

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

**FACULDADE DE MEDICINA**

**CARLOS EDUARDO DE BARROS BRANCO**

**Prevalência e diagnóstico de cardite reumática subclínica em comunidade da cidade de São Paulo: integração da ausculta digital, ecocardiografia e análise longitudinal de citocinas**

São Paulo

2024



**CARLOS EDUARDO DE BARROS BRANCO**

**Prevalência e diagnóstico de cardite reumática subclínica em comunidade da cidade de São Paulo: integração da ausculta digital, ecocardiografia e análise longitudinal de citocinas**

**Versão Original**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do  
título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Roney Orismar Sampaio

São Paulo

2024

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Branco, Carlos Eduardo de Barros

Prevalência e diagnóstico de cardite reumática subclínica em comunidade da cidade de São Paulo : integração da ausculta digital, ecocardiografia e análise longitudinal de citocinas / Carlos Eduardo de Barros Branco; Roney Orismar Sampaio, orientador. -- São Paulo, 2024.

Tese (Doutorado) -- Programa de Cardiologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2024.

1.Febre reumática 2.Diagnóstico precoce 3.Ausculta digital  
4.Cardiopatia reumática subclínica/diagnóstico por imagem  
5.Cardiopatia reumática subclínica/epidemiologia 6.Citocinas  
7.IL-6 I.Sampaio, Roney Orismar, orient. II.Título

USP/FM/DBD-456/24

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

*Dedico esta tese à minha família e amigos, cujo amor e apoio inabaláveis foram a minha fortaleza nos momentos mais desafiadores. Vocês foram o farol que iluminou meu caminho quando as águas da dúvida e do cansaço me cercaram.*

*Ao meu pai, Vanildo, cuja vida dedicada à Cardiologia não apenas iluminou o caminho da minha carreira, mas, também, enriqueceu cada passo que dei nela. Seu exemplo inabalável de profissionalismo, ética e paixão pela Medicina foi a bússola que guiou não apenas minhas escolhas acadêmicas, mas, também, me moldou como pessoa. Suas histórias sobre os desafios e triunfos no campo da Cardiologia acenderam em mim uma chama de curiosidade e aspiração desde a minha infância. Com profundo amor e imenso respeito, dedico esta conquista a você, meu pai, mentor e inspiração. Sua crença incansável em meu potencial foi o vento sob minhas asas, permitindo-me voar mais alto do que jamais sonhei. Com toda a gratidão e admiração.*

*A minha mãe, cujos ensinamentos e incansável dedicação moldaram não apenas quem sou, mas também alimentaram minha paixão pela educação e cultura.*

*Aos meus amigos, por todas as risadas e pausas reconfortantes que me lembraram que a vida vai além da academia. Vocês me ensinaram o valor do equilíbrio e da alegria mesmo nos dias mais ocupados.*

*Ao meu orientador, Prof. Dr. Roney Orismar Sampaio, pela sabedoria e paciência incansáveis, por me guiar com maestria por esta jornada intelectual. Sua dedicação e paixão pela pesquisa são uma inspiração constante.*

*A todas as pessoas que, direta ou indiretamente, contribuíram para este trabalho. Cada conversa, cada palavra de encorajamento, cada crítica construtiva foi um tijolo na construção deste sonho.*

*Por fim, dedico este trabalho a minha amada e incrível mulher, Alessandra, nos momentos de dúvida e dificuldade, você esteve ao meu lado, não apenas como companheira, mas como uma verdadeira fonte de inspiração e sabedoria. Seu conselho prudente, sua paciência incansável e sua habilidade de me fazer ver a luz mesmo nos dias mais sombrios foram essenciais para a conclusão deste trabalho. Você não apenas segurou minha mão nos momentos de desafio como também celebrou comigo cada pequena vitória, tornando esta jornada muito mais significativa.*

*Esta tese não é apenas um reflexo do meu trabalho, assim como um testemunho do amor, da amizade e do apoio que recebi ao longo deste caminho. A todos vocês, minha mais profunda gratidão.*

*Amo muito vocês!*

## AGRADECIMENTOS

Meu sincero agradecimento ao meu orientador, Prof. Dr. Roney Orismar Sampaio. Sua orientação valiosa, seu apoio contínuo e sua paciência foram essenciais não apenas para a elaboração desta tese assim como para superar as diversas dificuldades que surgiram ao longo desta jornada. Sua inspiração como médico e pesquisador, e suas qualidades de honestidade, resiliência, integridade e sabedoria foram cruciais tanto para o desenvolvimento de minha pesquisa quanto para o meu crescimento na arte de ministrar aulas e escrever artigos de forma eficaz. Com seus ensinamentos, enriqueci meu currículo, destacando-se a publicação de dois artigos significativos por nossa equipe, citados na renomada obra de Braunwald. Sua influência transcende o acadêmico, marcando-me profundamente como pessoa e profissional.

Expresso minha profunda gratidão ao diretor Prof. Dr. Flávio Tarasoutchi, da Unidade de Valvopatia. Seu auxílio na concepção do projeto, na obtenção de recursos e as críticas construtivas durante o exame de qualificação foram decisivas para o aprimoramento e êxito deste trabalho. Sua paciência, expertise e habilidade no trato com médicos e funcionários facilitaram o desenvolvimento deste projeto e foram uma fonte contínua de inspiração para mim.

Agradeço imensamente ao Prof. Dr. Carlos Campos, cujo auxílio na análise estatística desta pesquisa e metodologia científica foi fundamental. Seus conselhos e sua expertise enriqueceram significativamente meu trabalho e proporcionaram um valioso aprendizado sobre o tema. Além disso, admiro profundamente o Dr. Campos como pesquisador, professor, cardiologista e hemodinamicista, sendo sua carreira exemplar, com publicações em revistas de renome, uma fonte de orgulho e inspiração para mim.

Um agradecimento especial à Profa. Dra. Luiza Guilherme, cuja colaboração na elaboração desta tese foi essencial. Referência mundial em febre reumática e uma inspiração acadêmica, ela me proporcionou a oportunidade de contribuir em capítulos para renomados livros internacionais, entre eles o "Rheumatology". Sua orientação e seu apoio abriram portas para experiências enriquecedoras no campo da pesquisa e da escrita científica.

Estendo meu sincero agradecimento à minha amiga Dra. Alessandra Gazola, cuja dedicação e cujo esforço foram fundamentais para o sucesso deste projeto. Sua disposição em realizar 1030 exames de ecocardiograma e viajar inúmeras vezes à região do M'Boi Mirim, enfrentando desafios pessoais e de saúde, demonstra um comprometimento e companheirismo extraordinários. As conversas durante essas viagens não apenas enriqueceram a pesquisa, mas também a minha experiência pessoal. A sua incansável dedicação foi fundamental neste projeto.

Agradeço à dedicada e competente equipe do laboratório de Imunologia. A Dra. Karen Kohler foi essencial na elaboração da parte imunológica, na importação e cotação dos materiais, além de compartilhar conhecimentos sobre imunologia e febre reumática. A bióloga Simone Santos auxiliou no processamento da parte imunológica e na organização e armazenamento do material biológico. A Dra. Samar Freschi de Barros, com sua expertise, analisou os dados imunológicos e processou o material biológico. A biomédica Amanda Melato de Oliveira realizou os ensaios de CBA e participou das análises. O trabalho árduo, a atenção aos detalhes e o comprometimento foram fundamentais para a qualidade e precisão dos resultados experimentais.

Meu agradecimento a toda a equipe das Unidades Básicas de Saúde geridas pelo CEJAM (Centro de Estudos e Pesquisas Dr. João Amorim). Ao Abel Silva Meneses, gerente técnico regional e enfermeiro, cuja colaboração foi imprescindível para a inclusão de pacientes e organização da estrutura necessária ao nosso trabalho. Aos gerentes das UBS e aos agentes comunitários, que organizaram as coletas de dados e convocaram os pacientes.

Agradeço à Prof. Dra. Samira Saady Morhy e ao Prof. Dr. Marcelo Vieira do Departamento de Ecocardiografia do Hospital Israelita Albert Einstein, que viabilizaram a realização e o armazenamento de todos os exames de ecocardiografia, tornando o projeto possível. Um reconhecimento especial ao acadêmico Paulo Vieira, aluno de iniciação científica, por seu comprometimento com o projeto. Sua ajuda na coleta de dados, bom humor, competência e excelente atendimento aos pacientes, sempre com carinho, foram notáveis. Sua habilidade em estabelecer um bom relacionamento com toda a equipe é admirável, e não tenho dúvidas de que se tornará um excelente médico.

Aos funcionários da Comissão Científica e da Comissão de Pós-Graduação, especialmente ao Sidnei Silva, que colaboraram com o projeto desde a sua concepção até a conclusão dos resultados, possibilitando a elaboração desta tese.

Aos professores e colaboradores das disciplinas cursadas durante a Pós-Graduação, que contribuíram significativamente para o meu desenvolvimento como pesquisador.

Aos coautores do manuscrito submetido para publicação, ao Dr. Vitor Rosa, ao Dr. Marcelo Vieira e ao Dr. Guilherme Spina, à Dra. Ranna Pessoa e ao Dr. Alberto Rodolpho por suas críticas construtivas e valiosas sugestões.

À Dra. Maria Estefânia Bosco Otto, que, com suas sugestões na qualificação, enriqueceram nosso projeto.

Aos pacientes participantes do estudo e a seus familiares, que são os verdadeiros protagonistas deste projeto.

Em memória do estimado Prof. Dr. Mário Maia Bracco, cuja partida durante o desenvolvimento do projeto deixou um vazio inestimável. Sua sabedoria e orientação foram fundamentais, em cada etapa, desde conversas enriquecedoras até a estruturação no CEJAM e no Hospital Israelita Albert Einstein. Sua habilidade em lidar com as burocracias junto à prefeitura e aos postos de saúde foi essencial para a aprovação do projeto. O Dr. Bracco não era apenas um colega, mas um amigo leal. Sua falta foi profundamente sentida por todos nós que tivemos o privilégio de o conhecer e trabalhar com ele. Lamentamos sua ausência para testemunhar os frutos de nosso esforço conjunto, mas seu espírito e seus ensinamentos continuarão a nos inspirar e guiar. Descanse em paz, querido professor e amigo.

**Muito obrigado a todos!**

“Não é o crítico que importa, nem aquele que mostra como o homem forte tropeça, ou onde o realizador das proezas poderia ter feito melhor. Todo o crédito pertence ao homem que está de fato na arena; cuja face está arruinada pela poeira e pelo suor e pelo sangue; aquele que luta com valentia; aquele que erra e tenta de novo e de novo; aquele que conhece o grande entusiasmo, a grande devoção e se consome em uma causa justa; aquele que ao menos conhece, ao fim, o triunfo de sua realização, e aquele que na pior das hipóteses, se falhar, ao menos falhará agindo excepcionalmente, de modo que seu lugar não seja nunca junto àquelas almas frias e tímidas que não conhecem nem vitória nem derrota.”

**Theodor Roosevelt**

## NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. *Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte IV (Vancouver) / Sistema Integrado de Bibliotecas da USP*; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, coordenadora; Maria Claudia Pestana; Maria Cristina Cavarette Dziabas; Eliana Maria Garcia; Maria Fatima dos Santos, Maria Marta Nascimento; Suely Campos Cardoso. 3a ed. ed. amp. mod. São Paulo: SIBI/USP. 2016. (Caderno de estudos).

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

## RESUMO

Branco CEB. Prevalência e diagnóstico de cardite reumática subclínica em comunidade da cidade de São Paulo: integração da ausculta digital, ecocardiografia e análise longitudinal de citocinas [tese]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2024.

**INTRODUÇÃO E OBJETIVOS:** A febre reumática (FR) permanece prevalente em populações de baixa renda, principalmente em países em desenvolvimento, nos quais condições socioeconômicas desfavoráveis e o acesso limitado aos cuidados de saúde perpetuam o ciclo de diagnóstico e tratamento tardios. A cardite reumática, complicação mais temida da FR, frequentemente, evolui silenciosamente para a doença cardíaca reumática subclínica (DCRSC), uma condição que pode passar despercebida até que atinja um estágio avançado. A ausência de sinais clínicos claros para o diagnóstico precoce da DCRSC impõe desafios significativos à implementação de medidas preventivas eficazes. Neste contexto, compreender os mecanismos imunopatogênicos e fisiopatológicos subjacentes à DCRSC e explorar métodos de detecção precoce, como a ausculta digital e análise das citocinas, são passos cruciais para aprimorar o manejo dessa condição. Este estudo tem como objetivo avaliar a prevalência de DCRSC em uma população socioeconomicamente desfavorecida de São Paulo, analisar os perfis de citocinas no início do diagnóstico comparando DCRSC limítrofe e DCRSC definitiva aos indivíduos saudáveis e após dois anos, com o intuito de investigar as alterações em todas as fases da DCRSC (limítrofe + definitiva), e investigar a viabilidade da ausculta digital como alternativa à triagem ecocardiográfica. **MÉTODOS:** Foram incluídas 1.030 crianças que passaram por uma avaliação abrangente, incluindo ecocardiografia bidimensional, análise socioeconômica, histórico de amigdalites recorrentes e uso de antibióticos. A triagem ecocardiográfica foi realizada por cardiologistas experientes utilizando o equipamento VIVID I, seguindo os critérios da World Heart Federation (WHF) de 2012 para identificar os grupos. Os participantes foram classificados em três grupos: DCRSC limítrofe, DCRSC definitiva e controle (selecionado por propensity score). A ausculta cardíaca digital foi realizada no momento inicial utilizando o estetoscópio Thinklabs One® e as gravações foram analisadas por dois cardiologistas, sem acesso aos resultados ecocardiográficos. Para avaliar a eficácia da ausculta digital, seus resultados foram comparados com os da ecocardiografia (padrão-ouro) utilizando coeficiente de Kappa, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN). Amostras de sangue foram coletadas no início do estudo (T0) e após 2 anos (T1), para quantificação de citocinas inflamatórias (IL-6, IL-17A, IFN $\gamma$  e TNF- $\alpha$ ) e anti-inflamatórias (IL-2, IL-4 e IL-10), utilizando o kit CBA Human Th1/Th2/Th17. A análise estatística incluiu testes de Kruskal-Wallis, ANOVA e modelos lineares generalizados, com nível de significância de 5%. **RESULTADOS:** Foram avaliados 1026 indivíduos em 14 Unidades Básicas de Saúde. A idade mediana foi de 9,0 (7-11) anos, sendo 49,4% do sexo feminino. A prevalência de DCRSC foi de 7,6% (IC 95% 6-9,2%), com 6,7% classificados como DCRSC limítrofe (IC 95% 5,2-8,2%) e 0,9% como DCRSC definitiva (IC 95% 0,3-1,5%). Não houve diferenças significativas nas características demográficas e socioeconômicas entre os grupos-controle, DCRSC limítrofe e definitiva ( $p > 0,05$ ). A amoxicilina foi o antibiótico mais prescrito (74,6%), com variações no uso de penicilina G benzatina e cefalexina nos casos de DCRSC (limítrofe + definitiva). A insuficiência mitral foi observada em 97,4% dos casos de DCRSC e a ausculta digital não se mostrou eficaz como método de triagem quando comparada à ecocardiografia. Os níveis da citocina IL-6 foram mais elevados no grupo DCRSC limítrofe em comparação ao grupo-controle no momento da avaliação inicial (T0). As citocinas permaneceram estáveis após dois anos de acompanhamento em todas as fases da DCRSC

(limítrofe+definitiva). **CONCLUSÕES:** A elevada prevalência de DCRSC observada em uma população socioeconômica desfavorecida de São Paulo ressalta a necessidade urgente de implementação de estratégias mais eficazes para triagem e intervenção precoce. A análise demográfica e a avaliação do uso de antibióticos não revelaram diferenças significativas entre os grupos. A ausculta digital não foi eficaz como ferramenta de triagem, reafirmando a ecocardiografia como método padrão-ouro para a detecção precoce dessa condição. Os achados ecocardiográficos reforçam a importância da ecocardiografia como ferramenta essencial para o diagnóstico precoce e o manejo da DCRSC. A análise dos perfis de citocinas revelou que os níveis de IL-6 foram significativamente mais elevados no grupo DCRSC limítrofe em comparação ao grupo-controle na avaliação inicial, sugerindo que a IL-6 pode atuar como um indicador precoce de cardite reumática subclínica. Após dois anos, os níveis de citocinas mantiveram-se estáveis, indicando persistência da resposta inflamatória. A ausência de variações significativas nas citocinas anti-inflamatórias pode refletir uma falha na resposta regulatória imunológica. Os achados reforçam a importância da ecocardiografia e da análise de citocinas, especialmente da IL-6, no diagnóstico precoce e manejo da DCRSC. Investigações futuras devem explorar o potencial da IL-6 como biomarcador e alvo terapêutico na prevenção da progressão da DCR.

**Palavras-chave:** Febre reumática. Diagnóstico precoce. Ausculta digital. Cardiopatia reumática subclínica/diagnóstico por imagem. Cardiopatia reumática subclínica/epidemiologia. Citocinas. IL-6.

## ABSTRACT

Branco CEB. Prevalence and diagnosis of subclinical rheumatic carditis in a community in the city of São Paulo: integration of digital auscultation, echocardiography, and longitudinal cytokine analysis. [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2024.

**INTRODUCTION AND OBJECTIVES:** Rheumatic fever (RF) remains prevalent in low-income populations, especially in developing countries, where unfavorable socioeconomic conditions and limited access to healthcare perpetuate the cycle of late diagnosis and treatment. Rheumatic carditis, the most feared complication of RF, often evolves silently into subclinical rheumatic heart disease (SCRHD), a condition that may go unnoticed until it reaches an advanced stage. The absence of clear clinical signs for early diagnosis of SCRHD poses significant challenges to the implementation of effective preventive measures. In this context, understanding the underlying immunopathogenic and pathophysiological mechanisms of SCRHD and exploring early detection methods, such as digital auscultation and cytokine analysis, are crucial steps to enhance the management of this condition. This study aims to evaluate the prevalence of SCRHD in a socioeconomically disadvantaged population in São Paulo, analyze cytokine profiles at the onset of diagnosis by comparing borderline and definite SCRHD to healthy individuals and after two years, with the aim of investigating changes in all phases of SCRHD (borderline + definite), and investigate the feasibility of digital auscultation as an alternative to echocardiographic screening. **METHODS:** 1,030 children underwent a comprehensive assessment, including two-dimensional echocardiography, socioeconomic analysis, history of recurrent tonsillitis, and antibiotic use. The echocardiographic screening was performed by experienced cardiologists using the VIVID I equipment, following the 2012 World Heart Federation (WHF) criteria to identify the groups. Participants were classified into three groups: borderline SCRHD, definite SCRHD, and control (selected by propensity score). Digital cardiac auscultation was performed at the initial time point using the Thinklabs One® stethoscope, and two cardiologists analyzed recordings without access to the echocardiographic results. To assess the efficacy of digital auscultation, its results were compared with those of echocardiography (gold standard) using the Kappa coefficient, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV). Blood samples were collected at the start of the study (T0) and after two years (T1) to quantify inflammatory (IL-6, IL-17A, IFN $\gamma$ , and TNF- $\alpha$ ) and anti-inflammatory (IL-2, IL-4, and IL-10) cytokines using the Human Th1/Th2/Th17 CBA kit. Statistical analysis included Kruskal-Wallis tests, ANOVA, and generalized linear models, with a significance level of 5%. **RESULTS:** 1,026 individuals were assessed across 14 primary healthcare units. The median age was 9.0 (7-11) years, with 49.4% female. The prevalence of SCRHD was 7.6% (95% CI 6-9.2%), with 6.7% classified as borderline SCRHD (95% CI 5.2-8.2%) and 0.9% as definite SCRHD (95% CI 0.3-1.5%). There were no significant differences in demographic and socioeconomic characteristics between the control, borderline SCRHD, and definite SCRHD groups ( $p > 0.05$ ). Amoxicillin was the most prescribed antibiotic (74.6%), with benzathine penicillin G and cephalexin variations in cases of SCRHD (borderline + definite). Mitral regurgitation was observed in 97.4% of SCRHD cases, and digital auscultation was ineffective as a screening method compared to echocardiography. IL-6 levels were higher in the borderline SCRHD group compared to the control group at the initial evaluation (T0). Cytokine levels remained stable after two years of follow-up across all SCRHD phases (borderline+definite). **CONCLUSIONS:** The high prevalence of SCRHD observed in a socioeconomically disadvantaged population in São Paulo

underscores the urgent need for more effective strategies for screening and early intervention. The demographic analysis and evaluation of antibiotic use did not reveal significant differences between the groups. Digital auscultation was ineffective as a screening tool, reaffirming echocardiography as the gold standard method for early detection of this condition. Echocardiographic findings reinforce the importance of echocardiography as an essential tool for the early diagnosis and management of SCRHD. Cytokine profile analysis revealed that IL-6 levels were significantly higher in the borderline SCRHD group compared to the control group at the initial evaluation, suggesting that IL-6 may be an early indicator of subclinical rheumatic carditis. After two years, cytokine levels remained stable, indicating the persistence of the inflammatory response. The absence of significant variations in anti-inflammatory cytokines may reflect a failure in the immunoregulatory response. The findings reinforce the importance of echocardiography and cytokine analysis, particularly IL-6, in the early diagnosis and management of SCRHD. Future investigations should explore the potential of IL-6 as a biomarker and therapeutic target in preventing the progression of RHD.

