São comuns as expressões faciais peculiares, como sorriso sem motivo, associadas a grandes explosões de comportamento, inclusive com choros.^{2,19}

Eritema marginado e nódulos subcutâneos

Ainda entre os critérios maiores, o eritema marginado e os nódulos subcutâneos são manifestações cutâneas com frequência em torno de 3%, associadas à cardite. O eritema marginado é representado por lesões eritematosas de 1 cm a 3 cm de diâmetro, não pruriginosas, passageiras e de cor rosada ou roxo pálido, que afetam principalmente o tronco e membros, nunca atingindo a face. Cada lesão se difunde centrifugamente, deixando o centro claro, resultando em um aspecto serpiginoso. Os nódulos subcutâneos são pequenos, firmes, arredondados e indolores, sem características inflamatórias. Localizam-se próximos a proeminências e tendões extensores, aparecendo depois das primeiras semanas de doença.²

Crítérios menores

Os critérios menores são representados por artralgia, febre, reagentes de fase aguda, como proteína C reativa, velocidade de hemossedimentação e elevação da alfa 1 glicoproteína ácida. Todos os reagentes são inespecíficos, mas podem auxiliar no monitoramento do processo inflamatório e de sua remissão. Outros achados podem contribuir para o diagnóstico da doença, como a radiografia de tórax para avaliar cardiomegalia e congestão pulmonar, o ECG que pode mostrar aumento do espaço PR, taquicardia sinusal, distúrbios de condução,

alterações de ST-T e baixa voltagem do complexo QRS e da onda T no plano frontal.

Tratamento

O tratamento visa a 4 objetivos específicos: a erradicação do estreptococo, o controle dos fenômenos inflamatórios e cicatriciais, o controle sintomático e o tratamento das demais complicações da febre reumática aguda (cardite, poliartrite e coreia).²⁰

A erradicação do estreptococo é feita com a penicilina G benzatina (600.000 a 1.200.000UI) em dose única. Existem outras opções como amoxicilina, penicilina V e ampicilina, mas com resultados menos satisfatórios. A administração de dose única de penicilina benzatina não corre o risco de administração incompleta, tem um custo menor e maior eficácia. Nos pacientes alérgicos à penicilina, é recomendada a eritromicina na dose de 20 a 40mg/kg/dia durante 10 dias, podendo ser utilizada a azitromicina ou a clindamicina. Apesar de o retardo no tratamento aumentar o risco do desenvolvimento da febre reumática, mesmo após os 5 dias habitualmente sintomáticos de uma tonsilite estreptocócica não tratada, a instituição do tratamento adequado com penicilina mostrou-se eficaz na prevenção da doença.²¹

Para evitar novos surtos da doença, indica-se a profilaxia secundária que consiste na aplicação de penicilina G benzatina na mesma dose a cada 21 dias até 21 anos ou até 5 anos após o último surto, nos pacientes sem doença cardíaca, e até 25 anos ou 10 anos após o último surto, nos pacientes com febre reumática com cardite prévia, insuficiência mitral residual ou resolução da lesão valvar. Nos pacientes com lesão valvar residual moderada a severa, a profilaxia será mantida até a 4ª década de vida ou por toda a vida. A

sulfadiazina é utilizada nos pacientes alérgicos, em dose de 500mg/dia até 30 quilos e 1.000mg/dia acima desse peso. Nos casos de alergia à penicilina e à sulfadiazina, utiliza-se eritromicina em dose de 250mg de 12/12 horas.

O controle sintomático é realizado com uso de analgésicos como paracetamol ou dipirona, que aliviam a febre e as artralguas sem interferir no desenvolvimento completo da poliartrite migratória. A primeira opção para tratamento da poliartrite é o ácido acetilsalicílico na dose inicial de 80 a 100mg/kg/dia, reduzida de forma empírica de acordo com a resposta individual. O naproxeno, com a mesma eficácia, tem maior facilidade posológica e melhor tolerância.

Nos pacientes com cardite, o medicamento de escolha para controle da doença inflamatória é a prednisona em dose de 1 a 2 mg/kg/dia, mantida por 2 a 4 semanas e depois reduzida em até 20% por semana, associada ao repouso absoluto, fator essencial para a recuperação dos pacientes. Devem-se associar medidas farmacológicas de controle da insuficiência cardíaca. Raramente se faz necessário o uso de metilprednisolona endovenosa.

Os pacientes com coreia deverão permanecer em ambiente tranquilo, com repouso no leito, principalmente para aqueles com movimentos intensos. A medicação mais utilizada é o haloperidol na dose de 0,01 a 0,03mg/kg/dia, associado à prednisona.