**Keywords:** Rheumatic fever. Early diagnosis. Digital auscultation. Subclinical rheumatic carditis/diagnostic imaging. Subclinical rheumatic carditis/epidemiology. Cytokines. IL-6.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1 -</b>	Fatores-chave na patogênese da febre reumática aguda e da cardiopatia reumática .....	20
<b>Figura 2 -</b>	Colonização da garganta pelo <i>S. pyogenes</i> e ativação do sistema imune .....	21
<b>Figura 3 -</b>	Evolução da doença cardíaca reumática que leva à insuficiência cardíaca .....	23
<b>Figura 4 -</b>	Espectro da DCR - modelo para avaliar o impacto da DCR.....	24
<b>Figura 5 -</b>	Sinal do V do decote .....	31
<b>Figura 6 -</b>	Fluxograma de Inclusão dos pacientes .....	33
<b>Figura 7 -</b>	Prevalência de casos conforme faixa etária e estágios de DCRSC.....	45
<b>Figura 8 -</b>	Número médio de Infecções de garganta por estágios da DCRSC.....	47
<b>Figura 9 -</b>	Uso de antibióticos em indivíduos com amigdalite na população e no grupo DCRSC (limítrofe+definitivo).....	47
<b>Figura 10 -</b>	Alterações ecocardiográficas no grupo DCRSC limítrofe.....	51
<b>Figura 11 -</b>	Alterações ecocardiográficas no grupo DCRSC Definitiva.....	52

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> -	Unidades Básicas de Saúde do Jardim Ângela. População cadastrada em 2015.....	34
<b>Tabela 2</b> -	Achados auscultatórios nas lesões valvares da DCR <sup>35</sup> .....	38
<b>Tabela 3</b> -	Prevalência de doença cardíaca reumática subclínica .....	42
<b>Tabela 4</b> -	Comparação entre as características demográficas e socioeconômicas e as fases de DCRSC.....	43
<b>Tabela 5</b> -	Casos de cardite subclínica por Unidade Básica de Saúde do Jardim Ângela, conforme classificação de DCRSC .....	44
<b>Tabela 6</b> -	Comparação entre os dados de infecção de orofaringe e antibioticoterapia, e fases da DCRSC .....	46
<b>Tabela 7</b> -	Comparação entre os níveis de citocinas e os grupos, no momento inicial da avaliação (T0).....	48
<b>Tabela 8</b> -	Comparação das citocinas entre os grupos na avaliação inicial (T0) .....	49
<b>Tabela 9</b> -	Comparação entre os níveis de citocinas na avaliação inicial (T0) e após 2 anos (T1), nos pacientes do grupo DCRSC (limítrofe+ definitiva).....	50
<b>Tabela 10</b> -	Achados anormais de triagem ecocardiográfica dos casos de DCRSC (Doença Cardíaca Reumática Subclínica) limítrofe e definitiva .....	51
<b>Tabela 11</b> -	Comparação das alterações ecocardiográficas, entre os indivíduos do grupo DCRSC limítrofe e DCRSC definitiva, segundo critérios da WHF 2012.....	53
<b>Tabela 12</b> -	Avaliação da concordância da ausculta cardíaca entre os dois examinadores .....	54
<b>Tabela 13</b> -	Resultado da concordância das ausculta dos examinadores com o resultado do ecocardiograma .....	54
<b>Tabela 14</b> -	Descrição das citocinas inflamatórias e antiinflamatórias na DCR.....	67
<b>Tabela 15</b> -	Análise das citocinas séricas e critérios morfológicos e funcionais de DCRSC (limítrofe+definitiva) da válvula mitral - WHF 2012.....	87
<b>Tabela 16</b> -	Análise das citocinas séricas e critérios morfológicos e funcionais de DCRSC (limítrofe+definitiva) da válvula aórtica - WHF 2012.....	89

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b> - Critérios para diagnóstico ecocardiográfico de DCR - 2012 WHF.....	35
<b>Quadro 2</b> - Parâmetros do aparelho de Ecocardiograma.....	36

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CBA	<i>Cytometric Bead Array</i>
CMSP	Células Mononucleares de Sangue Periférico
CRC	Cardite Reumática Crônica
CTR	Controle
DCR	Doença Cardíaca Reumática
DCRSC	Doença Cardíaca Reumática Subclínica
FA	Fibrilação Atrial
FAPESP	Fundo de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FCN-2	Ficolina-2
FR	Febre Reumática
FRA	Febre Reumática Aguda
GAS	Estreptococo do Grupo A de Lancefield
HLA	Sistema de Antígeno Leucocitário Humano
IFN $\gamma$	Interferon gama
IL	Interleucina
IMC	Índice de Massa Corporal
M5	Proteína M5
MBL	Lectina Ligante de Manose 2
PE	Reagente de Detecção
Rpm	Rotações por Minuto
SUS	Sistema Único de Saúde
T1	Tempo 1
T2	Tempo 2
Th17	Células T Auxiliares 17
TNF- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral Alfa
UBS	Unidade Básica de Saúde
WHF	<i>World Heart Federation</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

## LISTA DE SÍMBOLOS E UNIDADES

%	Porcentagem
<	Menor que
=	Igual
>	Maior que
≤	Menor ou igual
≥	Maior ou igual
g	Gramma
Kg/m <sup>2</sup>	Quilograma por metro quadrado
mg/dL	Miligramma por decilitro
MhZ	Megahertz
ml	Mililitro
mL/m <sup>2</sup>	Mililitro por metro quadrado
mm	Milímetro
mmHg	Milímetro de mercúrio
ng/L	Nanogramma por litro
pg/mL	Picogramma por mililitro

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>20</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>28</b>
2.1	OBJETIVOS PRIMÁRIOS .....	28
2.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	28
<b>3</b>	<b>PACIENTES E MÉTODOS.....</b>	<b>30</b>
3.1	PACIENTES .....	31
3.2	DELINEAMENTO DO PROJETO.....	31
3.3	MÉTODOS.....	32
<b>3.3.1</b>	<b>Desenho do estudo .....</b>	<b>32</b>
<b>3.3.2</b>	<b>Plano amostral .....</b>	<b>33</b>
<b>3.3.3</b>	<b>Ecocardiograma.....</b>	<b>34</b>
<b>3.3.4</b>	<b>Avaliação demográfica e infecciosa .....</b>	<b>36</b>
<b>3.3.5</b>	<b>Dosagem de citocinas séricas .....</b>	<b>36</b>
<b>3.3.5.1</b>	<b>Dosagem de citocinas séricas por CBA.....</b>	<b>37</b>
<b>3.3.6</b>	<b>Ausulta cardíaca digital.....</b>	<b>38</b>
<b>3.3.7</b>	<b>Análise estatística .....</b>	<b>39</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>42</b>
4.1	EPIDEMIOLOGIA .....	42
4.2	DADOS DE INFEÇÃO DE OROFARINGE E ANTIBIOTICOTERAPIA, CONFORME CLASSIFICAÇÃO DE DCRSC .....	46
4.3	ANÁLISE DO PERFIL DE CITOCINAS .....	48
<b>4.3.1</b>	<b>Níveis de citocinas nos grupos na avaliação inicial (T0) .....</b>	<b>48</b>
<b>4.3.2</b>	<b>Análise do perfil de citocinas séricas nos pacientes com DCRSC (limítrofe+definitiva) na avaliação inicial (T0) e após 2 anos (T1) .....</b>	<b>49</b>
4.4	ECOCARDIOGRAMA .....	50
4.5	AUSCULTA DIGITAL .....	53
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>56</b>
5.1	ANÁLISE DA PREVALÊNCIA .....	56
5.2	ANÁLISE DEMOGRÁFICA.....	58
5.3	ANÁLISE DOS DADOS INFECCIOSOS .....	60

5.4	ANÁLISE DAS CITOCINAS.....	61
5.4.1	<b>Comparação entre os níveis de citocinas e os grupos (controle, DCRSC limítrofe e DCRSC definitiva), no momento inicial da avaliação (T0).....</b>	<b>61</b>
5.4.2	<b>Comparação entre os níveis de citocinas na DCRSC (limítrofe+definitiva) entre o momento inicial da avaliação (T0) e o seguimento após 2 anos (T1) .....</b>	<b>67</b>
5.5	ANÁLISE ECOCARDIOGRÁFICA .....	69
5.6	ANÁLISE DA AUSCULTA CARDÍACA .....	71
5.7	LIMITAÇÕES.....	72
5.8	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	73
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES .....</b>	<b>76</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>79</b>
	<b>SUPLEMENTOS .....</b>	<b>87</b>
	<b>ANEXOS .....</b>	<b>91</b>
	ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP .....	91
	ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....	97
	ANEXO C - FICHA DE ANÁLISE ECOCARDIOGRÁFICA .....	100
	ANEXO D - FLUXOGRAMA DE COLETA DE DADOS .....	101

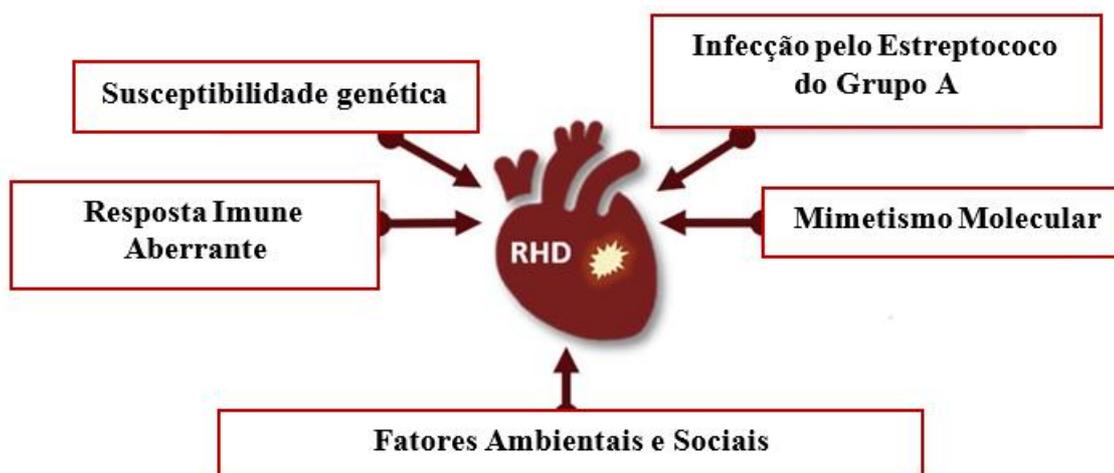
# **1 INTRODUÇÃO**

---

## 1 INTRODUÇÃO

A febre reumática (FR) é uma doença do tecido conjuntivo, ou colágeno-vascular, que causa danos às fibras colágenas e à substância amorfa do tecido conjuntivo. Esse processo envolve diversos órgãos, entre os quais se destacam o coração, as articulações e o sistema nervoso central. Essas alterações são secundárias à inflamação, causada pela resposta imune tardia,<sup>1</sup> e sua patogênese depende de cinco aspectos: 1) infecção pelo estreptococo do grupo A; 2) susceptibilidade genética individual, 3) resposta imune aberrante do hospedeiro<sup>1</sup>; 4) fatores ambientais e sociais; e 5) mimetismo molecular.<sup>1-3</sup> Um esquema dos fatores-chave atualmente aceitos na patogênese da febre reumática aguda (FRA) e da doença cardíaca reumática (DCR) é ilustrado na Figura 1.<sup>2</sup>

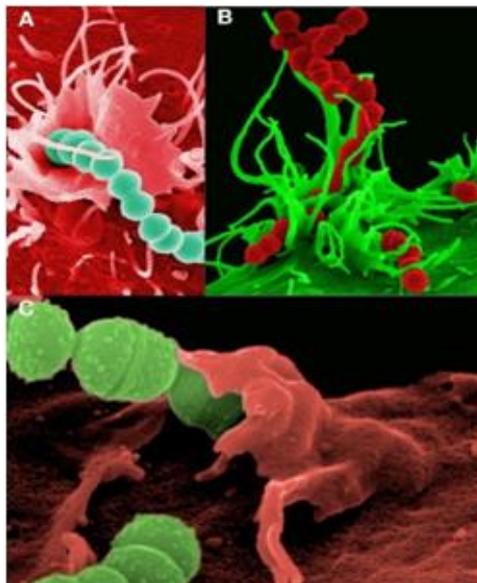
**Figura 1** - Fatores-chave na patogênese da febre reumática aguda e da cardiopatia reumática



Fonte: Adaptado de Dooley et al. (2021).<sup>2</sup>

O estreptococo do grupo A (GAS) de Lancefield (Figura 2) é um dos mais importantes patógenos humanos, sendo responsável por ocasionar doenças tais como faringite aguda, amigdalite, impetigo e febre escarlatina. É crucial diferenciar a infecção por estreptococos de outros agentes etiológicos (por exemplo: vírus, micoplasma ou clamídia) para ser iniciado um tratamento adequado. Se o diagnóstico precoce e o tratamento falharem, essas infecções podem resultar em aumento da intensidade dos sintomas e complicações posteriores como a febre reumática e progressão das lesões cardiovasculares, especialmente em indivíduos com predisposição genética.<sup>4</sup>

**Figura 2** - Colonização da garganta pelo *S. pyogenes* e ativação do sistema imune



Fonte: As imagens são cortesia do Prof. M. Rohde, da HZI Braunschweig.<sup>5</sup>

Legenda: **A)** *S. pyogenes* (azul) aderido à célula epitelial tonsilar (vista de cima); **B)** *S. pyogenes* (vermelho) aderido à célula epitelial tonsilar (vista frontal); **C)** Processo de fagocitose por ação de um macrófago (vermelho) que está englobando o *S. pyogenes* (verde).

O surgimento da doença em apenas um subgrupo de crianças não tratadas de amigdalite estreptocócica e o fato de que somente um terço das crianças afetadas progride para o desenvolvimento de doença cardíaca reumática sugerem o envolvimento de fatores genéticos do hospedeiro. Além disso, a tendência familiar e a alta concordância de FR e cardite reumática entre gêmeos monozigotos reforçam a presença de marcadores genéticos de susceptibilidade, principalmente polimorfismos em genes de resposta imune inata e adaptativa.<sup>6</sup>

Logo no início da infecção, proteínas mediadoras da resposta imune inata controlam o reconhecimento e a eliminação da bactéria por meio de mediadores solúveis, como lectina ligante de manose 2 (MBL) e ficolina-2 (FCN-2). Falhas no *clearance* bacteriano levam ao processamento do patógeno e apresentação dos peptídeos antigênicos aos linfócitos T, principalmente via moléculas HLA-DR, desencadeando uma resposta imune adaptativa.<sup>7</sup> O mimetismo molecular entre proteínas do *S. pyogenes* (principalmente a proteína M) e proteínas humanas ocorre em indivíduos geneticamente predispostos e é o principal fator desencadeador da FR/DCR. O reconhecimento cruzado entre antígenos do *S. pyogenes* e o hospedeiro é decorrente da reatividade cruzada, e pode ser mediado tanto por linfócitos B como T, levando ao dano tecidual.<sup>8</sup>

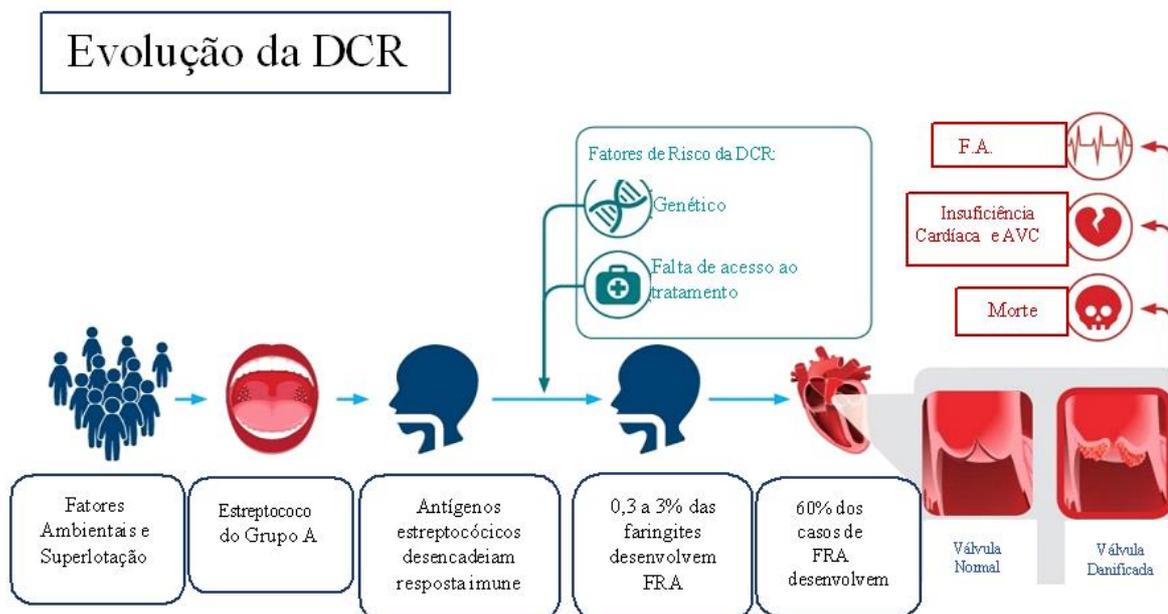
O processo inflamatório na febre reumática e doença cardíaca reumática é mediado, principalmente, pelas citocinas IL-1, IL-6, IFN $\gamma$  e TNF- $\alpha$ , aumentadas no soro de pacientes e secretadas por células mononucleares de sangue periférico quando estimuladas com peptídeos

da proteína M5 estreptocócica.<sup>9</sup> A imuno-histoquímica de tecidos cardíacos (miocárdio e válvula) de pacientes com DRC identificou a presença de células secretoras de citocinas inflamatórias: IFN $\gamma$  e TNF- $\alpha$ , além de IL-10, que regula a inflamação no tecido cardíaco (miocárdio e válvulas) de pacientes com DCR. A IL-4, outra citocina reguladora da inflamação, foi encontrada em menor quantidade no tecido valvular de pacientes, em comparação ao miocárdio desses mesmos indivíduos, indicando que a falta de controle da atividade inflamatória pode ser responsável pelo dano progressivo no tecido valvular. Além disso, células T infiltrantes do tecido cardíaco e secretoras de IL-17A e IL-23 foram encontradas em maior número nas válvulas. Essas citocinas são secretadas por células T do tipo Th17, que são altamente inflamatórias e, frequentemente, associadas às doenças autoimunes.<sup>10</sup> Assim, acredita-se que essas citocinas estejam envolvidas no agravamento das lesões cardíacas como consequência do processo inflamatório.

A progressão da DCR está associada à abundância de citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1, IL-2, IL-6, IFN $\gamma$  e TNF- $\alpha$ . Essa reação inflamatória crônica, provavelmente, contribui para o desenvolvimento de fibrose tecidual, o que pode resultar em estenose e/ou insuficiência valvar. Tais modificações, eventualmente, podem necessitar de intervenção cirúrgica para o reparo ou a substituição das válvulas afetadas<sup>11</sup>.

A compreensão do papel dessas citocinas nas diversas fases da doença cardíaca reumática é essencial para desvendar os mecanismos fisiopatológicos dessa condição, além de, potencialmente, abrir caminho para novas terapias. O acompanhamento longitudinal pode revelar variações nos níveis dessas citocinas, fornecendo *insights* valiosos sobre sua associação com as diferentes fases da cardite subclínica. Essa abordagem não só permite diferenciar as fases da doença, mas também explorar possíveis correlações com a progressão da condição ao longo do tempo, oferecendo uma visão mais abrangente do seu desenvolvimento e das oportunidades de intervenção.

Essa reação inflamatória gera uma resposta imune exacerbada, resultando em manifestações clínicas da FR nas articulações, no coração e no encéfalo. Essas manifestações incluem cardite, artrite e coreia, e, geralmente, surgem três semanas após uma infecção nas amígdalas por estreptococo do grupo A de Lancefield (Figura 3)<sup>12</sup>. Dentre essas manifestações, a cardite é a mais temível, pois é a única que causa sequelas permanentes; os demais órgãos acometidos apresentam apenas alterações transitórias. No coração, as lesões agudas causadas pela cardite podem evoluir para fibrose das valvas cardíacas, resultando em valvopatias mitrales e/ou aórticas. A esse respeito, Jean Baptiste Bouillot afirmou, em 1840, que “a febre reumática lambe as articulações, mas morde o coração”,<sup>13</sup> destacando a gravidade da cardite.

**Figura 3** - Evolução da doença cardíaca reumática que leva à insuficiência cardíaca

Fonte: Adaptado de Sliwa et. al. (2020)<sup>12</sup>

Atualmente, a cardite reumática, ou doença cardíaca reumática (DCR), é dividida em duas categorias: doença assintomática e doença sintomática,<sup>3,14</sup> conforme ilustrado na Figura 4. Essas categorias abrangem um espectro contínuo de estágios da doença.<sup>15</sup>

Conforme essa classificação, a categoria assintomática inclui a doença cardíaca reumática subclínica (DCRSC) limítrofe, que representa o estágio inicial da doença. Tal estágio, é caracterizado por anormalidades valvares observadas na ecocardiografia, mas sem a presença de sopros cardíacos. A DCRSC limítrofe abrange desde uma “válvula normal” até os estágios iniciais da DCR<sup>15</sup>, indicando a presença de alterações valvulares mínimas que atendem aos critérios diagnósticos de DCR em populações de alto risco (populações de médio/alto risco são definidas como aquelas em que a incidência de febre reumática aguda é maior que 2 por 100.000 em indivíduos de 5 a 14 anos por ano ou uma prevalência de doença cardíaca reumática em todas as idades maior que 1 por 1.000 população por ano).<sup>16</sup> Este estágio inicial visa aumentar a sensibilidade do diagnóstico em indivíduos com menos de 20 anos de regiões nas quais a doença é altamente prevalente, que, devido a sua idade, não tiveram tempo suficiente para desenvolver manifestações ecocardiográficas mais evidentes.<sup>16</sup> Embora a DCRSC limítrofe seja uma variante da cardiopatia reumática, ainda não está claro se a profilaxia secundária nesse grupo irá impedir a progressão da doença. Mesmo assim, alguns grupos recomendam a prevenção.<sup>17</sup>

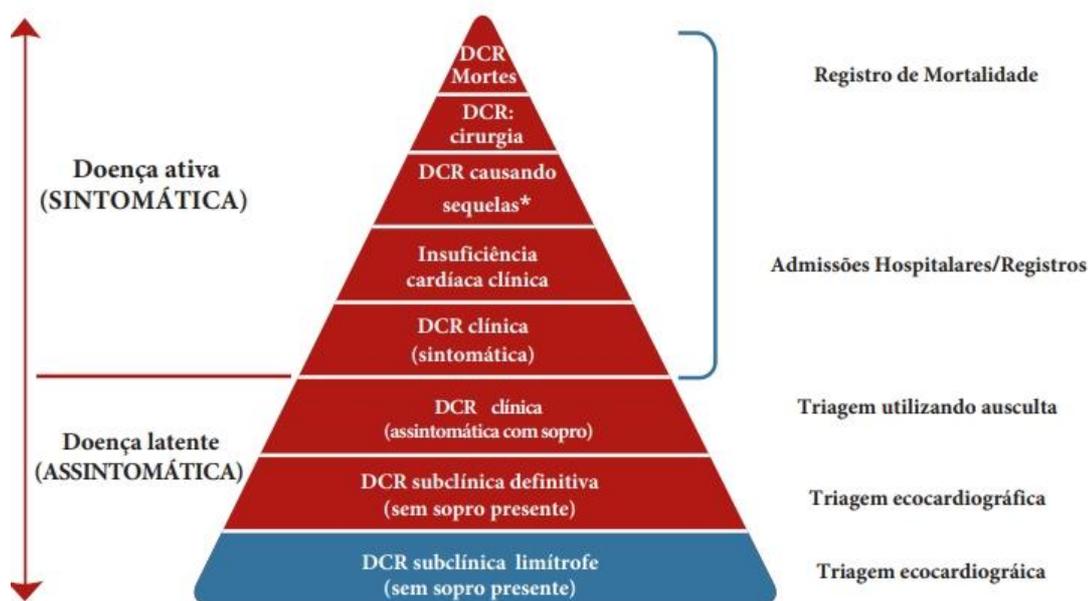
A DCRSC limítrofe pode progredir para o estágio de DCRSC definitiva, no qual há acometimento valvar detectado pelo ecocardiograma, mas ainda sem sopros cardíacos audíveis na ausculta cardíaca.<sup>16</sup> Esses casos, embora assintomáticos, devem ser encaminhados para a profilaxia secundária.

O próximo estágio assintomático é a DCR clínica, na qual sopros são identificados pela ausculta cardíaca (Tabela 2 - vide metodologia – Ausculta cardíaca).<sup>16</sup> Esse estágio, pode ser diagnosticado apenas com um estetoscópio, identificando um sopro cardíaco apical holossistólico (insuficiência mitral) com ou sem sopro de fluxo mesodiastólico (sopro de Carey-Coombs). Entretanto, numa era em que as habilidades auscultatórias estão diminuindo, enquanto o ultrassom cardíaco tem sido cada vez mais aprimorado, o diagnóstico de cardite baseado em dados ecocardiográficos foi incorporada como manifestação principal.<sup>1</sup>

Estudos comparativos entre a triagem ecocardiográfica e a ausculta cardíaca concluíram que o ecocardiograma é dez vezes mais eficaz na detecção da cardite subclínica,<sup>18</sup> embora ainda não existam estudos comparativos com a ausculta digital. A ausculta digital tem demonstrado benefícios para o diagnóstico de sopros de baixa intensidade. Alguns estudos sugerem que a triagem com estetoscópio digital utilizando algoritmos pode ser uma alternativa viável em áreas com acesso limitado a especialistas e à infraestrutura, melhorando a eficácia e a eficiência dos cuidados clínicos, resultando em economia de custos.<sup>19 20 21</sup>

**Figura 4 -** Espectro da DCR - modelo para avaliar o impacto da DCR

*Modelo para avaliar o impacto da DCR (Adaptado de Zühlke e Steer 2013)*



\*FA, AVC, endocardite infecciosa.

Fonte: Adaptado de Zühlke e Steer (2013).<sup>16,17</sup>

Em 2012, com intuito de padronizar o diagnóstico de cardite subclínica, a *World Heart Federation* (WHF) unificou os critérios ecocardiográficos de DCR, que foram publicados em suas diretrizes.<sup>16</sup> Os critérios ecocardiográficos da WHF para diagnosticar cardite subclínica<sup>22</sup> são baseados em achados morfológicos e funcionais das valvas mitral e aórtica (Quadro 1 - vide metodologia - Ecocardiografia).<sup>23</sup> Alguns autores destacaram limitações nesses critérios, ocasionando uma revisão em 2023, ainda não validada.<sup>15</sup> É importante ressaltar que a DCR clinicamente detectável pode se manifestar anos após a fase subclínica, e a utilização dessa metodologia para a detecção precoce por ecocardiografia e iniciação da profilaxia secundária podem reduzir a carga global da doença.

Por meio dessa metodologia, diversos países, como Uganda, Egito, Brasil e Turquia, têm implementado programas de triagem ecocardiográficas utilizando os critérios da WHF para detectar precocemente a DCRSC em populações de alto risco. Em Uganda, a triagem em crianças de um orfanato demonstrou a viabilidade de um programa de triagem em uma população selecionada de crianças, destacando a importância de campanhas de triagem.<sup>24</sup> No Egito, um estudo realizado em escolas primárias e secundárias, tanto em áreas urbanas quanto rurais, evidenciou a necessidade de programas de saúde pública mais robustos, utilizando a ecocardiografia como parte das estratégias de triagem e prevenção.<sup>25</sup> No Brasil, a triagem ecocardiográfica mostrou-se custo-efetiva, reforçando seu valor na identificação em populações de risco.<sup>26</sup> Na Turquia, um estudo realizado em Ancara em escolas públicas e privadas demonstrou que a triagem ecocardiográfica é um método importante para o diagnóstico precoce.<sup>27</sup>

Esses estudos destacam a eficácia na detecção e a necessidade de incorporar tais programas em estratégias de saúde pública para atenuar a carga da doença. A identificação da cardite subclínica em pacientes com febre reumática (FR) e a subsequente intervenção terapêutica representam um ponto crítico no manejo econômico de recursos na saúde pública. Essa estratégia, evidenciada por meio de achados ecocardiográficos, tem o potencial de atenuar a evolução da doença valvar (Figura 3), resultando em redução dos custos associados a internações hospitalares e procedimentos médicos.

A importância da redução desses custos pode ser evidenciada na análise econômica do impacto da FR no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil, realizada em 2019. Tal análise revela cifras significativas: estima-se que 30.000 casos de febre reumática aguda (FRA) sejam diagnosticados anualmente, e as despesas hospitalares apresentam um incremento de 264%. Nesse mesmo ano, as taxas de mortalidade estimadas para FRA e DCR foram de 2,68 e 8,53, respectivamente, com um custo total estimado de US\$ 26.715.897,70. Em países de

baixa e média renda, nos quais a patologia é endêmica, esses custos têm um impacto devastador.<sup>28</sup>

Além disso, as estatísticas cardiovasculares do Brasil, publicadas em 2024, evidenciam que a febre reumática persiste como a principal etiologia de doença cardiovascular, sendo responsável por 50% das cirurgias cardíacas no Brasil, principalmente no SUS.<sup>29</sup> Apesar disso, estudos epidemiológicos indicam que a prevalência permanece relativamente estável no Brasil. Corroborando com as estatísticas, dados recentes mostram uma tendência de aumento da detecção da doença, atribuída a melhores práticas diagnósticas e à inclusão dos casos de DCRSC limítrofe nos modelos epidemiológicos. Contudo, a mortalidade associada à DCR tem demonstrado uma tendência de declínio, o que pode ser resultado de avanços no tratamento e no manejo da doença.<sup>29</sup>

É importante salientar que a DCR permanece como um problema de saúde pública relevante nos países em desenvolvimento, causando mais de duzentas mil mortes ao ano,<sup>18</sup> e os esforços na prevenção primária e secundária são altamente eficazes.<sup>30</sup> Neste contexto, a triagem ecocardiográfica com diagnóstico precoce preconizada pela WHF contribuirá para a redução desses índices.

Prevenir o desenvolvimento de DCR grave é essencial, pois a disfunção valvar é amplamente intratável pelo manejo clínico, sendo necessário procedimento cirúrgico.<sup>17</sup>

## **2 OBJETIVOS**

---

## 2 OBJETIVOS

Este estudo tem como propósito fundamental avaliar a prevalência de DCRSC em uma população economicamente desfavorecida de São Paulo, especificamente nas áreas do Jardim Ângela e M'Boi Mirim. Além disso, visa investigar o perfil de citocinas inflamatórias e anti-inflamatórias em pacientes diagnosticados com esta condição.

### 2.1 OBJETIVOS PRIMÁRIOS

Verificar a prevalência de DCRSC entre crianças e adolescentes residentes no Jardim Ângela, São Paulo, utilizando ecocardiografia como ferramenta de diagnóstico.

### 2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- a) Comparar as condições socioeconômicas e antropométricas com a prevalência de DCRSC;
- b) Verificar a ocorrência de amigdalite e o uso de antibióticos no tratamento da amigdalite nas fases de DCRSC;
- c) Avaliar os níveis séricos de citocinas nos indivíduos com DCRSC limítrofe, DCRSC definitiva e controles no momento inicial da avaliação (T0);
- d) Comparar os níveis séricos de citocinas na DCRSC (limítrofe+definitiva) entre a avaliação inicial (T0) e o seguimento após 2 anos (T1);
- e) Avaliar os achados ecocardiográficos anormais na DCRSC;
- f) Comparar a taxa de diagnóstico de DCRSC (limítrofe+definitiva) pelo ecocardiograma e ausculta digital.

Estes objetivos visam contribuir para uma melhor compreensão da prevalência e das implicações imunológicas da cardite reumática subclínica em populações vulneráveis, com o intuito de aprimorar as estratégias de diagnóstico e tratamento.

## **3 PACIENTES E MÉTODOS**

---

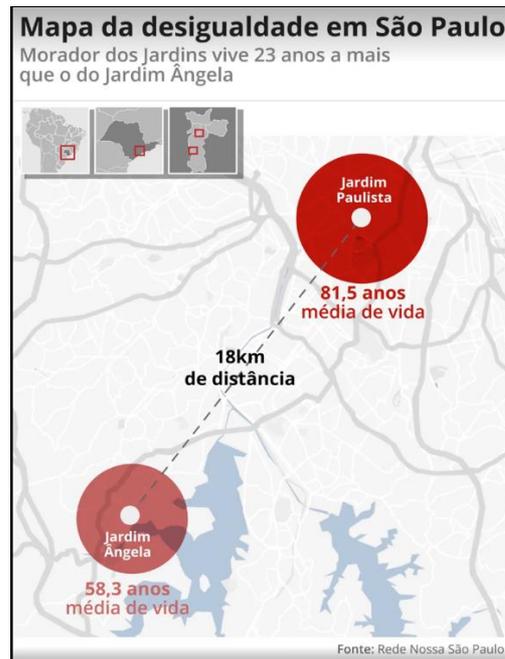
### 3 PACIENTES E MÉTODOS

Este projeto recebeu aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein e da Secretaria de Saúde do Município de São Paulo, conforme consta no Parecer número 1.966.008 (Anexo A). Antes de sua inclusão no estudo, todos os participantes forneceram consentimento informado por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B), após receberem informações completas sobre o protocolo de pesquisa e seus potenciais riscos.

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) contribuiu com o financiamento deste estudo, por meio do Auxílio Regular à Pesquisa, em parceria com o Instituto Israelita Albert Einstein de Ensino e Pesquisa.

Os participantes foram recrutados de Unidades Básicas de Saúde situadas nas regiões do M'Boi Mirim e Jardim Ângela, áreas que se destacam por sua alta densidade populacional e desafios socioeconômicos notáveis. Especificamente, a densidade populacional do Jardim Ângela é de 7.899 habitantes por km<sup>2</sup>, enquanto a do Jardim São Luís atinge 10.845 habitantes por km<sup>2</sup>, ambas pertencentes à subprefeitura de M'Boi Mirim. Em contraste, o bairro Jardim Europa, localizado na Zona Oeste da cidade de São Paulo e com alto nível socioeconômico, possui uma densidade demográfica de aproximadamente 3.200 habitantes por km<sup>2</sup>. Este cenário ressalta as diferenças significativas entre as regiões estudadas e áreas mais privilegiadas da cidade, sublinhando a importância de considerar fatores socioeconômicos e demográficos na análise dos dados e nos resultados do estudo.<sup>31</sup> Além disso, destaca-se o contraste na expectativa de vida; um residente do Jardim Ângela tem uma expectativa de vida média de 58,3 anos, o que é 23 anos a menos em comparação com habitantes de áreas mais favorecidas como o Jardim Paulista, refletindo as disparidades socioeconômicas entre as regiões (Figura 5).<sup>32</sup>

O M'Boi Mirim e o Jardim Ângela, com sua significativa população residente e ampla gama de desafios socioeconômicos, estão entre as regiões com maior densidade populacional da cidade. De acordo com o Boletim CEInfo, essas áreas são marcadas por elevadas taxas de morbidade e mortalidade, o que ilustra as condições adversas de vida e o acesso restrito a serviços de saúde de qualidade.<sup>31</sup>

**Figura 5** - Sinal do V do decote

Fonte: Mapa da desigualdade.<sup>32</sup>

### 3.1 PACIENTES

Os voluntários foram incluídos e reavaliados de maneira prospectiva, entre os meses de junho de 2019 e fevereiro de 2022.

Os critérios de inclusão foram:

- a) Crianças entre 5-15 anos, cujos pais ou responsáveis assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram definidos como critérios de exclusão:

- a) Pacientes com diagnóstico prévio de Febre Reumática;
  - b) Crianças com história de doença cardíaca;
- Crianças com doenças imunológicas.

### 3.2 DELINEAMENTO DO PROJETO

Neste estudo, procedeu-se à avaliação de um total de 1.030 indivíduos, selecionados com base em um rigoroso cálculo amostral previamente estabelecido. De forma prospectiva, os participantes foram categorizados em três grupos distintos, seguindo os critérios da classificação ecocardiográfica proposta pela World Heart Federation (WHF) em 2012. Esta

classificação divide os indivíduos em: portadores de DCRSC limítrofe, DCRSC definitiva, e indivíduos sem a doença (normais). A metodologia empregada para a classificação dos participantes foi baseada em critérios específicos de ecocardiografia e ausculta cardíaca, os quais são minuciosamente detalhados nas seções subsequentes.

### 3.3 MÉTODOS

#### 3.3.1 Desenho do estudo

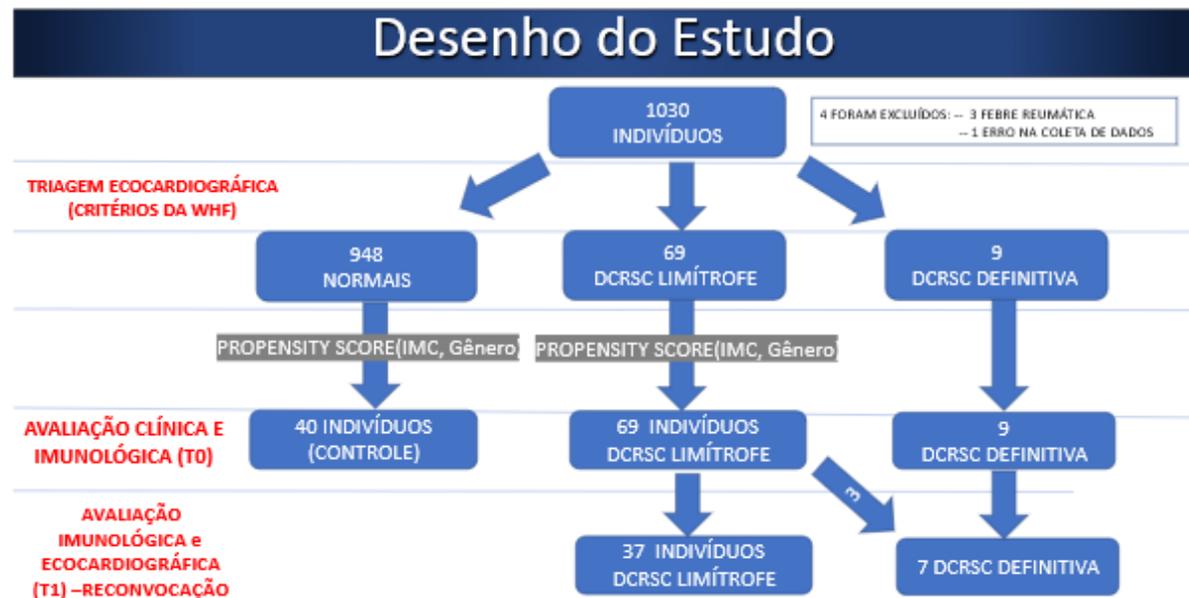
Estudo de prevalência populacional utilizando uma amostra probabilística em dois estágios, por unidades censitárias, sendo a unidade amostral primária o domicílio, e secundária, a presença de crianças ou adolescentes, entre 5 e 15 anos.

As crianças elegíveis foram convidadas a realizar um ecocardiograma, por médico ecocardiografista. As crianças que apresentaram DCRSC limítrofe ou DCRSC definitiva, de acordo com os critérios estabelecidos pela WHF (2012), foram acompanhadas pelo período de 2 anos, constituindo-se uma coorte para análise prospectiva.

A captação dos participantes se deu por meio de um processo duplo de convite, ou seja, tanto durante o atendimento na UBS quanto de forma aleatória por agentes comunitários, seja por telefone registrado na Unidade de Saúde seja durante visita domiciliar quando necessário. Os ecocardiogramas foram realizados nas UBS e os detalhes referentes ao número de pacientes avaliados em cada unidade podem ser consultados na Tabela 1.

O estudo resultou na formação de uma coorte de 1030 crianças. Notavelmente, a proporção de casos identificados divergiu daquela previamente estimada em 12,9%, uma referência baseada no estudo de Huang et al. (2018).<sup>33</sup> Com um objetivo de precisão de 2% e um limite máximo para o erro tipo I de 5%, este cálculo já contemplava uma margem para possíveis desistências de até 10%.

Assumindo-se a prevalência estimada de 12,9% de cardite reumática subclínica, foi conduzido estudo de coorte composto por 1030 escolares selecionados na região da Subprefeitura do M'Boi Mirim, Zona Sul na cidade de São Paulo, Brasil.

**Figura 6 - Fluxograma de Inclusão dos pacientes**

Fonte: Produção do autor (2024).

### 3.3.2 Plano amostral

Estudo de prevalência populacional em amostra probabilística, de crianças entre 5 e 15 anos cadastradas nas 14 Unidades Básicas de Saúde (UBS) que atendem a região do Jardim Ângela.

A partir daí, as crianças foram amostradas de forma aleatória simples considerando os cadastros das UBS. Com base nesses registros, realizou-se uma amostragem aleatória simples para selecionar os participantes de cada unidade, assegurando representatividade e minimizando vieses na seleção da amostra

A Tabela 1 apresenta detalhadamente as Unidades Básicas de Saúde envolvidas, a quantidade de crianças elegíveis cadastradas em cada uma delas, e o número específico de participantes selecionados para compor a amostra final.