A monitorização da resposta terapêutica deve ser realizada por observação clínica, acompanhamento das provas de atividade inflamatória, ecocardiograma, radiografia de tórax e ECG após 4 semanas do início do quadro.²

Diagnóstico diferencial

Diversas doenças pediátricas cursam com manifestações articulares, as quais

geralmente levam o paciente a buscar atendimento. Inicialmente, é importante afastar causas infecciosas, como artrite séptica e outras artrites pós-infecciosas não relacionadas ao estreptococo. É necessário excluir artrites reacionais das diversas doenças virais, tais como rubéola, dengue, hepatite, eritema infeccioso e mononucleose. Artrites reativas podem também ocorrer após infecções bacterianas como meningococemia, septicemias, disenterias e até doenças sexualmente transmissíveis. Outras doenças reumatológicas, como artrite idiopática juvenil, o lúpus eritematoso sistêmico, as vasculites e a síndrome antifosfolípide, podem também se manifestar com artrite e alterações cardíacas e neurológicas semelhantes à febre reumática; porém, seu curso crônico e a presença de outras características auxiliam na diferenciação do diagnóstico.

Um diagnóstico diferencial importante é a leucemia linfocítica aguda, que pode cursar eventualmente com poliartrite migratória de grandes articulações e dores ósseas, levando à confusão no diagnóstico. Outras doenças neoplásicas menos frequentes, principalmente metástases de tumores sólidos e tumores ósseos, também podem se manifestar por dores ósseas. A doença falciforme, frequente em nosso meio, causa dor isquêmica aguda e deve ser diferenciada.

Conclusão

A doença recebe pouca atenção da comunidade médica, com número reduzido de publicações e apresentações em congressos. As consequências são pouco divulgadas para a população, gerando pouco investimento público e privado em novos tratamentos ou na tentativa de desenvolvimento de vacina segura e eficaz contra o estreptococo do grupo A.^{22,23}

Reafirmar as vantagens da penicilina G benzatina no tratamento da faringoamidalite bacteriana entre os profissionais de saúde e reduzir resistência à sua utilização entre a população teriam um impacto muito significativo na incidência da doença e conseqüente redução das complicações.^{19,24}

Em países em desenvolvimento, ainda se enfrenta a necessidade de criação de

estruturas de serviços de saúde preparados para o diagnóstico, o tratamento e o acompanhamento desses casos.^{25,26}

O desenvolvimento de programas de rastreamento da doença para identificação de apresentações subclínicas em países em desenvolvimento, onde há uma prevalência maior da doença, já é uma recomendação da literatura, mas requer estrutura ainda inexistente.²⁷⁻²⁹

Os critérios de Jones devem ser suplementados pela exclusão ativa de diagnósticos diferenciais e acompanhamento vigilante, inclusive ecocardiográfico.³⁰ A febre reumática provável e a febre reumática possível devem ser reconhecidas como categorias diagnósticas, implicando profilaxia com penicilina, pelo menos, até a revisão do acompanhamento.^{1,6}