**Tabela 1** - Unidades Básicas de Saúde do Jardim Ângela. População cadastrada em 2015.

Unidade	População entre 5 e 15 anos	Tamanho da amostra
01 - UBS Alto da Riviera	2577	72
02 - UBS Chácara Santa Maria	2856	97
03 - UBS Jardim Caiçara	3932	71
04 - UBS Jardim Capela	3089	1
05 - UBS Jardim Coimbra	3743	86
06 - UBS Jardim Guarujá	2809	96
07 - UBS Jardim Nakamura	2564	103
08 - UBS Jardim Paranapanema	3496	63
09 - UBS Santa Margarida	2244	62
10 - UBS Parque do Lago	1569	87
11 - UBS Parque Novo Santo Amaro	3011	101
12 - UBS Santa Lucia	3295	44
13 - UBS Cidade Ipava	3093	61
14 - UBS Jd. Vera Cruz	4257	86
<b>Total Geral</b>	<b>52085</b>	<b>1030</b>

### 3.3.3 Ecocardiograma

Na realização deste estudo, empregou-se um protocolo ecocardiográfico abreviado, com duração de 5 a 10 minutos por criança, focado na identificação de patologias reumáticas nas válvulas mitral e aórtica. Este protocolo foi aplicado utilizando-se um ecodopplercardiograma transtorácico bidimensional (2DTTE) com o equipamento portátil VIVID I GE (Quadro 1), equipado com um transdutor setorial adulto 3SC-RS GE (faixa de frequência de 1,5-4 MHz, fabricado na China). As análises foram conduzidas a partir das vistas do eixo longo paraesternal, apical de quatro e cinco câmeras, com uma atenção especial à morfologia das válvulas em imagem bidimensional, assim como, ao grau e à extensão da regurgitação mitral e aórtica, avaliados por meio de imagem Doppler de fluxo de cores. Adicionalmente, o fluxo transvalvar foi avaliado pela medição da velocidade de pico usando o Doppler contínuo, e as alterações morfológicas foram reavaliadas com a harmônica desligada para uma melhor visualização do espessamento valvar.

Para garantir a acurácia diagnóstica, adotamos os critérios diagnósticos ecocardiográficos da diretriz da World Heart Federation (WHF) de 2012 para indivíduos com idade  $\leq 20$  anos (Quadro 2), que foram rigorosamente seguidos. A avaliação inicial dos ecocardiogramas foi realizada nas Unidades Básicas de Saúde do Jardim Ângela por um único ecocardiografista experiente, e os dados foram armazenados digitalmente para revisão

posterior. Em casos classificados como DCRSC limítrofe ou DCRSC definitiva, uma reavaliação foi conduzida por outro ecocardiografista independente, cego para os resultados, utilizando os registros digitais, o que foi crucial para a classificação dos pacientes em um dos três grupos: DCRSC definitiva, DCRSC limítrofe ou negativo para DCRSC.

Os resultados foram, inicialmente, categorizados em definitivos, limítrofes e negativos. Pacientes com diagnósticos DCRSC limítrofe ou DCRSC definitiva foram convocados para uma reavaliação após dois anos (T1), durante a qual foi realizado um novo ecocardiograma seguindo os mesmos critérios diagnósticos da WHF de 2012.

### Quadro 1 - Critérios para diagnóstico ecocardiográfico de DCR - 2012 WHF

<b>Critérios para diagnóstico ecocardiográfico de DCR - 2012 WHF</b>
<b>Critérios Ecocardiográficos para indivíduos com idade ≤ 20 anos</b>
<b>Doença Cardíaca Reumática Definitiva (ou A, B, C ou D):</b>
■ A) Regurgitação mitral patológica e, pelo menos, duas características morfológicas de doença cardíaca reumática na válvula mitral.
■ B) Gradiente médio $\geq 4$ mmHg*
■ C) Regurgitação aórtica patológica associada a 2 características morfológicas de Febre Reumática na válvula aórtica.
■ D) Doença limítrofe de ambas as valvas: aórtica e mitral. §
<b>Doença Cardíaca Reumática Limítrofe (ou A, B ou C):</b>
■ A) Pelo menos, duas características morfológicas de doença cardíaca reumática da valva mitral sem regurgitação mitral ou estenose mitral
■ B) Regurgitação mitral patológica
■ C) Regurgitação aórtica patológica
<b>Achados Ecocardiográficos Normais (todos A, B, C e D):</b>
■ A) Regurgitação mitral que não apresente todos os 4 critérios ecocardiográficos (regurgitação mitral fisiológica).
■ B) Regurgitação aórtica que não apresente todos os 4 critérios ecocardiográficos (regurgitação aórtica fisiológica).
■ C) Característica morfológica isolada de DCR da valva mitral (por exemplo: espessamento valvar) sem nenhuma estenose patológica associada ou regurgitação.
■ D) Característica morfológica de DCR da valva aórtica (por exemplo, espessamento valvar) sem nenhuma estenose patológica associada ou regurgitação)

\*Anomalias Congênitas da valva mitral devem ser excluídas. Além disso, obstrução ao influxo devido à calcificação anular mitral não reumática deve ser excluída em adultos;

‡Valva aórtica bicúspide, raiz da aorta dilatada, e hipertensão devem ser excluídas;

§ Regurgitação mitral e aórtica combinadas em regiões de alta prevalência e na ausência de doença cardíaca congênita é considerada como reumática.

### Quadro 2 - Parâmetros do aparelho de Ecocardiograma

<b>Parâmetros do Aparelho de Ecocardiograma</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Limites Nyquist para o ecodopplercardiograma devem ser ajustados ao máximo para evitar superestimar o comprimento do jato.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Imagens para acessar a espessura valvar e da corda devem ser adquiridas com as harmônicas desligadas e o transdutor com frequência variável configurada <math>\geq 2.0</math> MHz; configuração de baixa frequência e harmônicas exageram a espessura da valva e cordão.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ A configuração do ganho deve ser ajustada para alcançar ótima resolução; imagens adquiridas com ganho excessivo não serão adequadas para mensurar objetivamente a medida da espessura valvar.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Todas as outras configurações (incluindo profundidade, tamanho do setor e foco) devem ser otimizadas para alcançar o máximo de frequência de quadros (idealmente 30-60 quadros por segundo) e resolução.</li> </ul>

#### 3.3.4 Avaliação demográfica e infecciosa

Na avaliação inicial (T0), todos os responsáveis legais pelos participantes foram solicitados a preencher um questionário sobre as características demográficas dos participantes, bem como, aspectos relacionados ao uso de antibióticos e a ocorrência de infecções orofaríngeas. Os dados demográficos coletados incluem, mas não se limitam, a idade, o sexo, o peso e o IMC.

Adicionalmente, o questionário abordou questões específicas sobre a frequência de uso de antibióticos nos últimos 12 meses e a incidência de infecções de orofaringe no mesmo período.

Após a coleta, os dados foram meticulosamente analisados. A distribuição dos participantes, de acordo com as características demográficas e os dados relacionados ao uso de antibióticos e infecções orofaríngeas, foi examinada em relação à sua classificação ecocardiográfica.

#### 3.3.5 Dosagem de citocinas séricas

A coleta de amostras sanguíneas foi realizada na Unidade Básica de Saúde, seguida por análises detalhadas no laboratório de Imunologia do Instituto do Coração.

Para este estudo, foram coletadas amostras de 20 ml de sangue de todos os participantes pertencentes tanto ao grupo DCRSC limítrofe e DCRSC definitiva, bem como, de um número equivalente de indivíduos do grupo-controle (negativo) para a doença em questão. A seleção

do grupo-controle foi meticulosamente realizada utilizando a técnica de "propensity score" (IMC, gênero) para assegurar a comparabilidade entre os grupos.

Posteriormente às análises, as amostras de sangue foram adequadamente armazenadas em um biorrepositório, visando facilitar pesquisas futuras.

A avaliação dos níveis séricos das citocinas IL-2, IL-4, IL-6, IFN $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-17A, e IL-10 foi conduzida nas amostras de 69 indivíduos do grupo DCRSC limítrofe e 9 indivíduos do grupo DCRSC definitiva. Estas amostras foram coletadas em dois momentos distintos: no início do estudo (T0) e após um período de 2 anos (T1).

### 3.3.5.1 Dosagem de citocinas séricas por CBA

Para a quantificação das citocinas interleucina-2 (IL-2), interleucina-4 (IL-4), interleucina-6 (IL-6), interferon- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ), fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), interleucina-17A (IL-17A) e interleucina-10 (IL-10), utilizou-se o *Kit CBA Human Th1/Th2/Th17 Cytokine Kit (BD Cytometric Bead Array, San Jose, CA, EUA)*. Este kit contém sete populações de microesferas (*beads*) com diferentes intensidades de fluorescência, cada uma conjugada a anticorpos específicos para capturar uma das citocinas de interesse.

Seguindo rigorosamente as orientações do fabricante, procedeu-se à realização dos ensaios. Inicialmente, combinou-se a mistura de sete microesferas (*beads*) específicas para cada citocina. A essa mistura, adicionaram-se 50 $\mu$ L da amostra biológica em estudo e 50 $\mu$ L do reagente de detecção marcado com PE (fosfoetanolamina). Este mesmo procedimento foi aplicado na preparação da curva-padrão. Os tubos contendo as misturas foram, então, incubados por três horas em temperatura ambiente e protegidos da luz, garantindo a reação entre as citocinas e os anticorpos de captura.

Após a incubação, procedeu-se à lavagem das amostras com 1 ml do tampão fornecido pelo kit, seguida de uma centrifugação a 1800 rpm por cinco minutos. O sobrenadante foi descartado, e as esferas foram ressuspensas em 300  $\mu$ L de tampão para análise no citômetro de fluxo FACS Canto II (*BD Biosciences, San Diego, CA, EUA*).

A análise dos dados foi conduzida utilizando o software *FCAP Array (BD Biosciences, San Diego, CA, EUA)*, permitindo a quantificação das citocinas expressas em picogramas por mililitro (pg/mL). Essa quantificação foi obtida a partir de uma curva padrão gerada por diluições conhecidas de cada citocina, associando a intensidade de fluorescência do PE à concentração de citocinas nas amostras. A utilização desta metodologia rigorosa e detalhada

assegura a precisão e a reprodutibilidade dos resultados obtidos na análise das citocinas envolvidas na resposta imune Th1/Th2/Th17.

Todos os procedimentos de quantificação de citocinas foram realizados no Laboratório de Imunologia do Instituto do Coração (InCor), especificamente no Laboratório de Investigação Médica 19 (LIM 19). Este laboratório está equipado com as tecnologias necessárias para a realização de ensaios imunológicos avançados, incluindo a quantificação de citocinas.

### 3.3.6 Ausculta cardíaca digital

Neste estudo, a ausculta cardíaca foi meticulosamente realizada em todos os participantes, abrangendo dois grupos distintos: o grupo DCRSC (limítrofe+definitiva), e um grupo-controle. Esta metodologia já foi utilizada em outros estudos de DCR.<sup>33,34</sup> O grupo-controle foi meticulosamente selecionado pelo método de *propensity score* (IMC e gênero), visando assegurar a comparabilidade entre os grupos. Adotou-se uma metodologia padronizada para a ausculta, executada com os participantes em três posições específicas: supina, em decúbito lateral esquerdo e sentado com uma inclinação anterior do tronco, para maximizar a detecção de eventuais anomalias cardíacas.

Para a gravação dos sons cardíacos, utilizou-se o estetoscópio digital de alta definição Thinklabs One® (*Thinklabs Medical LLC*, EUA). As gravações foram realizadas durante um intervalo de 20 segundos nos quatro focos cardíacos: aórtico, pulmonar, tricúspide e mitral. É importante frisar que apenas os achados auscultatórios das lesões valvares da DCR (Tabela 2)<sup>35</sup> foram incluídos na análise subsequente.

**Tabela 2** - Achados auscultatórios nas lesões valvares da DCR<sup>35</sup>

Lesão Valvar	Achados Auscultatórios
Insuficiência mitral	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sopros meso ou holissistólico, irradiando lateralmente (ocasionalmente, medialmente/posteriormente).</li> </ul>
Estenose mitral	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sopro diastólico de baixa frequência no ápice, com paciente em decúbito lateral esquerdo.</li> </ul>
Insuficiência aórtica	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sopro diastólico decrescente no bordo esternal esquerdo;</li> <li>Sopro sistólico devido ao aumento de fluxo;</li> <li>Sopro diastólico mitral (Austin Flint).</li> </ul>
Estenose aórtica	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sopro sistólico de ejeção na região aórtica, irradiando para o pescoço.</li> </ul>

As gravações obtidas foram armazenadas em um disco rígido externo. Posteriormente, foram analisadas por dois cardiologistas especializados, os quais desconheciam os dados ecocardiográficos dos participantes. A conclusão sobre a necessidade de prosseguir para ecocardiograma, especialmente para avaliar a possibilidade de cardite reumática, foi tomada após a análise de todos os focos auscultatórios de cada paciente.

### 3.3.7 Análise estatística

Com base em resultados de estudos previamente publicados<sup>33</sup>, foi estimada prevalência de DCRSC de 12,9%. Assim, foi calculado um número mínimo de 1027 indivíduos necessários para identificar a prevalência de DCRSC na população estudada. Com um objetivo de precisão de 2,15 % e um limite máximo para o erro tipo I de 5%, este cálculo já contemplava uma margem para possíveis desistências de até 10%.

As características qualitativas dos indivíduos, segundo os grupos, são descritas na forma de frequências absolutas e relativas. O teste de razão de verossimilhança foi empregado para a comparação entre as características demográficas, socioeconômicas, dados infecciosos, antibioticoterapia e os grupos (controle, DCRSC limítrofe e DCRSC definitiva).

As características quantitativas foram descritas para cada grupo utilizando medidas resumo (média, desvio padrão, mediana e quartis) e foram comparadas aplicando a análise de variância (ANOVA) ou testes de Kruskal-Wallis.<sup>36</sup>

A descrição das citocinas no momento inicial da avaliação (T0), segundo os grupos avaliados (normal, DCRSC limítrofe e DCRSC definitiva), foi realizada utilizando medidas de resumo e comparadas com o uso de modelos lineares generalizados com distribuição gama e função de ligação identidade<sup>37</sup> seguidas de comparações múltiplas de Bonferroni quando significativas.<sup>38</sup>

Os valores das citocinas foram analisados no grupo DCRSC (limítrofe+definitivo), considerando diferentes momentos de avaliação (T0 e T1). A comparação entre esses momentos foi realizada utilizando o teste de Wilcoxon para amostras pareadas.<sup>36</sup>

Os testes Mann-Whitney foram usados para comparar as alterações ecocardiográficas entre os grupos DCRSC limítrofe e DCRSC definitiva, e a associação de cada critério segundo classificação foi verificada utilizando os testes exatos de Fisher.

A avaliação da concordância da ausculta cardíaca entre os dois examinadores foi realizada com a criação de uma tabela de contingência entre as auscultações, sendo utilizado o coeficiente Kappa com intervalo de confiança de 95% para verificar a concordância dos

resultados entre examinadores. A comparação entre a concordância das avaliações das ausculta dos dois examinadores com o resultado do ecocardiograma foi feita utilizando o coeficiente de concordância, bem como, as medidas diagnósticas (sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN)), tendo o ecocardiograma como padrão-ouro.

Todas as análises estatísticas foram conduzidas utilizando o software *IBM SPSS for Windows*, versão 22.0, e os dados foram organizados e tabulados com o auxílio do Microsoft Excel 2013. Foi estabelecido um nível de significância de 5% para todos os testes estatísticos realizados.

## **4 RESULTADOS**

---

## 4 RESULTADOS

### 4.1 EPIDEMIOLOGIA

A triagem ecocardiográfica ocorreu em 14 Unidades Básicas de saúde. Foram avaliados 1.030 indivíduos, destes, 1.026 se qualificaram para inclusão na análise ecocardiográfica. A exclusão de 4 participantes deveu-se a não conformidade com os critérios de inclusão e erros na coleta de dados; especificamente, 3 casos foram excluídos devido ao diagnóstico prévio de febre reumática e 1 por falha na coleta de dados.

As prevalências de DCRSC conforme as fases da patologia são apresentadas na Tabela 3. A prevalência de DCRSC (limítrofe+definitiva) foi de 7,6% (IC 95% 6-9,2%), sendo 6,7% entre os indivíduos classificados como DCRSC limítrofe (IC 95% 5,2-8,2%) e 0,9 % entre os indivíduos classificados como DCRSC definitiva (IC 95% 0,3-1,5%).

Conforme a prevalência observada neste estudo (7,6%), a precisão da amostra coletada foi de 1,62% com intervalo de confiança de 95%.

**Tabela 3** - Prevalência de doença cardíaca reumática subclínica

Classificação	N (%)	IC (95%)
Normal	948 (92,4)	
DCRSC Limítrofe	69 (6,7)	(5,2; 8,2)
DCRSC Definitiva	9 (0,9)	(0,3; 1,5)
DCRSC (limítrofe+definitiva)	78 (7,6)	(6; 9,2)

As características demográficas e socioeconômicas estão apresentadas na Tabela 4. Os participantes foram incluídos com idade média de 9 (7-11) anos, sendo 50,6% indivíduos do sexo masculino. As medidas antropométricas, incluindo peso e altura, bem como o índice de massa corporal (IMC) não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

**Tabela 4 -** Comparação entre as características demográficas e socioeconômicas e as fases de DCRSC

Variável	Classificação			Total	p
	Normal (N =948)	DCRSC Limítrofe (N = 69)	DCRSC Definitiva (N = 9)		
<b>Idade (anos)</b>					0,190**
média ± DP	9,1 ± 2,9	9,7 ± 2,7	9,7 ± 2,8	9,1 ± 2,9	
mediana (p25; p75)	9 (7; 11)	9 (8; 12)	9 (7; 12,5)	9 (7; 11)	
<b>Gênero, n (%)</b>					0,237
Feminino	470 (49,6)	35 (50,7)	2 (22,2)	507 (49,4)	
Masculino	478 (50,4)	34 (49,3)	7 (77,8)	519 (50,6)	
<b>Peso (Kg)</b>					0,774**
média ± DP	36,6 ± 15,2	37,9 ± 14,1	35,7 ± 14,4	36,7 ± 15,1	
mediana (p25; p75)	33,5 (24,5; 45)	33 (27,1; 49,9)	28 (25,2; 44,2)	33,3 (24,6; 45,4)	
<b>Altura (m)</b>					0,170**
média ± DP	1,4 ± 0,2	1,4 ± 0,2	1,4 ± 0,2	1,4 ± 0,2	
mediana (p25; p75)	1,4 (1,2; 1,5)	1,4 (1,3; 1,5)	1,3 (1,2; 1,5)	1,4 (1,2; 1,5)	
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>					0,771**
média ± DP	18,7 ± 4,2	18,4 ± 3,4	18,2 ± 3,2	18,7 ± 4,2	
mediana (p25; p75)	17,6 (15,7; 20,7)	17,8 (16; 20,3)	18,1 (15; 20,2)	17,7 (15,7; 20,7)	
<b>Escolaridade da criança, n (%)</b>					0,098
Pré escola	160 (16,9)	4 (5,8)	1 (11,1)	165 (16,1)	
Fundamental incompleto	773 (81,5)	64 (92,8)	8 (88,9)	845 (82,4)	
Médio incompleto	15 (1,6)	1 (1,4)	0 (0)	16 (1,6)	
<b>Ecolaridade dos pais, n (%)</b>					0,830
Analfabeto	3 (0,3)	0 (0)	0 (0)	3 (0,3)	
Não sabe	13 (1,4)	1 (1,4)	0 (0)	14 (1,4)	
Fundamental incompleto	192 (20,3)	17 (24,6)	4 (44,4)	213 (20,8)	
Fundamental completo	41 (4,3)	3 (4,3)	0 (0)	44 (4,3)	
Médio incompleto	73 (7,7)	6 (8,7)	0 (0)	79 (7,7)	
Médio completo	511 (53,9)	32 (46,4)	5 (55,6)	548 (53,4)	
Superior incompleto	39 (4,1)	5 (7,2)	0 (0)	44 (4,3)	
Superior completo	68 (7,2)	5 (7,2)	0 (0)	73 (7,1)	
Ensino técnico	8 (0,8)	0 (0)	0 (0)	8 (0,8)	
<b>N Habitantes/casa</b>					0,249£
média ± DP	4,5 ± 2	4,5 ± 2,1	5 ± 1,3	4,5 ± 2	
mediana (p25; p75)	4 (3; 5)	4 (3; 5)	5 (4; 5,5)	4 (3; 5)	
<b>N Cômodos</b>					0,499£
média ± DP	3,9 ± 1,5	4 ± 1,3	3,9 ± 1,4	3,9 ± 1,5	
mediana (p25; p75)	4 (3; 5)	4 (3; 5)	4 (2,5; 5)	4 (3; 5)	

Teste da razão de verossimilhanças; \*\* ANOVA; £ Teste Kruskal-Wallis; & 3 casos não possuem a informação

Analisamos a prevalência de cardite subclínica por Unidades Básicas de Saúde (UBS) no Jardim Ângela, conforme as fases da DCRSC. Os resultados, sumarizados na Tabela 5, revelam a detecção de casos DCRSC definitiva, casos DCRSC limítrofe e a DCRSC (limítrofe+definitiva) nas respectivas UBS. A prevalência combinada de casos DCRSC (limítrofe+definitiva) variou significativamente entre as unidades. Notavelmente, a UBS Chácara Santa Maria e a UBS Santa Margarida apresentaram as maiores taxas de prevalência de DCRSC, com 12,3% e 12,9%, respectivamente. Por outro lado, a UBS Parque do Lago registrou a menor prevalência, com apenas 1,14% de casos. As UBS Jardim Coimbra e Jardim Vera Cruz também se destacaram com taxas de prevalência acima de 9%.

**Tabela 5** - Casos de cardite subclínica por Unidade Básica de Saúde do Jardim Ângela, conforme classificação de DCRSC

Unidade	Tamanho da amostra	DCRSC Definitiva	DCRSC Limítrofe	DCRSC (Limítrofe+Definitiva)
01 - UBS Alto da Riviera	72	0	6	6 (8,3%)
02 - UBS Chácara Santa Maria	97	1	11	12 (12,3%)
03 - UBS Jardim Caiçara	71	1	7	8 (11,26%)
04 - UBS Jardim Capela	1	0	0	0
05 - UBS Jardim Coimbra	86	2	7	9 (10,4%)
06 - UBS Jardim Guarujá	96	1	5	6 (6,25%)
07 - UBS Jardim Nakamura	99	0	5	5 (5,05%)
08 - UBS Jardim Paranapanema	63	0	5	5 (7,93%)
09 - UBS Santa Margarida	62	0	8	8 (12,9%)
10 - UBS Parque do Lago	87	0	1	1 (1,14%)
11 - UBS Parque Novo Santo Amaro	101	1	1	2 (1,98%)
12 - UBS Santa Lucia	44	0	4	4 (9,09%)
13 - UBS Cidade Ipava	61	1	3	4 (6,55%)
14 - UBS Jd. Vera Cruz	86	2	6	8 (9,30%)
<b>Total Geral</b>	<b>1026</b>	<b>9</b>	<b>69</b>	<b>78 (7,60%)</b>

Na Figura 7, são apresentadas as prevalências de DCRSC segmentada por faixa etária, conforme as fases de DCRSC (DCRSC Definitiva, DCRSC Limítrofe e DCRSC Limítrofe + Definitiva). É possível observar na apresentação do gráfico de barras que, na faixa etária de 5 a 7 anos, composta por 357 indivíduos, representando 34,7% do total de participantes, foram identificados 3 casos de DCRSC definitiva, correspondendo a 0,84% dos indivíduos neste grupo etário. Além disso, 16 indivíduos foram classificados como DCRSC limítrofe,

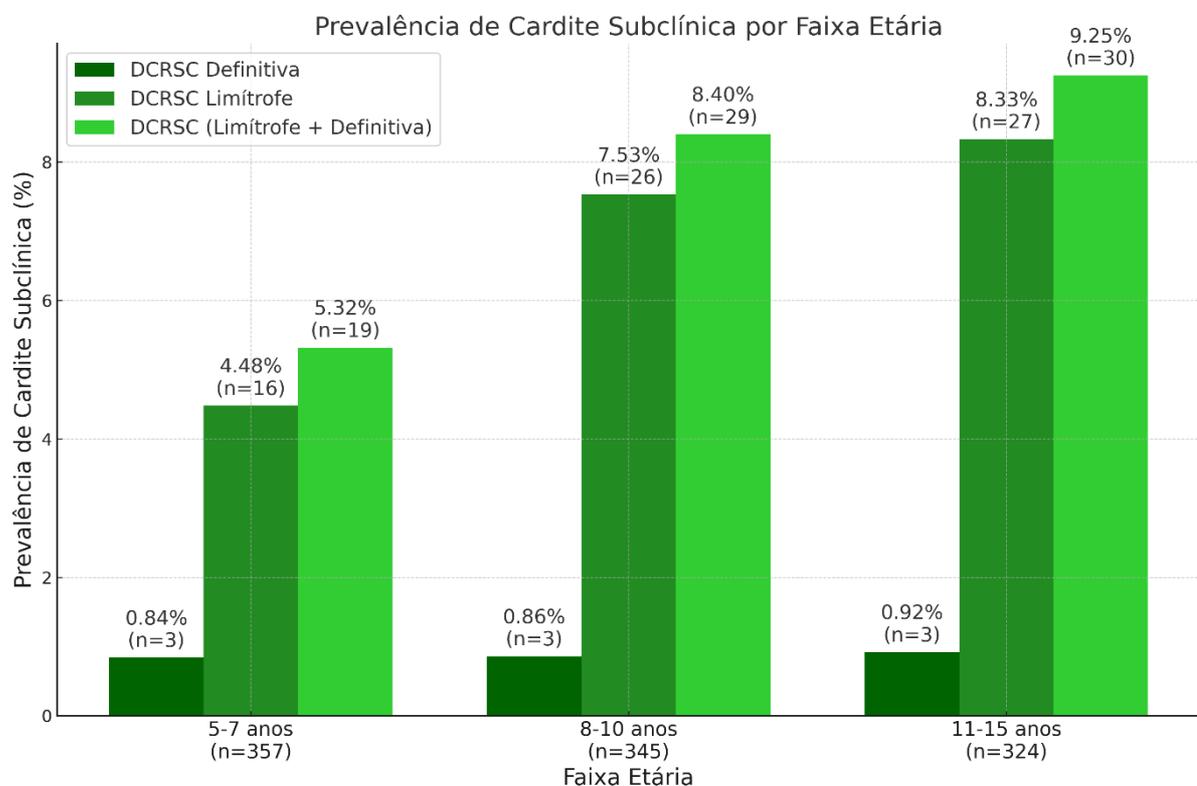
representando 4,48% neste grupo. Portanto, o total de casos classificados como DCRSC definitiva ou DCRSC limítrofe ascendeu a 19, equivalente a 5,32% do grupo analisado.

No segmento etário subsequente, abrangendo crianças de 8 a 10 anos, com 345 participantes (33,6% do total de indivíduos estudados), observou-se uma prevalência levemente superior, com 3 casos de DCRSC definitiva (0,86% dos participantes desta faixa etária). Notou-se, também, um aumento significativo no número de casos de DCRSC limítrofe, totalizando 26, o que corresponde a 7,53% dos examinados nesta categoria, elevando o total de casos DCRSC (limítrofe + definitiva) para 29, ou 8,40%.

Finalmente, na faixa etária de 11 a 15 anos, que incluiu 324 participantes (31,57% do total analisado), identificaram-se 3 casos de DCRSC definitiva (0,92%) e 27 casos de DCRSC limítrofe (8,33%), resultando em um total de 30 casos, representando 9,25% desta faixa etária.

O número de casos de DCRSC (limítrofe + definitiva) apresentou um aumento significativo com a progressão da idade, passando de 5,32% nas faixas etárias mais jovens para 9,25% até os 15 anos de idade. Tal fato se deve ao acréscimo de casos limítrofes à medida que ocorre avanço da idade (5 até 15 anos) (Figura 7).

**Figura 7 -** Prevalência de casos conforme faixa etária e estágios de DCRSC



Fonte: Produção do autor (2024).

#### 4.2 DADOS DE INFECÇÃO DE OROFARINGE E ANTIBIOTICOTERAPIA, CONFORME CLASSIFICAÇÃO DE DCRSC

A análise realizada sobre o número médio de infecções de garganta por grupo (Tabela 6 e Figura 8) observou um número maior de infecções de garganta no grupo DCRSC definitiva, embora não estatisticamente significativo.

Nos dados apresentados na Tabela 6, a análise não indicou diferenças estatísticas significativas na escolha do antibiótico entre os grupos estudados. Entretanto, na Figura 9, é possível observar uma tendência na prática médica da região analisada em prescrever certos antibióticos para o tratamento da amigdalite.

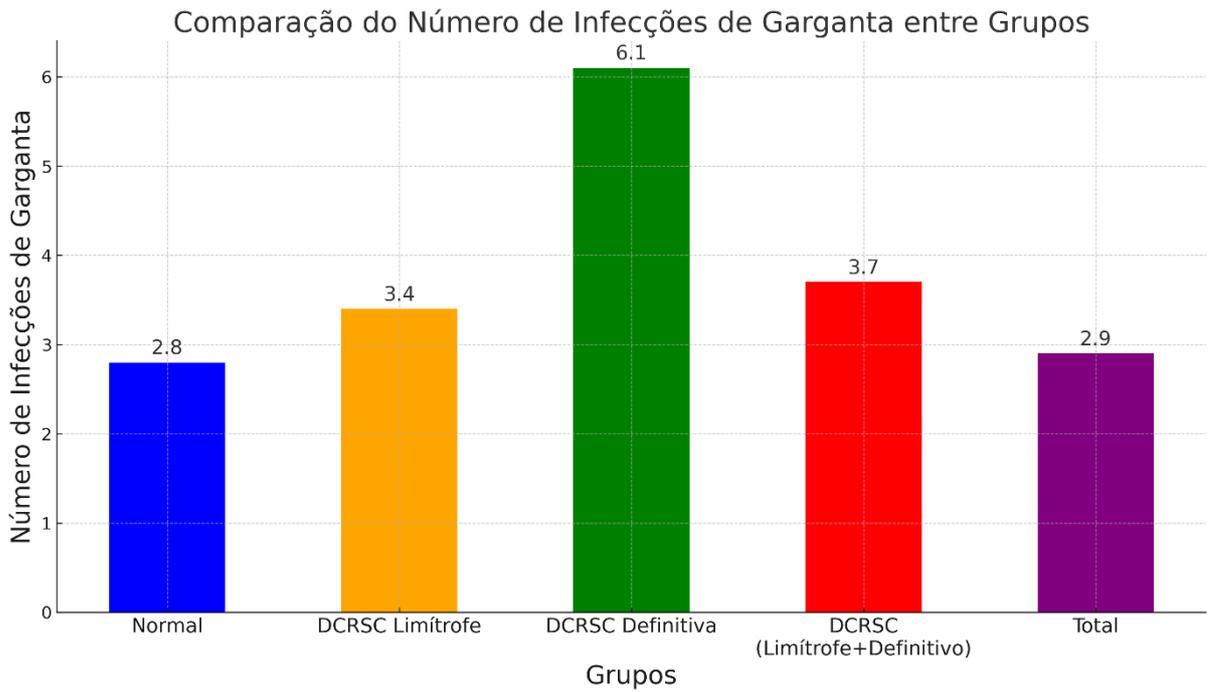
O antibiótico mais prescrito na população geral foi a amoxicilina (74,6%), seguido pela azitromicina (9,1%), penicilina G benzatina (7,5%), cefalexina (5,3%) e, por último, a combinação de amoxicilina com clavulanato (3,3%). Por outro lado, ao analisar os pacientes com DCRSC (límitrofe+definitiva), identificamos um padrão distinto no uso de antibióticos. Para essa população, a amoxicilina continua sendo o antibiótico mais prescrito, representando 73,8% das prescrições. Observa-se, também, o uso de penicilina G benzatina em 12,3% dos casos e cefalexina em 9,2%. A azitromicina (3,0%) e a combinação de amoxicilina com clavulanato (1,5%) são menos frequentemente prescritas.

**Tabela 6 -** Comparação entre os dados de infecção de orofaringe e antibioticoterapia, e fases da DCRSC

Variável	Classificação			Total	p
	Normal (N =948)	DCRSC Límitrofe (N = 69)	DCRSC Definitiva (N = 9)		
<b>N de Infecções de garganta&amp;</b>					0,624€
média ± DP	2,8 ± 3,5	3,4 ± 5	6,1 ± 9,6	2,9 ± 3,7	
mediana (p25; p75)	2 (0; 4)	2 (1; 4,5)	3 (0; 8)	2 (0; 4)	
<b>Amoxicilina, n (%)</b>					0,204
Não	442 (46,6)	25 (36,2)	5 (55,6)	472 (46)	
Sim	506 (53,4)	44 (63,8)	4 (44,4)	554 (54)	
<b>Clavulin, n (%)</b>					0,667
Não	924 (97,5)	68 (98,6)	9 (100)	1001 (97,6)	
Sim	24 (2,5)	1 (1,4)	0 (0)	25 (2,4)	
<b>Azitromicina, n (%)</b>					0,198
Não	883 (93,1)	67 (97,1)	9 (100)	959 (93,5)	
Sim	65 (6,9)	2 (2,9)	0 (0)	67 (6,5)	
<b>Cefalexina, n (%)</b>					0,252
Não	914 (96,4)	64 (92,8)	8 (88,9)	986 (96,1)	
Sim	34 (3,6)	5 (7,2)	1 (11,1)	40 (3,9)	
<b>Penicilina G Benzatina, n (%)</b>					0,212
Não	900 (94,9)	62 (89,9)	8 (88,9)	970 (94,5)	
Sim	48 (5,1)	7 (10,1)	1 (11,1)	56 (5,5)	

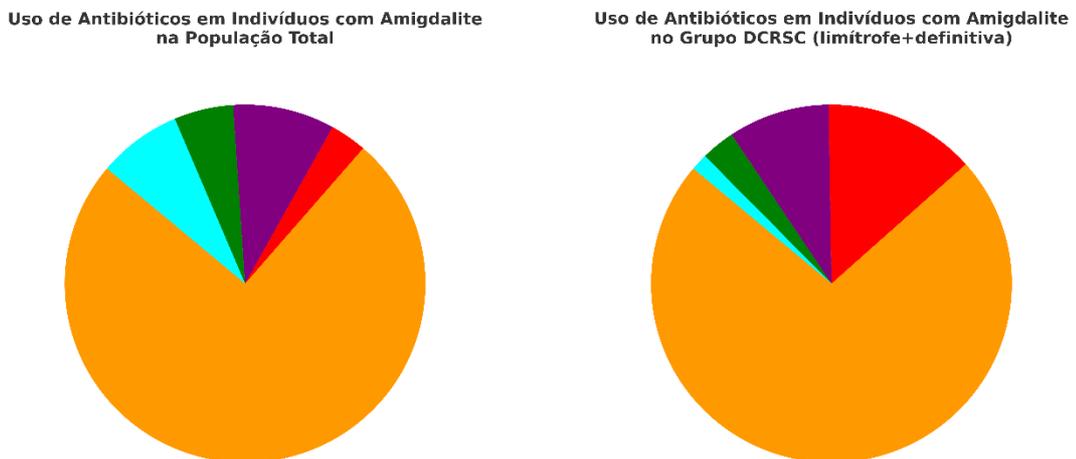
Teste da razão de verossimilhanças; \*\* ANOVA; € Teste Kruskal-Wallis; & 3 casos não possuem a informação

**Figura 8 -** Número médio de Infecções de garganta por estágios da DCRSC



Fonte: Produção do autor (2024).

**Figura 9 -** Uso de antibióticos em indivíduos com amigdalite na população e no grupo DCRSC (limítrofe+definitivo)



Antibióticos (População Total / DCRSC (limítrofe+definitiva))

- Amoxicilina: 74.6% / 73.8%
- Penicilina G Benzatina: 7.5% / 12.3%
- Cefalexina: 5.3% / 9.2%
- Azitromicina: 9.1% / 3.0%
- Amoxicilina + Clavulanato: 3.3% / 1.5%

Fonte: Produção do autor (2024).

### 4.3 ANÁLISE DO PERFIL DE CITOCINAS

No momento inicial da avaliação (T0), amostras de sangue periférico foram coletadas de 69 indivíduos com DCRSC limítrofe e 9 indivíduos com DCRSC definitiva, bem como, 40 amostras de indivíduos negativos para cardite subclínica (grupo-controle – CTR).

Após 2 anos (T1), mesmo após convocados, apenas 40 indivíduos do grupo DCRSC limítrofe e 4 indivíduos do grupo DCRSC definitiva retornaram para avaliação e coleta. Entre os 40 indivíduos do grupo DCRSC limítrofes, 3 evoluíram para DCRSC definitiva e foram, portanto, incluídos neste grupo, apenas no T1. Desta maneira, após 2 anos, obtivemos amostras de 37 indivíduos do grupo DCRSC limítrofe e 7 indivíduos do grupo DCRSC definitiva (Figura 6).

#### 4.3.1 Níveis de citocinas nos grupos na avaliação inicial (T0)

Foram avaliados os níveis de citocinas séricas nos indivíduos dos grupos: DCRSC limítrofe, DCRSC definitiva e controle no tempo T0 (momento inicial desse estudo). Podem-se observar, na Tabela 7, diferenças estatisticamente significativas nos níveis de IL-6 ( $p=0,019$ ) e TNF- $\alpha$  ( $p=0,001$ ) entre os grupos analisados.

**Tabela 7** - Comparação entre os níveis de citocinas e os grupos, no momento inicial da avaliação (T0)

Variável	Classificação			p
	Controle (N = 40)	DCRSC Limítrofe (N = 69)	DCRSC Definitiva (N = 9)	
<b>IL-17A T0</b>				0,067
média $\pm$ DP	18,8 $\pm$ 0	18,9 $\pm$ 1,1	23,1 $\pm$ 12,8	
mediana (p25; p75)	18,8 (18,8; 18,8)	18,8 (18,8; 18,8)	18,8 (18,8; 18,8)	
<b>IFN-<math>\gamma</math> T0</b>				0,456
média $\pm$ DP	3,68 $\pm$ 0,5	3,64 $\pm$ 0,24	3,68 $\pm$ 0,23	
mediana (p25; p75)	3,6 (3,6; 3,6)	3,6 (3,6; 3,6)	3,6 (3,6; 3,6)	
<b>TNF-<math>\alpha</math> T0</b>				<b>0,001</b>
média $\pm$ DP	3,7 $\pm$ 0	20,8 $\pm$ 48,3	19,9 $\pm$ 27,6	
mediana (p25; p75)	3,7 (3,7; 3,7)	3,7 (3,7; 6)	3,7 (3,7; 39,6)	
<b>IL-10 T0</b>				0,690
média $\pm$ DP	4,4 $\pm$ 0	4,4 $\pm$ 0	4,4 $\pm$ 0	
mediana (p25; p75)	4,4 (4,4; 4,4)	4,4 (4,4; 4,4)	4,4 (4,4; 4,4)	
<b>IL-6 T0</b>				<b>0,019</b>
média $\pm$ DP	39,6 $\pm$ 47,4	893,2 $\pm$ 1559,6	1464,7 $\pm$ 2203,9	
mediana (p25; p75)	15,9 (2,7; 80,5)	49,9 (5,8; 1165,4)	20,3 (3,9; 4058,8)	
<b>IL-4 T0</b>				>0,999
média $\pm$ DP	4,8 $\pm$ 0	4,8 $\pm$ 0	4,8 $\pm$ 0	
mediana (p25; p75)	4,8 (4,8; 4,8)	4,8 (4,8; 4,8)	4,8 (4,8; 4,8)	
<b>IL-2 T0</b>				0,067
média $\pm$ DP	2,5 $\pm$ 0	2,6 $\pm$ 0,5	7,2 $\pm$ 14,1	
mediana (p25; p75)	2,5 (2,5; 2,5)	2,5 (2,5; 2,5)	2,5 (2,5; 2,5)	

Teste Kruskal-Wallis

Legenda: T0 momento inicial da coleta; N: número de amostras; DCRSC: doença cardíaca reumática subclínica; DP: desvio padrão; p25; p75: percentil 25% e 75% da mediana; os valores de p foram determinados pelo teste de Kruskal-Wallis.

Foi realizado um teste de comparações múltiplas para identificar entre quais grupos ocorreram as diferenças significativas nos níveis séricos das citocinas IL-6 e TNF- $\alpha$  observadas (Tabela 8).

No que se refere à comparação das citocinas, entre as diferentes fases da DCRSC, podemos notar que os níveis de IL-6 foram significativamente menores no grupo-controle em comparação ao grupo DCR limítrofe (Valor Z = -1,98; p = 0,048).

Em relação ao TNF- $\alpha$ , apesar de não ter sido identificada uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos (todos os valores de p > 0,05), observa-se uma tendência à redução dos níveis no grupo-controle em relação ao grupo limítrofe (Valor Z = -1,83; p = 0,067).

**Tabela 8** - Comparação das citocinas entre os grupos na avaliação inicial (T0)

Variável	Comparação	Valor Z	p
TNF- $\alpha$ T0	Controle - DCRSC Limítrofe	-1,83	0,067
	Controle - DCRSC Definitiva	-1,11	0,268
	DCRSC Limítrofe - DCRSC Definitiva	-0,12	0,906
IL-6 T0	Controle - DCRSC Limítrofe	-1,98	<b>0,048</b>
	Controle - DCRSC Definitiva	-0,94	0,346
	DCRSC Limítrofe - DCRSC Definitiva	0,14	0,889

Comparações múltiplas de Dunn

#### 4.3.2 Análise do perfil de citocinas séricas nos pacientes com DCRSC (limítrofe+definitiva) na avaliação inicial (T0) e após 2 anos (T1)

Os dados comparativos entre os níveis de citocinas na avaliação inicial (T0) e após 2 anos (T1) estão apresentados na Tabela 9. Conforme observado, não houve diferença estatisticamente significativa nas citocinas entre os dois momentos (p>0,05).