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Taranta A, Markowitz M. Definições, história e geografia. In: Taranta, A, Markowitz, M, editors. A febre reumática. Lancaster, Kluwer Academic Publishers; 1989. p. 1-10.
2. Taranta, A., Markowitz, M. Diagnósticos. In: Taranta, A, Markowitz, M, editors. A febre reumática. Lancaster, Kluwer Academic Publishers; 1989. p. 50-5.
3. Shaikh N, Leonard E, Martin JM. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2010 Sep;126(3):e557-64.
4. Ralph A, Jacupus S, McGough K, McDonald M, Currie BJ. The challenge of acute rheumatic fever diagnosis in a high-incidence population: a prospective study and proposed guidelines for diagnosis in Australia's Northern Territory. *Heart Lung Circ* 2006 Apr;15(2):113-8.
5. Shetty A, Mills C, Eggleton K. Primary care management of group A streptococcal pharyngitis in Northland. *J Prim Health Care*. 2014 Sep 1;6(3):189-94.
6. Taranta A, Markowitz M. Etiologia e epidemiologia. In: Taranta, A, Markowitz, M, editors. A febre reumática. Lancaster, Kluwer Academic Publishers; 1989. p. 11-9.
7. Lee JL, Nagura SM, Cheema GS, Gershwin ME. Acute rheumatic fever and its consequences: A persistent threat to developing nations in the 21st century. *Autoimmun Rev*. 2009 Dec 9(2):117-23.
8. Carapetis JR, Steer AC, Mulhollaand EK, Weber M. The global burden of group A Streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis*. 2005 Nov;5(11):685-94.
9. Martin WJ, Steer AC, Smeesters PR, Keeble J, Inouye M, Carapetis J, Wicks IP. Post-infections group A streptococcal autoimmune syndromes and the heart. *Autoimmun Rev*. 2015 Aug;14(8):710-25.
10. Catarino SJ, Boldt AB, Beltrame MH, Nishihara RM, Schafranski MD, de Messias-Reason IJ. Association of MASP2 polymorphisms and protein levels with rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Hum Immunol*. 2014 Dec 75(12):1197-202.
11. McIsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P, Vanjaka A, Low DE. Empirical Validation of Guidelines for the Management of Pharyngitis in Children and Adults. *JAMA*. 2004 Apr 7;291(13):1587-95.
12. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, Brody CE, Link K. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making* 1981;1(3):239-46.
13. Fine AM, Nizet V, Mandl KD. Large-scale validation of the Centor and McIsaac scores to predict group A streptococcal pharyngitis. *Arch Intern Med*. 2012 Jun 11;172(11):847-52.
14. Wyber R, Zühlke L, Carapetis J. The case for global investment in rheumatic heart-disease control. *Bull World Health Organ*. 2014 Oct 1;92(10):768-70.
15. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, Sable CA, Shulman ST, Carapetis J, Remenyi B, Taubert KA, Bolger AF, Beerman L, Mayosi BM, Beaton A, Pandian NG, Kaplan EL; American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015 May 19;131(20):1806-18.
16. Markham R, Tulloh R. Fifteen-minute consultation: rheumatic fever. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2015 Aug;100(4):176-9
17. Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X. Rheumatic heart disease. *Lancet*. 2012 Mar 10;379(9819):953-64.
18. Kumar R, Sharma YP, Thakur JS, Patro BK, Bhatia A, Singh IP, et al. Streptococcal pharyngitis, rheumatic fever and rheumatic heart disease: Eight-year prospective surveillance in Rupnagar district of Punjab, India. *Natl Med J India*. 2014 Mar-Apr;27(2):70-5.
19. Walker KG, de Vries PJ, Stein DJ, Wilmshurst JM. Sydenham Chorea and PANDAS in South Africa: Review of Evidence and Recommendations for Management in Resource-Poor Countries. *J Child Neurol*. 2015 Jun;30(7):850-9.
20. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico, tratamento e prevenção da febre reumática. *Arq. bras. Cardiol*. 2009 Set 93(3,supl.4):3-18.
21. Peebles TC. Identification and treatment of group A beta-hemolytic streptococcal infections. Role of the pediatrician and the nurse-practitioner. *Pediatr Clin North Am*. 1971 Feb;18(1):145-58.
22. Guilherme L, Postol E, Ferreira FM, DeMarchi LMF, Kalil J. StreptInCor: a model of anti-*Streptococcus pyogenes* vaccine reviewed Auto Immun Highlights. 2013 Oct 4;4(3):81-5.
23. Radcliff FJ, Fraser JD, Proft T. Vaccination with *Streptococcus pyogenes* nuclease A stimulates a high antibody response but no protective immunity in a mouse model of infection. *Med Microbiol Immunol*. 2015 Apr;204(2):185-91.
24. Mocumbi AO. Rheumatic Heart disease in Africa: is there a role for genetic studies? *Cardiovasc J Afr*. 2015 Mar-Apr;26(2 Suppl 1):S21-6.
25. Lennon D, Stewart J. An important investment to control Acute Rheumatic Fever needs to run its course. *N Z Med J*. 2015 Jun 12;128(1416):6-9.
26. Thompson SB, Brown CH, Edwards AM, Lindo JL. Low adherence to secondary prophylaxis among clients diagnosed with rheumatic fever, Jamaica. *Pathog Glob Health*. 2014 Jul 108(5):229-34.
27. Mirabel M, Fauchier T, Bacquelin R, Tafflet M, Germain A, Robillard C, et al. Echocardiography screening to detect rheumatic heart disease: A cohort study of schoolchildren in French Pacific Islands. *Int J Cardiol*. 2015 Jun 1;188:89-95.
28. Remenyi B, Wilson N, Steer A, Ferreira B, Kado J, Kumar K, et al. World Heart Federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease--an evidence-based guideline. *Nat Rev Cardiol*. 2012 Feb 28;9(5):297-309.
29. Zachariah JP, Samnaliev M. Echo-based screening of rheumatic heart disease in children: a cost effectiveness. *J Med Econ*. 2015 Jun 18(6):410-9.
30. Zühlke L, Engel ME, Lemmer CE, van de Wall M, Nkepu S, Meiring A, et al. The natural history of latent rheumatic heart disease in a 5 year follow-up study: a prospective observational study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016 Feb 19;16(1):46.