**Tabela 9** - Comparação entre os níveis de citocinas na avaliação inicial (T0) e após 2 anos (T1), nos pacientes do grupo DCRSC (limítrofe+ definitiva)

Variável	Limítrofe+Definitivo (N = 44)		p
	T0	T1	
<b>IL-17A</b>			0,715
média ± DP	20 ± 6,3	19,2 ± 1,9	
mediana (p25; p75)	18,8 (18,8; 18,8)	18,8 (18,8; 18,8)	
<b>IFN-γ</b>			0,686
média ± DP	3,69 ± 0,33	4,46 ± 5,1	
mediana (p25; p75)	3,6 (3,6; 3,6)	3,6 (3,6; 3,6)	
<b>TNF-α</b>			0,144
média ± DP	16,3 ± 34	22,2 ± 39,4	
mediana (p25; p75)	3,7 (3,7; 3,7)	3,7 (3,7; 22,1)	
<b>IL-10</b>			0,080
média ± DP	4,4 ± 0	10,7 ± 25,7	
mediana (p25; p75)	4,4 (4,4; 4,4)	4,4 (4,4; 4,4)	
<b>IL-6</b>			0,626
média ± DP	709,6 ± 1511,8	720,5 ± 1242,2	
mediana (p25; p75)	31,5 (5,1; 398,4)	42,3 (3; 854,5)	
<b>IL-4</b>			>0,999
média ± DP	4,8 ± 0	4,8 ± 0	
mediana (p25; p75)	4,8 (4,8; 4,8)	4,8 (4,8; 4,8)	
<b>IL-2</b>			0,317
média ± DP	2,5 ± 0	2,6 ± 0,5	
mediana (p25; p75)	2,5 (2,5; 2,5)	2,5 (2,5; 2,5)	

Teste Wilcoxon pareado

T0 momento inicial da coleta; T1: após 2 anos da coleta; N: número de amostras; DCRSC: doença cardíaca reumática subclínica; DP: desvio padrão; p25; p75: percentil 25% e 75% da mediana; os valores de p foram determinados pelo teste de Wilcoxon pareado.

#### 4.4 ECOCARDIOGRAMA

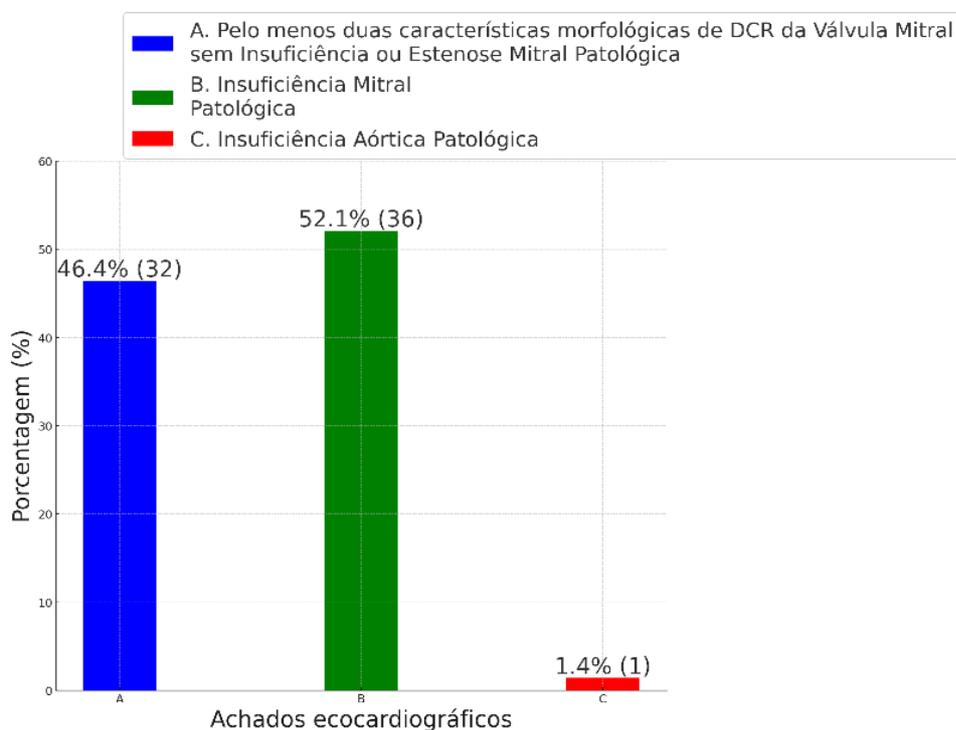
Os achados anormais da triagem ecocardiográfica dos casos de DCRSC limítrofe e DCRSC definitiva são apresentados na Tabela 10. Como pode ser observado, a maioria dos casos de DCRSC limítrofe (69;6,7% da amostra total) apresentou insuficiência mitral patológica (36;52,1% do grupo DCRSC limítrofe), entretanto, os casos de insuficiência aórtica patológica foram raros (1;1,4% do grupo DCRSC limítrofe). Ao analisar os casos definitivos, podemos observar que não houve casos de estenose mitral com gradiente médio > 4 mm Hg. As alterações na válvula mitral foram mais frequentes tanto no grupo DCRSC definitiva quanto no grupo DCRSC limítrofe (Tabela 10, Figuras 10 e 11).

**Tabela 10 - Achados anormais de triagem ecocardiográfica dos casos de DCRSC (Doença Cardíaca Reumática Subclínica) limítrofe e definitiva**

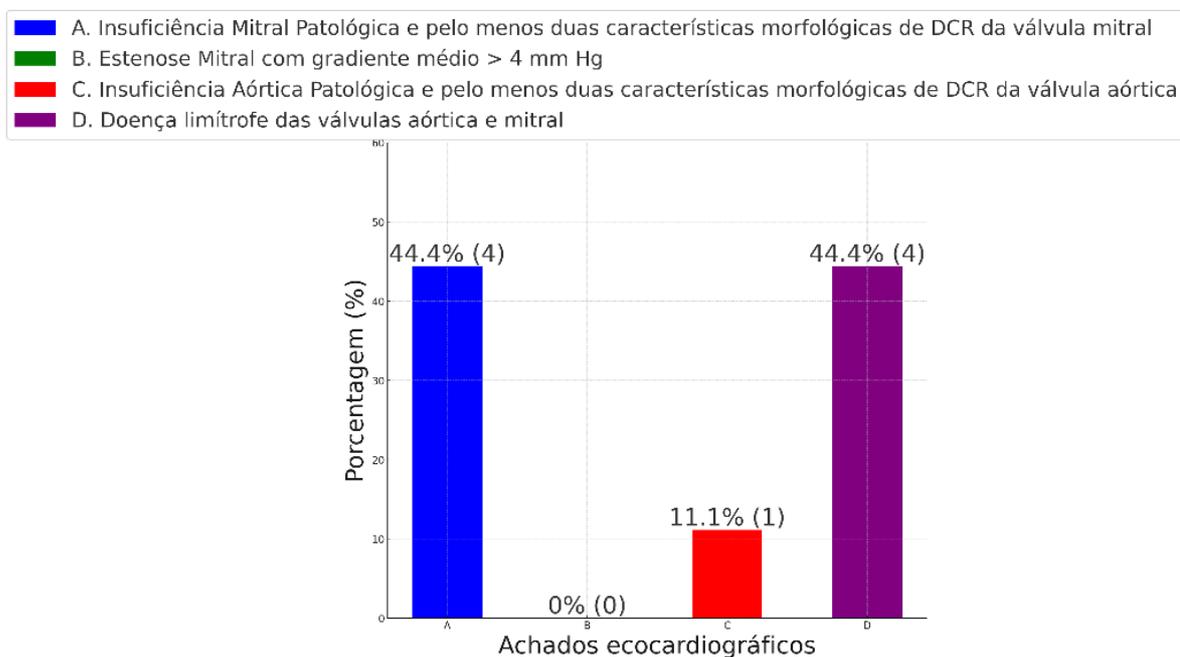
<b>DCRSC limítrofe (N = 69; 67,25 /1000)</b>	
A. Pelo menos, duas características morfológicas de DCR da Válvula Mitral sem Insuficiência Mitral ou Estenose Mitral Patológica.	32 (46,4%)
B. Insuficiência Mitral Patológica.	36 (52,1%)
C. Insuficiência Aórtica Patológica.	1 (1,4%)
<b>DCRSC definitiva (N = 9; 8,7 /1000)</b>	
A. Insuficiência Mitral Patológica e pelo menos duas características morfológicas de DCR da válvula mitral.	4 (44,4%)
B. Estenose Mitral com gradiente médio > 4 mm Hg.	0
C. Insuficiência Aórtica Patológica e, pelo menos, duas características morfológicas de DCR da válvula aórtica.	1 (11,1%)
D. Doença limítrofe das válvulas aórtica e mitral.	4 (44,4%)

Abreviações: IAO: regurgitação aórtica; AV: válvula aórtica; Imi: regurgitação mitral; EM: estenose mitral; VM: válvula mitral; DCR: Doença Cardíaca Reumática

**Figura 10 - Alterações ecocardiográficas no grupo DCRSC limítrofe**



Fonte: Produção do autor (2024).

**Figura 11 - Alterações ecocardiográficas no grupo DCRSC Definitiva**

Fonte: Produção do autor (2024).

A comparação das alterações ecocardiográficas entre os indivíduos do grupo DCRSC limítrofe e DCRSC definitiva, utilizando os critérios da WHF 2012, como pode ser observada na Tabela 11, revelou diferenças significativas em alguns parâmetros. O espessamento da corda ( $p=0,007$ ), espessamento irregular ou focal VAO ( $p=0,050$ ), IAO em 2 projeções ( $p=0,008$ ), comprimento de jato VAO  $>1$  cm ( $p=0,003$ ), e jato holodiastólico da VAO ( $p=0,004$ ) foram, mais frequentemente, observados no grupo DCRSC definitiva.

**Tabela 11** - Comparação das alterações ecocardiográficas, entre os indivíduos do grupo DCRSC limítrofe e DCRSC definitiva, segundo critérios da WHF 2012

Variável	Classificação		Total	p
	DCRSC Limítrofe	DCRSC Definitiva		
<b>Espessamento folheto anterior (<math>\geq 3</math> mm), n (%)</b>				>0,999
Não	16 (23,2)	2 (22,2)	18 (23,1)	
Sim	53 (76,8)	7 (77,8)	60 (76,9)	
<b>Espessamento da corda, n (%)</b>				<b>0,007</b>
Não	55 (79,7)	3 (33,3)	58 (74,4)	
Sim	14 (20,3)	6 (66,7)	20 (25,6)	
<b>Movimento reduzido do folheto posterior, n (%)</b>				0,115
Não	69 (100)	8 (88,9)	77 (98,7)	
Sim	0 (0)	1 (11,1)	1 (1,3)	
<b>Movimento excessivo da ponta do folheto anterior, n (%)</b>				0,344
Não	11 (15,9)	0 (0)	11 (14,1)	
Sim	58 (84,1)	9 (100)	67 (85,9)	
<b>I MIT em 2 projeções, n (%)</b>				>0,999
Não	2 (2,9)	0 (0)	2 (2,6)	
Sim	67 (97,1)	9 (100)	76 (97,4)	
<b>Comp. jato <math>\geq 2</math> cm, n (%)</b>				0,727
Não	26 (37,7)	4 (44,4)	30 (38,5)	
Sim	43 (62,3)	5 (55,6)	48 (61,5)	
<b>Vel. jato (<math>\geq 3</math> m/s), n (%)</b>				>0,999
Não	16 (23,2)	2 (22,2)	18 (23,1)	
Sim	53 (76,8)	7 (77,8)	60 (76,9)	
<b>Jato holossistólico <math>\geq</math> envelope, n (%)</b>				0,676
Não	17 (24,6)	1 (11,1)	18 (23,1)	
Sim	52 (75,4)	8 (88,9)	60 (76,9)	
<b>Espessamento irregular ou focal VAO, n (%)</b>				<b>0,050</b>
Não	59 (85,5)	5 (55,6)	64 (82,1)	
Sim	10 (14,5)	4 (44,4)	14 (17,9)	
<b>IAO em 2 projeções, n (%)</b>				<b>0,008</b>
Não	64 (92,8)	5 (55,6)	69 (88,5)	
Sim	5 (7,2)	4 (44,4)	9 (11,5)	
<b>Comprimento de jato (<math>\geq 1</math> cm) VAO, n (%)</b>				<b>0,003</b>
Não	66 (95,7)	5 (55,6)	71 (91)	
Sim	3 (4,3)	4 (44,4)	7 (9)	
<b>Velocidade do jato (<math>\geq 3</math> m/s) VAO, n (%)</b>				0,219
Não	68 (98,6)	8 (88,9)	76 (97,4)	
Sim	1 (1,4)	1 (11,1)	2 (2,6)	
<b>Jato holodiastólico da VAO, n (%)</b>				<b>0,004</b>
Não	68 (98,6)	6 (66,7)	74 (94,9)	
Sim	1 (1,4)	3 (33,3)	4 (5,1)	

Teste exato de Fisher; E Teste Mann-Whitney

Após dois anos (T1), 40 voluntários pertencentes ao grupo DCRSC limítrofe foram reconvidados e submetidos novamente a avaliações, dentre os quais, três indivíduos (representando 7,5% do grupo) manifestaram alterações nas condições valvares, sendo, posteriormente, reclassificados para o grupo DCRSC definitiva. Paralelamente, no grupo inicialmente classificado como DCRSC definitiva, quatro pacientes foram reavaliados, e nenhuma alteração ecocardiográfica foi observada nesses indivíduos.

#### 4.5 AUSCULTA DIGITAL

Como pode ser observado na Tabela 12, a análise de concordância entre os dois examinadores e o resultado do coeficiente de concordância foram baixos. O coeficiente Kappa,

utilizado para avaliar a concordância além do acaso, foi de 0,101, com um intervalo de confiança de 95% variando de -0,081 a 0,283.

**Tabela 12 -** Avaliação da concordância da ausculta cardíaca entre os dois examinadores

<b>Ausculta Examinador 1</b>	<b>Ausculta Examinador 2</b>			<b>Kappa IC (95%)</b>
	Normal	Alterada	Total	
Normal	78 (62,4)	14 (11,2)	92 (73,6)	0,101
Alterada	25 (20)	8 (6,4)	33 (26,4)	(-0,081; 0,283)
<b>Total</b>	<b>103 (82,4)</b>	<b>22 (17,6)</b>	<b>125 (100)</b>	

Em relação à comparação entre os resultados da ausculta cardíaca realizada pelos dois examinadores e os resultados do ecocardiograma (Tabela 13), podemos constatar uma ausência de concordância entre a ausculta cardíaca e os resultados do ecocardiograma, evidenciada pelos baixos valores de Kappa para ambos os examinadores (-0,052 para o Examinador 1 e -0,003 para o Examinador 2).

Em relação à sensibilidade da ausculta, foi limitada, com o examinador 1 apresentando uma sensibilidade de 23,8% e o examinador 2, de 17,5%, indicando que a ausculta identificou menos de um quarto dos casos alterados detectados pelo ecocardiograma.

Tanto os valores preditivos positivo e negativo foram baixos para os dois examinadores, com VPPs de 45,5% e 50%, e VPNs de 47,8% e 49,5%, respectivamente.

**Tabela 13 -** Resultado da concordância das auscultas dos examinadores com o resultado do ecocardiograma

<b>Examinador</b>	<b>ECO</b>			<b>Kappa IC (95%)</b>	<b>Sens. IC (95%)</b>	<b>Espec. IC (95%)</b>	<b>VPP IC (95%)</b>	<b>VPN IC (95%)</b>
	Normal	Alterado	Total					
<b>Ausculta Examinador 1</b>				-0,052	23,8	71	45,5	47,8
Normal	44 (35,2)	48 (38,4)	92 (73,6)	(-0,205; 0,101)	(14; 36,2)	(58,1; 81,8)	(28,1; 63,6)	(37,3; 58,5)
Alterada	18 (14,4)	15 (12)	33 (26,4)					
<b>Ausculta Examinador 2</b>				-0,003	17,5	82,3	50	49,5
Normal	51 (40,8)	52 (41,6)	103 (82,4)	(-0,136; 0,13)	(9,05; 29,1)	(70,5; 90,8)	(28,2; 71,8)	(39,5; 59,5)
Alterada	11 (8,8)	11 (8,8)	22 (17,6)					
<b>Total</b>	<b>62 (49,6)</b>	<b>63 (50,4)</b>	<b>125 (100)</b>					

## **5 DISCUSSÃO**

---

## 5 DISCUSSÃO

### 5.1 ANÁLISE DA PREVALÊNCIA

No presente estudo, a prevalência observada de doença cardíaca reumática subclínica foi de 7,6% (Tabela 3). Este achado diverge significativamente do estudo PROVAR, que, até o momento, era o único a realizar triagem populacional para detecção de doença cardíaca reumática subclínica no Brasil, que registrou uma prevalência de 4,2%.<sup>34</sup> Assim, nossa análise apresenta a maior prevalência observada em estudos de triagem ecocardiográfica nesta faixa etária no país até o momento.

Consequentemente, também houve divergências nas prevalências das fases da DCRSC. Na presente investigação, detectamos 6,7% de prevalência DCRSC limítrofe e 0,9% de DCRSC definitiva. Em comparação, o estudo PROVAR, realizado em escolares de Minas Gerais, detectou 3,7% de DCRSC limítrofe e 0,5% de DCRSC definitiva.<sup>34</sup>

Tal diferença, pode ser justificada pela metodologia empregada na triagem ecocardiográfica, enquanto a avaliação atual utilizou exclusivamente ecocardiograma portátil padrão (STAND) e os exames foram realizados por um único cardiologista especialista em ecocardiografia. O estudo PROVAR utilizou tanto o STAND quanto o portátil manual (HAND), com avaliações realizadas por diversos profissionais não especialistas.

Essas diferenças metodológicas podem influenciar significativamente os resultados, uma vez que o STAND proporciona melhor visualização das imagens das válvulas e fluxos valvares em comparação ao HAND<sup>35</sup>, o que pode explicar a maior detecção de casos de DCRSC em nosso estudo. Outro fato importante é que o HAND utiliza uma modificação dos critérios da WHF 2012 e não possui a função doppler espectral<sup>39,40</sup>. Além disso, conforme já documentado em outros trabalhos, o STAND apresenta maior especificidade e sensibilidade na detecção da DCRSC em comparação ao HAND.<sup>39,40</sup>

Apesar disso, Providencia et al.<sup>41</sup> sugerem que o HAND pode ser uma alternativa de baixo custo e fácil utilização em áreas com recursos médicos e tecnológicos escassos. No entanto, o desempenho do HAND na triagem e no diagnóstico de febre reumática aguda e doença cardíaca reumática ainda precisa ser padronizado e mais bem investigado. Embora promissora, a implementação do HAND deve ser precedida por estudos adicionais que confirmem sua eficácia e precisão na detecção dessas condições.<sup>41</sup>

Outro aspecto notável que igualmente pode justificar essa divergência é que o estudo atual foi realizado na região do M'Boi Mirim, São Paulo – SP, e avaliou 1026 crianças em 14 Unidades Básicas de Saúde, enquanto o estudo PROVAR avaliou 5996 alunos em escolas de baixa renda em Belo Horizonte e região.<sup>34</sup>

A elevada prevalência de DCRSC observada em nossa população pode ser atribuída aos baixos níveis socioeconômicos observados no local. A região do M'Boi Mirim é caracterizada por condições socioeconômica adversas, o que pode influenciar diretamente na prevalência. Estudos anteriores indicam que regiões com baixo nível socioeconômicos tendem a apresentar maior incidência,<sup>42</sup> devido a fatores como acesso limitado a serviços de saúde, condições de moradia precárias e menor acesso à educação. No entanto, a maioria desses estudos é observacional, com uma qualidade predominantemente baixa, e não aborda diretamente os fatores socioeconômicos como determinantes específicos da cardite reumática.<sup>43</sup> Portanto, é essencial que futuros estudos abordem essas lacunas, focando em intervenções que possam efetivamente identificar e mitigar os determinantes socioeconômicos da cardite reumática, contribuindo para a prevenção e o controle.

Vale também ressaltar a diferença no tamanho das amostras entre os estudos, que é outro fator que pode contribuir para a variação nos resultados. A avaliação de um número maior de indivíduos no estudo PROVAR pode fornecer uma estimativa mais precisa da prevalência da DCRSC naquela região específica. No entanto, a análise de uma amostra menor, como no estudo atual, pode resultar em variações mais amplas nos dados, especialmente quando comparada a uma população maior e mais diversificada.

Finalmente, a heterogeneidade na expertise dos profissionais que realizaram os exames ecocardiográficos nos diferentes estudos também deve ser considerada. A consistência e a experiência do cardiologista especialista em ecocardiografia no estudo atual podem ter contribuído para uma maior detecção de DCRSC, em comparação com os múltiplos profissionais não especialistas do estudo PROVAR.

Tais dados de estudos brasileiros, relacionados a diversas publicações em âmbito global, demonstram índices significativamente elevados de DCRSC em outros países.<sup>33</sup> A maior prevalência documentada no mundo foi registrada na Samoa Americana em um estudo conduzido pela universidade do Oregon em 2018, com uma prevalência de 12,9%, sendo 9,1% de DCRSC limítrofe e 3,8% da DCRSC definitiva.<sup>33</sup>

Estudos realizados em diferentes países demonstram variações significativas na prevalência. No Egito, um estudo identificou uma prevalência de 6,6%, com 4,4% de casos limítrofes e 2,2% de casos definitivos<sup>44</sup>. Na Etiópia, em uma área rural, a prevalência registrada

foi de 9,42%, com 5,67% de DCRSC limítrofe e 3,75% de DCRSC definitiva<sup>45</sup>. Na África do Sul, a prevalência de DCRSC foi de 2,02% sem especificação das fases.<sup>46</sup>

Esses dados contrastam com os resultados do presente estudo no Brasil, onde a prevalência observada foi de 7,6%, incluindo 6,7% de DCRSC limítrofe e 0,9% de DCRSC definitiva. Comparando os diferentes estudos, nota-se que a prevalência na Samoa Americana foi a mais alta (12,9%), seguida pela Etiópia (9,42%), pelo presente estudo no Brasil (7,6%), Egito (6,6%) e, por fim, África do Sul (2,02%).

Em resumo, a divergência nos resultados entre as publicações pode ser atribuída a uma combinação de fatores, incluindo diferenças nas características socioeconômicas das regiões estudadas, tamanho das amostras, metodologias de triagem ecocardiográfica e expertise dos profissionais envolvidos. Esses fatores destacam a importância de considerar contextos regionais e metodológicos ao comparar a prevalência de doenças como a DCRSC, e reforçam a necessidade de intervenções específicas e adaptadas às particularidades de cada população.

## 5.2 ANÁLISE DEMOGRÁFICA

A análise das diferenças de gênero na prevalência da doença cardíaca reumática subclínica é corroborada por estudos internacionais. No presente estudo (Tabela 4), observamos uma maior prevalência de DCRSC no sexo masculino (52,6%), semelhante ao estudo conduzido por Fareed et al.<sup>25</sup>. Em contraste, o estudo de El Aroussy et al.<sup>47</sup>, que abordaram populações urbanas no Egito, e o de Nascimento et al.<sup>34</sup>, em áreas rurais brasileiras, relataram uma maior frequência de DCRSC no sexo feminino. Essas discrepâncias podem ser atribuídas a diferenças nos números de pacientes avaliados e a variações geográficas.

Em relação à idade (Figura 7), nossa pesquisa observa que a prevalência de DCRSC é maior em crianças acima de 11 anos, alinhando-se aos achados do estudo PROVAR.<sup>34</sup> Isso ressalta a importância do diagnóstico precoce e da vigilância contínua da cardite subclínica em populações pediátricas, especialmente durante a fase escolar.

Os dados sugerem uma tendência crescente na prevalência de cardite subclínica conforme a idade das crianças progride (Figura 7). Esta tendência é mais pronunciada na fase DCRSC limítrofe, que mostra um aumento significativo em todas as faixas etárias, culminando na maior prevalência observada no grupo etário de 11-15 anos. Este padrão pode indicar um aumento do número de casos dessa fase inicial de DCRSC ao longo do tempo, reforçando a necessidade de triagem ecocardiográfica em escolares para mitigar o avanço da doença para estágios mais avançados, tendo em vista que a detecção precoce e profilaxia secundária podem

impedir ou retardar a progressão da doença.<sup>17</sup> O maior número de casos DCRSC limítrofe pode ser explicado pelo fato de que alterações morfológicas surgem em idades mais avançadas.

Além disso, a estabilidade na prevalência de DCRSC definitiva entre as faixas etárias de 8 a 10 anos e de 11 a 15 anos sugere que, uma vez que a doença atinge este estágio, a progressão adicional pode ser mais lenta. Esses achados são críticos para a formulação de estratégias de saúde pública, destacando a importância do diagnóstico e da intervenção em estágios limítrofes para prevenir a progressão para estágios mais avançados da doença reumática cardíaca.

Os fatores comunitários, como pobreza, alto índice de aglomeração e educação dos pais, foram alegados como contribuírem para o desenvolvimento da febre reumática e, conseqüentemente, da doença cardíaca reumática. No entanto, nossas análises desses fatores não foram significativas, corroborando com os resultados de estudos anteriores, como os de Gemechu et al.<sup>45</sup> e Fareed et al.<sup>25</sup>.

A queda na incidência de FR e DCR em países de alta renda durante o século XX sugere o impacto significativo dos determinantes sociais na saúde. Esse declínio está associado ao desenvolvimento econômico, que melhorou as condições de vida.<sup>43</sup>

A análise da prevalência de cardite reumática subclínica (DCRSC) nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) do Jardim Ângela revelou diferenças significativas entre as unidades (Tabela 5). Essas diferenças sugerem que fatores específicos de cada localidade, como condições de vida, práticas de saúde e acesso a serviços médicos, podem estar influenciando a distribuição da DCRSC. No entanto, nossa análise foi limitada pela falta de acesso aos dados socioeconômicos das UBS fornecidos pela prefeitura. A ausência desses dados impediu uma comparação mais aprofundada dos fatores socioeconômicos que poderiam estar associados à variação no número de casos entre as diferentes unidades.

A avaliação detalhada das variáveis demográficas e socioeconômicas não demonstrou disparidades significativas, sugerindo que os critérios de categorização dos participantes não estão vinculados a variáveis como idade, peso, altura, IMC, composição do domicílio ou condições habitacionais. Suspeitamos que uma avaliação com grande número de pacientes em futuras investigações poderiam esclarecer a correlação entre disparidades socioeconômicas e prevalência de DCRSC, como aliás tem sido sugerido em estudos clássicos da década de 70.<sup>48</sup>

### 5.3 ANÁLISE DOS DADOS INFECCIOSOS

A eficácia dos antibióticos, especialmente a penicilina G benzatina, na redução de complicações graves após faringoamigdalites estreptocócica, é amplamente reconhecida. Evidências acumuladas, incluindo uma revisão sistemática da Cochrane,<sup>49</sup> demonstram que este tratamento não apenas alivia os sintomas agudos, mas também diminui o risco de complicações supurativas, como otite média aguda e amigdalite. Além disso, a prevenção primária é componente crítico na gestão da febre reumática e da cardite reumática. O tratamento precoce e eficaz das infecções de garganta é essencial para evitar a progressão para febre reumática.<sup>1,17</sup>

Na atual análise, observamos uma maior incidência de amigdalite no grupo de DCRSC definitiva, conforme demonstrado na Tabela 6 e na Figura 8. Este achado, embora não estatisticamente significativo, sugere uma tendência relevante.

Outro fato a ser destacado é que a profilaxia primária com antibióticos erradica a infecção por estreptococos do grupo A (GAS) antes que ela possa desencadear a resposta imune que leva à febre reumática aguda (FR) e, conseqüentemente, à cardite reumática. Há evidências de qualidade moderada para esse conceito a partir de vários estudos hospitalares randomizados, realizados com pacientes de comunidades fechadas, como quartéis militares.<sup>50</sup> A magnitude do efeito de qualquer terapia antibiótica em comparação com placebo na prevenção da febre reumática aguda é significativa (RR 0,32, IC 95% 0,21–0,48), com a maioria dos estudos utilizando penicilina G benzatina intramuscular (RR 0,20, 0,11–0,36).<sup>50</sup> Os modelos de análise sugerem que, em áreas endêmicas, tratar todos os pacientes que se apresentam a uma clínica com dor de garganta, mesmo sem confirmação bacteriológica de infecção por GAS, pode ser custo-efetivo.<sup>51</sup>

Contudo, não encontramos relação estatisticamente significativa em nossa investigação entre a antibioticoterapia e fases da DCRSC. Entretanto, observamos uma maior prescrição de amoxicilina (Fig.10), sendo utilizada em 74,6% na população geral e 73,8% dos participantes do grupo DCRSC (limítrofe+definitiva). Enquanto a penicilina G benzatina, antibiótico de escolha, em áreas com alta prevalência de DCRSC, foi prescrita em apenas 7,5% dos casos da população geral e 12,3% no grupo DCRSC (limítrofe+definitiva). Outros antibióticos também foram indicados como azitromicina, prescrito em 9,1% dos casos da população geral e 3,0 % no grupo DCRSC (limítrofe+definitiva), cefalexina 5,3% e 9,2% e amoxicilina+clavulanato 3,3% e 1,5%. Esses dados indicam que as indicações de antibioticoterapia da região estudada não seguem as recomendações da literatura internacional para prevenção de febre reumática e DCR.

Segundo a diretriz Australiana de prevenção, diagnóstico e tratamento de FR e DCR, a Penicilina G benzatina intramuscular deve ser a primeira opção para o tratamento de amigdalite e, conseqüentemente, para prevenção primária, em áreas de alta prevalência de DCR.<sup>3</sup> Essa diretriz orienta prescrever cefalexina somente para os pacientes com hipersensibilidade à penicilina e azitromicina para os casos de anafilaxia à penicilina.<sup>3</sup> No entanto, não recomenda a prescrição de amoxicilina, ou amoxicilina em associação com clavulanato para o tratamento da amigdalite por estreptococo A. Este fato pode ter contribuído para a elevada prevalência de doença cardíaca reumática subclínica na população analisada, tendo em vista que a grande maioria da população total e do grupo DCRSC (limítrofe+ definitiva) analisada fez uso de amoxicilina e a minoria fez uso de penicilina G benzatina, não seguindo as recomendações das diretrizes.

Tais dados relacionados, sugerem um maior número de casos de amigdalite nos casos de DCRSC e a necessidade de seguir as recomendações das diretrizes internacionais para erradicar e reduzir o cargo dessa patologia.

Em conclusão, as evidências destacam a importância do tratamento precoce e da profilaxia na prevenção da febre reumática e da DCRSC, podendo, inclusive, causar regressão das fases iniciais.<sup>17</sup> A utilização de antibióticos adequados, particularmente a penicilina G benzatina, tem se mostrado eficaz na redução de complicações e na prevenção de recorrências, reforçando a necessidade de estratégias de triagem e manejo em populações de alto risco.

## 5.4 ANÁLISE DAS CITOCINAS

### 5.4.1 Comparação entre os níveis de citocinas e os grupos (controle, DCRSC limítrofe e DCRSC definitiva), no momento inicial da avaliação (T0)

A doença cardíaca reumática (DCR) é uma seqüela crônica da febre reumática (FR), caracterizada por uma resposta inflamatória autoimune que danifica progressivamente as válvulas cardíacas, frequentemente levando à necessidade de intervenção cirúrgica.<sup>52</sup> Embora a natureza inflamatória da DCR seja amplamente reconhecida, os mecanismos imunológicos subjacentes ao seu desenvolvimento e à progressão permanecem incertos<sup>52,53</sup>. Essa lacuna no conhecimento limita o desenvolvimento de terapias imunomoduladoras eficazes para interromper a progressão da FR para DCR (Figura 3), representando um desafio significativo no manejo da doença.

As citocinas, mediadores-chave da resposta imune, desempenham um papel fundamental no processo inflamatório associado à DCR, atuando tanto na indução quanto na regulação da resposta imunológica.<sup>54</sup> A compreensão detalhada das alterações das citocinas na fase inicial da DCRSC pode fornecer insights valiosos sobre potenciais pontos de intervenção terapêutica. Além disso, o dano valvar grave é a principal causa de morbidade e mortalidade na DCR, e a ausência de marcadores confiáveis para diferenciar as fases da doença, bem como, para avaliar a progressão da fase subclínica, representa um desafio significativo para a gestão clínica eficaz. Nesse contexto, as citocinas emergem como potenciais biomarcadores para distinguir entre as fases da doença, o que é de grande relevância para a prática clínica. Marcadores inflamatórios precisos são essenciais para a estratificação de risco e para orientar decisões terapêuticas, melhorando, assim, o manejo dos pacientes.

Alterações nos níveis de citocinas têm sido amplamente estudadas em diversas fases e manifestações da DCR. Estudos demonstraram mudanças significativas nas citocinas durante a FR aguda<sup>55,54</sup>, na estenose mitral reumática<sup>56</sup>, na DCR clínica<sup>57</sup> e na DCR grave<sup>52</sup>. Além disso, diferenças nos perfis de citocinas entre as fases subclínica e clínica<sup>57</sup> e entre DCR grave e estável<sup>52</sup> têm sido documentadas. No entanto, até o momento, as alterações nos níveis de citocinas nas fases limítrofe e definitiva da DCRSC não haviam sido investigadas, representando uma lacuna na literatura.

A interleucina-6 (IL-6) é uma citocina pró-inflamatória essencial nas respostas inflamatórias agudas e crônicas.<sup>58,54</sup> Estudos indicam que níveis elevados de IL-6 são detectados já na admissão de crianças hospitalizadas com FR aguda<sup>55,59</sup>, correlacionando-se com marcadores clássicos de inflamação, como proteína C-reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS).<sup>59</sup> Níveis elevados de IL-6 também foram relatados em pacientes com DCR clínica<sup>60</sup> e DCR grave<sup>52</sup>. Diamantino et al.<sup>52</sup> sugeriram que a produção coordenada de IL-6 e interleucina-17A (IL-17A) em pacientes com DCR menos grave pode exercer um efeito protetor, enquanto a produção conjunta de IL-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) está associada à DCR grave, indicando diferentes padrões de resposta imune associados à gravidade da doença. Além disso, Silva et al.<sup>56</sup> demonstraram que a redução dos níveis circulantes de IL-6 após comissurotomia mitral percutânea está associada à melhora hemodinâmica e a desfechos favoráveis em pacientes com estenose mitral reumática, sugerindo que a IL-6 pode ser um marcador da atividade inflamatória e da resposta ao tratamento.

Em nossa análise, observamos níveis significativamente elevados de IL-6 nos grupos com DCRSC limítrofe em comparação com o grupo-controle. Tal achado sugere que a IL-6 pode atuar como um indicativo precoce de cardite reumática, mesmo na ausência de sintomas clínicos evidentes. Isso poderia possibilitar intervenções precoces para prevenir a progressão da DCR, auxiliando na identificação de indivíduos em risco, e permitindo monitoramento e tratamentos específicos.

Atualmente, estão disponíveis medicamentos que bloqueiam a IL-6, como Atlizumab e Tocilizumab, que demonstraram eficácia no tratamento de condições inflamatórias, como artrite reumatóide e doença de Crohn.<sup>58,61</sup> Portanto, o bloqueio pode ter o potencial de impedir a progressão nos estágios subclínicos da doença. Contudo, são necessários estudos adicionais para validar essa hipótese e determinar se o bloqueio da IL-6 será eficaz em reduzir a progressão da DCR clínica. Ensaios clínicos randomizados e controlados seriam essenciais para avaliar a segurança e eficácia dessas intervenções na população afetada.

Em relação ao fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), observamos uma tendência à elevação dos níveis no grupo DCRSC limítrofe em comparação ao grupo-controle. Esse padrão sugere que o TNF- $\alpha$  pode estar envolvido nos estágios iniciais da doença. A literatura relata elevação de TNF- $\alpha$  na FR aguda<sup>55,59</sup> e em pacientes com DCR clínica,<sup>62</sup> associando-se ao processo inflamatório contínuo.

Esses achados sugerem que o TNF- $\alpha$  permanece elevado ao longo de todo o espectro da doença reumática, persistindo nas fases subclínica e clínica, bem como, no tecido valvar de pacientes submetidos a intervenções cirúrgicas. Esta citocina pode ser um potencial alvo terapêutico, dado seu papel nas formas mais agressivas de DCR. Interessantemente, na artrite reumatoide (AR), benefícios significativos foram observados com o bloqueio do TNF- $\alpha$ , resultando em redução da atividade da doença.<sup>55</sup> Esse paralelo sugere que inibidores de TNF- $\alpha$  poderiam ser explorados na DCR para prevenir a progressão da doença. Portanto, estudos mais detalhados são justificados para investigar intervenções terapêuticas baseadas no bloqueio de TNF- $\alpha$  na DCR.

Por outro lado, os níveis das citocinas inflamatórias IL17-A e IFN $\gamma$  não apresentaram diferenças significativas entre os grupos analisados no momento inicial da avaliação (T0); embora estudos prévios indiquem um papel proeminente dessas citocinas nas respostas inflamatórias<sup>58,63</sup> e autoimunes.<sup>58</sup> Nossos achados sugerem que, no momento inicial da avaliação, suas concentrações não diferem entre indivíduos saudáveis e aqueles com DCRSC limítrofe ou definitiva.

Middleton et al.<sup>55</sup> relataram elevação do IFN $\gamma$  já na amigdalite,<sup>55</sup> indicando um envolvimento precoce nos processos inflamatórios. Além disso, Guilherme et al.<sup>62</sup> demonstraram a elevação de IFN $\gamma$  no tecido valvar de pacientes com estenose mitral submetidos à cirurgia de troca valvar.<sup>64,62</sup> Outros estudos relataram a redução dos níveis circulantes de IFN $\gamma$  após CMP (comissurotomia mitral percutânea),<sup>56,65</sup> associando essa redução à melhora hemodinâmica. Isso pode indicar que a expressão dessas citocinas ocorre em fases distintas da progressão da doença ou que não são marcadores sensíveis nos estágios iniciais da DCRSC.

A IL-17A está elevada em pacientes com estenose mitral reumática,<sup>66</sup> e seus níveis aumentam na fibrose valvar,<sup>67</sup> sugerindo um papel na progressão da doença e no remodelamento tecidual. Por outro lado, essa citocina tem sido associada a efeitos protetores em outras doenças cardíacas, e a produção de IL-17A estimulada pela IL-6 está relacionada à doença estável na DCR.<sup>52</sup>

Nossos achados contribuem com dados novos à literatura, fornecendo evidências do aumento da atividade das citocinas inflamatórias na fase DCRSC limítrofe em relação a indivíduos saudáveis, fenômeno ainda não demonstrado em outros estudos. Isso destaca a importância do TNF- $\alpha$  e IL-6 como potenciais biomarcadores e alvos terapêuticos na DCR, particularmente nas fases subclínicas, nas quais intervenções precoces poderiam alterar o curso da doença.

Integrando nossas observações com a literatura existente, torna-se evidente que o TNF- $\alpha$  é um potencial alvo terapêutico, os papéis da IL-17A e do IFN- $\gamma$  são mais complexos e podem não ser indicadores confiáveis de atividade da doença em estágios iniciais. A ausência de diferenças significativas nos níveis de IL-17A e IFN- $\gamma$  entre os grupos no T0 sugere que essas citocinas podem não ser bons biomarcadores precoces ou que sua expressão atinge o pico em momentos diferentes durante a progressão da doença. Estudos longitudinais avaliando os níveis de citocinas em múltiplos pontos temporais poderiam fornecer insights mais profundos sobre sua dinâmica e papéis na patogênese da DCR.

Na avaliação atual das citocinas anti-inflamatórias IL-4, IL-10 e IL-2, também não identificamos diferenças significativas entre os grupos no T0. A ausência de elevação nos níveis dessas citocinas nos estágios limítrofe e definitivo, em comparação com o grupo-controle, sugere que a resposta imunológica anti-inflamatória não está ativa nos estágios iniciais da doença e permanece estável entre as fases DCRSC limítrofe e definitiva.

Assim, infere-se que a similaridade no comportamento dessas citocinas sugere que elas podem atuar de forma coordenada, possivelmente em um mecanismo regulatório comum ou em cascata, contribuindo para a perpetuação do dano cardíaco característico da doença. A ausência de aumento significativo dessas citocinas anti-inflamatórias pode indicar uma insuficiência na resposta regulatória, permitindo que a inflamação persista e promova lesão valvar.

A IL-4 desempenha um papel crucial na regulação da resposta imune humoral, promoção da reparação tecidual e indução de fibrose.<sup>58</sup> Silva et al.<sup>56</sup> comprovaram a elevação dessa interleucina na DCR grave e observaram que seus níveis se reduzem após CMP, associando essa redução à melhora hemodinâmica e a desfechos favoráveis. Diamantino et al.<sup>52</sup> evidenciaram que essa interleucina é preditora de desfechos adversos (óbito ou necessidade de intervenção valvar) durante o acompanhamento de pacientes com DCRSC e DCR clínica. Em contraste, Guilherme et al.<sup>68</sup> demonstraram que a escassez de IL-4 no tecido valvar de pacientes submetidos à cirurgia de troca valvar pode contribuir para a progressão da DCR, sugerindo um papel protetor dessa citocina.

Entretanto, em nossa análise, não houve diferença estatisticamente significativa que permitisse utilizar essa citocina para diferenciar DCRSC limítrofe de DCRSC definitiva. Isso pode ser devido ao tamanho da amostra ou a diferenças metodológicas entre os estudos, indicando a necessidade de pesquisas adicionais para esclarecer o papel da IL-4 na progressão da DCR.

Em relação à IL-10, os dados disponíveis na literatura também apresentam resultados heterogêneos. Guilherme et al.<sup>68</sup> e Diamantino et al.<sup>52</sup> demonstraram que não há diferenças significativas nos níveis dessa interleucina entre pacientes com febre reumática aguda (FRA) e DCR clínica, nem entre pacientes estáveis e graves. Esses achados corroboram com os do presente estudo, que também não evidenciou diferenças entre as fases limítrofe e definitiva.

Por fim, comparamos os níveis da IL-2 entre os diferentes grupos. Essa interleucina é multifuncional, com funções tanto pró-inflamatórias quanto reguladoras no sistema imunológico.<sup>58</sup> Conhecida por promover a proliferação e a ativação de células T, a IL-2 também induz células T reguladoras (Tregs). Embora muitos estudos tenham investigado a regulação do número de Tregs, especialmente em associação com a IL-2, a regulação de sua função ainda está sendo intensamente pesquisada. Estudos anteriores observaram elevação da IL-2 na admissão hospitalar de pacientes com febre reumática aguda (FRA)<sup>69,70</sup> e doença cardíaca reumática ativa<sup>70</sup>. Adicionalmente, níveis elevados de IL-2 foram previamente encontrados em pacientes com DCR clínica em comparação com indivíduos saudáveis,<sup>60</sup> e genótipos

específicos de IL-2 também permitiram prever o desenvolvimento de DCR clínica.<sup>57</sup> Contudo, em nosso estudo, não evidenciamos diferenças significativas nos níveis dessa citocina entre o grupo-controle, DCRSC limítrofe e definitiva.

É importante considerar que o tamanho amostral limitado do grupo DCRSC definitiva pode ter influenciado a capacidade de detectar diferenças estatisticamente significativas. Estudos futuros com amostras maiores serão essenciais para confirmar essas observações e aprofundar a compreensão do papel dessas citocinas na progressão da DCRSC.

Esses dados ilustram a complexidade da interação entre citocinas inflamatórias e anti-inflamatórias nos diferentes estágios da cardite reumática subclínica. As variações significativas nos níveis de determinados marcadores, como IL-6 e TNF- $\alpha$ , sugerem vias imunológicas potencialmente distintas entre as fases da DCRSC. Enquanto a IL-6 e o TNF- $\alpha$  têm mostrado potencial como biomarcadores e alvos terapêuticos, a ausência de alterações significativas nas citocinas anti-inflamatórias estudadas pode indicar uma falha na resposta regulatória imunológica, contribuindo para a perpetuação da inflamação e lesão valvar.

Em conclusão, nossos achados contribuem para a compreensão do papel da IL-6 na DCRSC e sugerem que a IL-6 pode ser um biomarcador útil para a detecção precoce e potencialmente um alvo terapêutico na prevenção da progressão da DCR. A identificação de níveis elevados de IL-6 em pacientes assintomáticos sugere a possibilidade de intervenções precoces que poderiam alterar o curso da doença. Além disso, embora o TNF- $\alpha$  não tenha apresentado diferenças estatisticamente significativas, sua tendência de elevação indica que merece investigação adicional como possível alvo terapêutico.

**Tabela 14 -** Descrição das citocinas inflamatórias e antiinflamatórias na DCR

Citocina	Tipo	Função	Efeitos na DCR	Terapias Potenciais
<b>IL-6</b>	Inflamatória	- Pró-inflamatória - Regulação da resposta imune	- Elevada nos estágios iniciais e graves da DCR - Correlaciona-se com marcadores de inflamação (PCR, VHS) - Pode atuar como marcador precoce de cardite reumática	- Bloqueadores de IL-6 (Atlizumab, Tocilizumab)
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Inflamatória	- Pró-inflamatória - Promove a necrose tumoral	- Elevado em todas as fases da DCR (subclínica e clínica) - Associado a formas mais agressivas da doença <sup>8</sup>	- Inibidores de TNF- $\alpha$ (ex.: Etanercepte, Infliximabe)
<b>IL-17<sup>a</sup></b>	Inflamatória	- Pró-inflamatória - Envolvida no remodelamento tecidual	- Elevada em estenose mitral reumática - Contribui para a fibrose valvar e remodelamento tecidual	- Ainda em fase de pesquisa
<b>IFN<math>\gamma</math></b>	Inflamatória	- Pró-inflamatória - Ativa células T	- Elevada na amigdalite - Elevada no tecido valvar de pacientes com estenose mitral submetidos à cirurgia de troca valvar - Reduzida após comissurotomia mitral percutânea	- Terapias direcionadas ainda em estudo
<b>IL-4</b>	Anti-inflamatória	- Regula a resposta imune humoral - Promove reparação tecidual - Induz fibrose	- Elevada na DCR grave - Preditora de desfechos adversos (óbito, necessidade de intervenção valvar) - Pode ter papel protetor no tecido valvar	- Não especificado
<b>IL-10</b>	Anti-inflamatória	- Anti-inflamatória - Regula a resposta imune	- Níveis elevados associados a pior prognóstico - Preditora de desfechos adversos durante o acompanhamento	- Potencial para terapias moduladoras
<b>IL-2</b>	Multifuncional	- Promove proliferação e ativação de células T - Induz células T reguladoras (Tregs)	- Elevada na febre reumática aguda - Associada a genótipos que preveem desenvolvimento de DCR clínica	- Terapias ainda em pesquisa

#### 5.4.2 Comparação entre os níveis de citocinas na DCRSC (limítrofe+definitiva) entre o momento inicial da avaliação (T0) e o seguimento após 2 anos (T1)

No presente estudo, avaliamos os níveis das citocinas inflamatória (IL-6, IL-10, IL 17-A, TNF- $\alpha$  e IFN $\gamma$ ) e anti-inflamatórias (IL-4, IL-10 e IL2) no grupo DCRSC (limítrofe+definitiva), que abrange todos os estágios da doença, não apresentaram alterações significativas entre o momento inicial (T0) e após dois anos de acompanhamento (T1). A ausência de variação significativa nessas citocinas sugere que, após o estágio inicial da inflamação, o sistema imunológico estabiliza, mantendo a atividade inflamatória constante e

sem exacerbações adicionais ao longo do tempo. Tais achados poderiam explicar por que o processo de dano tecidual valvar na DCRSC é crônico e progressivo.

Observamos que os níveis de IL-6 e TNF- $\alpha$  permaneceram elevados e estáveis durante todo o período de acompanhamento. Essa manutenção dos níveis elevados dessas citocinas inflamatórias sugere uma persistência da resposta inflamatória crônica na DCRSC. A IL-6 e o TNF- $\alpha$  são mediadores-chave na resposta inflamatória e na imunopatogênese da doença, desempenhando papéis cruciais na lesão valvar progressiva característica da DCR.<sup>58</sup>

Estudos anteriores já haviam demonstrado a elevação de IL-6 e TNF- $\alpha$  em pacientes com febre reumática aguda e DCR clínica, associando esses níveis elevados a marcadores clássicos de inflamação, como a proteína C-reativa e a velocidade de hemossedimentação.<sup>55 59</sup> Nossos resultados ampliam esse conhecimento ao evidenciar que, mesmo na fase subclínica da doença, esses mediadores inflamatórios permanecem elevados e constantes ao longo do tempo. A persistência dos níveis elevados de IL-6 e TNF- $\alpha$  têm implicações clínicas relevantes. Ambas as citocinas são alvos terapêuticos em diversas doenças inflamatórias crônicas, como a artrite reumatoide e a doença de Crohn, em que inibidores específicos mostraram eficácia em reduzir a atividade inflamatória e melhorar desfechos clínicos.<sup>58,61</sup> Na DCRSC, nossos achados sugerem que intervenções direcionadas a essas citocinas podem ser promissoras para modificar o curso da doença, retardando ou impedindo a progressão do dano valvar.

A estabilidade dos níveis de todas as citocinas avaliadas ao longo dos dois anos indica que, uma vez estabelecida, a resposta imunológica na DCRSC mantém-se em um estado de cronicidade. Essa ausência de variação significativa pode refletir um equilíbrio imunológico que sustenta a inflamação crônica de baixo grau, contribuindo para o dano valvar progressivo sem exacerbações agudas evidentes.

Por outro lado, as citocinas anti-inflamatórias IL-4, IL-10 e IL-2 não apresentaram elevações significativas ao longo do acompanhamento. A ausência de aumento nesses mediadores regulatórios pode indicar uma falha na resposta anti-inflamatória, potencialmente contribuindo para a manutenção da inflamação crônica. Esse desequilíbrio entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias pode ser um fator crucial na patogênese da DCRSC.

Esses resultados destacam a complexidade da resposta imunológica na DCRSC e sugerem que a inflamação persistente é mantida por mecanismos específicos que favorecem a atividade de citocinas pró-inflamatórias. A identificação desses mecanismos é fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes.

A estabilidade dos níveis de citocinas ao longo do tempo também tem implicações para o monitoramento clínico dos pacientes com DCRSC. A utilização de IL-6 e TNF- $\alpha$  como biomarcadores pode auxiliar na identificação de indivíduos com maior risco de progressão da doença, permitindo intervenções precoces e direcionadas.

Em resumo, nossos achados evidenciam que a DCRSC é caracterizada por uma resposta inflamatória crônica sustentada, com níveis elevados e constantes de IL-6 e TNF- $\alpha$ . A ausência de variações significativas nas citocinas avaliadas ao longo de dois anos sugere que estratégias terapêuticas que visem modular especificamente essas citocinas podem ser necessárias para alterar o curso da doença. Estudos futuros, incluindo ensaios clínicos com inibidores de IL-6 e TNF- $\alpha$ , são essenciais para avaliar a eficácia dessas abordagens na DCRSC.

Por fim, os resultados deste estudo ressaltam a importância de um acompanhamento longitudinal detalhado das citocinas em pacientes com DCRSC. Isso permitirá uma melhor compreensão das implicações de longo prazo e da estabilidade das citocinas inflamatórias, contribuindo para o desenvolvimento de intervenções que possam interferir positivamente na evolução da doença.

## 5.5 ANÁLISE ECOCARDIOGRÁFICA

A cardite reumática representa um desafio significativo para o sistema de saúde do Brasil, como evidenciado por dados que demonstram que mais de 60% dos adultos submetidos à cirurgia de válvula cardíaca em Salvador, Brasil, foram diagnosticados com essa condição.<sup>71</sup> A implementação da triagem ecocardiográfica em países em desenvolvimento revelou-se uma estratégia eficaz, melhorando a detecção precoce da doença, aumentando as chances de intervenções preventivas bem-sucedidas.<sup>47</sup>

A implementação de estratégias de busca ativa de casos de doença cardíaca reumática subclínica (DCRSC) por meio de ecocardiografia provou ser eficaz, conforme evidenciado por diversos estudos anteriores.<sup>24,27,33,72-74</sup> Esta abordagem não apenas facilita a detecção precoce de casos que de outra forma não seriam identificados, mas, também, se apresenta como uma alternativa custo-efetiva, considerando os recursos frequentemente limitados em contextos em que a DCR é prevalente.<sup>26</sup> Portanto, a adoção de tal estratégia poderia significativamente otimizar os esforços de controle e prevenção da doença, oferecendo um modelo replicável e sustentável para regiões com alta carga de DCR.<sup>15</sup>

Em relação aos achados ecocardiográficos, o estudo PROVAR ressaltou a prevalência significativa de regurgitação mitral patológica (80,9% dos casos), regurgitação aórtica patológica (15,1%) e doença valvular mitral/aórtica mista (4,0%). Tais achados sugerem uma prevalência significativa de lesões valvares patológicas, tanto na população de DCRSC limítrofe quanto na DCRSC definitiva, destacando a importância de outros critérios, além do gradiente de pressão, para o diagnóstico definitivo de DCR.<sup>34</sup>

Nossa análise ecocardiográfica de 78 pacientes com cardite reumática subclínica, dos quais 69 foram classificados como DCRSC limítrofe e 9 casos como DCRSC definitiva (Tabela 10), evidenciou que 46,4% do grupo limítrofe apresentavam características morfológicas indicativas de doença na válvula mitral, sem sinais de insuficiência ou estenose mitral patológica. Por outro lado, a presença de insuficiência mitral patológica foi observada em 52,1% dos casos, enquanto a regurgitação aórtica patológica foi notavelmente rara (1,4%). Esses achados reforçam a necessidade de uma avaliação funcional detalhada por meio do uso do doppler.

A lesão mais prevalente detectada pelo exame de ecocardiograma, tanto no grupo DCRSC limítrofe quanto no grupo DCRSC definitiva, foi a insuficiência mitral (Tabela 10, Figuras 10 e 11). Esse achado corrobora com os estudos de Faared et al.<sup>25</sup>, Nascimento et al.<sup>34</sup> e Marangou et al.<sup>35</sup> Além disso, a detecção de regurgitação mitral demonstrou uma confiabilidade substancial para o diagnóstico de DCRSC e é a lesão mais comum detectada na triagem em revisão publicada recentemente.<sup>15</sup> Nossos resultados estão em consonância com as diretrizes estabelecidas no documento *Recommendations for the Use of Echocardiography in the Evaluation of Rheumatic Heart Disease*,<sup>75</sup> publicado pela *American Society of Echocardiography*. Segundo o relatório, a insuficiência mitral pode ser observada em 84% a 94% dos casos de cardite reumática aguda.

Comparando nossos achados com as diretrizes estabelecidas pela WHF em 2023<sup>15</sup>, percebemos uma consonância significativa. A WHF enfatiza a importância da insuficiência mitral como critério diagnóstico principal para DCR, destacando sua prevalência e relevância clínica. As diretrizes também reconhecem as limitações na detecção de alterações morfológicas e recomendam uma abordagem combinada que inclui tanto avaliações morfológicas quanto funcionais para um diagnóstico mais acurado. Portanto, nossos resultados não apenas corroboram as recomendações da WHF, mas, também, enfatizam a necessidade de simplificação dos critérios diagnósticos utilizados para triagem ecocardiográfica da DCRSC.

Não identificamos casos de estenose mitral com gradiente médio superior a 4 mm Hg, no grupo DCRSC definitiva, sugerindo uma menor prevalência ou uma detecção mais difícil dessa característica em nossa coorte. Nossas observações corroboram com o estudo PROVAR que também não identificou indivíduos com estenose mitral com gradiente > 4 mmHg. Em contrapartida, em triagem ecocardiográfica realizada na Samoa americana foi identificada uma baixa incidência de estenose mitral.<sup>33</sup> Esse achado se deve ao fato de que a estenose mitral é um achado mais tardio da DCR.

Adicionalmente em nossa avaliação, 44,4% dos pacientes foram classificados como tendo doença limítrofe das válvulas mitral e aórtica, sugerindo uma transição patológica complexa que merece investigação futura.

O baixo número de alterações da válvula aórtica e predominância de lesões regurgitativas corroboram com a necessidade de simplificação dos critérios diagnósticos propostos por diversos autores.<sup>76-78</sup>

## 5.6 ANÁLISE DA AUSCULTA CARDÍACA

A triagem ecocardiográfica representa o padrão-ouro para o diagnóstico da Doença Cardíaca Reumática (DCR), necessitando de conhecimento especializado e apresentando custos elevados. Frequentemente, esses recursos não estão disponíveis nas regiões mais afetadas pela DCR.<sup>79</sup> A ausculta cardíaca digital surge como uma alternativa viável para o diagnóstico precoce de cardite reumática, particularmente em áreas com acesso limitado a tecnologias diagnósticas avançadas, como o ecocardiograma. Este método de baixo custo é capaz de identificar alterações nos sons cardíacos que podem sinalizar a presença de cardite, permitindo intervenções oportunas para evitar a progressão da doença para estágios mais severos.

Alguns trabalhos prévios demonstram que a incorporação da ecocardiografia nos protocolos de triagem aumentam significativamente a estimativa da prevalência da DCR, podendo ser até dez vezes maior do que a prevalência detectada por triagem clínica.<sup>75</sup> Estudos variados ressaltam que a ausculta cardíaca convencional não possui sensibilidade adequada para a triagem da DCR.<sup>80</sup> Em contrapartida, algumas publicações revelam que a combinação de decisão automatizada com ausculta digital pode aprimorar significativamente a sensibilidade e especificidade na detecção de sopros cardíacos.<sup>81,82</sup>

Contudo, a ausculta tradicional tem suas limitações em termos de sensibilidade e especificidade. Embora a ecocardiografia seja eficaz, os custos e a necessidade de especialistas tornam sua aplicação desafiadora. Um estudo proposto na Etiópia apresenta uma metodologia

de rastreamento automatizado para a DRC, empregando aprendizado de máquina, acessível mesmo para indivíduos sem formação médica, o que facilitaria a implementação de programas de rastreamento em massa.<sup>79</sup>

O estudo atual foi o primeiro estudo a realizar análise da ausculta digital por cardiologistas e comparar com ecocardiograma. Contudo, revelou uma baixa concordância interobservadores na detecção de DCRSC pela ausculta digital realizada por cardiologistas (Tabela 12). Além disso, esse método apresentou baixos valores preditivos negativo e positivo quando avaliados individualmente para cada examinador. Esses achados indicam que ausculta digital não é eficaz nem para excluir a doença nem para diagnosticar, levando-nos a concluir que não é um método adequado para triagem populacional.

Por tais considerações preliminares, a ausculta digital avaliada por cardiologistas não se mostra apropriada para triagem. Acreditamos que metodologias de rastreamento automatizado possam ser superiores devido à padronização da análise. Estudos adicionais, como o proposto por Asmare e colaboradores<sup>79</sup>, são necessários para confirmar a eficácia dessa nova abordagem e validar sua aplicação na prática clínica.

## 5.7 LIMITAÇÕES

O estudo foi conduzido com uma amostra representativa de 1030 participantes em uma comunidade carente de São Paulo. Durante o seguimento, enfrentamos desafios significativos, como dificuldades logísticas decorrentes de mudanças de endereço e telefone, além da perda de interesse de alguns participantes, o que resultou em uma adesão menor ao longo dos dois anos de acompanhamento. É importante destacar que a maioria dos indivíduos do grupo com DCRSC definitiva estavam em tratamento com Penicilina G Benzatina, o que pode ter influenciado os resultados observados nas citocinas.

Este estudo possui limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. A pesquisa foi realizada em uma população específica das regiões do Jardim Ângela e M'Boi Mirim, o que pode restringir a generalização dos achados para outras populações com diferentes características socioeconômicas. A perda significativa de participantes ao longo dos dois anos de seguimento pode ter introduzido vieses e diminuído a robustez das análises longitudinais, dificultando a detecção de mudanças ao longo do tempo.

Adicionalmente, a análise imunológica foi realizada em um número restrito de participantes e em momentos específicos, o que pode não refletir completamente a resposta imunológica ao longo do tempo. Para uma compreensão mais detalhada da dinâmica

imunológica da doença, estudos futuros devem adotar uma coleta de dados mais abrangente e contínua, além de trabalhar com amostras mais amplas.

Apesar dessas limitações, os resultados obtidos são válidos e oferecem uma contribuição significativa para o entendimento da DCRSC em populações carentes, ressaltando a necessidade de mais pesquisas nessa área. Futuros estudos devem considerar uma coleta de dados mais ampla e contínua, com maior controle de variáveis externas e a utilização de métodos diagnósticos mais avançados, visando a uma melhor compreensão da dinâmica imunológica.

As dificuldades enfrentadas, embora relevantes, não comprometem a validade dos achados deste estudo.

## 5.8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo forneceu contribuições relevantes para a compreensão da prevalência e do diagnóstico da cardite reumática subclínica (DCRSC) em uma comunidade socioeconomicamente vulnerável da cidade de São Paulo. A elevada prevalência de DCRSC observada reforça a necessidade urgente de estratégias mais eficazes para a triagem e o diagnóstico precoce, particularmente em populações desfavorecidas.

A DCRSC continua a ser uma condição negligenciada e subdiagnosticada. Em contraste, outras doenças, como artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico e diversos tipos de neoplasias, já dispõem de terapias imunomoduladoras disponíveis. Contudo, apesar das evidências existentes, que foram corroboradas em nosso estudo, essas terapias não foram testadas para febre reumática (FR) e DCR. Até o momento, apenas a hidroxicloroquina e a imunoglobulina foram avaliadas em ensaios clínicos para essas condições.<sup>55</sup> Além disso, constatamos um uso reduzido de penicilina benzatina na população analisada, uma terapia que demonstrou superioridade em relação à amoxicilina na prevenção da febre reumática. A penicilina benzatina apresenta maior eficácia na erradicação do *Streptococcus pyogenes*, o que contribui significativamente para a diminuição da recorrência da febre reumática e de suas complicações cardíacas associadas. A alta prevalência do uso da amoxicilina, menos eficaz nesse contexto, revela uma lacuna nas práticas clínicas atuais. Essa discrepância sublinha a necessidade de uma maior capacitação dos profissionais de saúde, visando otimizar as intervenções preventivas e, conseqüentemente, aprimorar os indicadores de saúde pública relacionados à febre reumática.

Este estudo revelou a alta prevalência de DCRSC em uma população economicamente desfavorecida e destacou a inadequação da antibioticoterapia frequentemente prescrita para a prevenção da febre reumática nessa população. Esses achados podem embasar a formulação de novas políticas de controle da FR na região, além de incentivar a implementação de programas de educação médica que visem alinhar as práticas clínicas às diretrizes internacionais. Adicionalmente, identificamos o padrão imunológico da DCRSC e documentamos a ausência de alterações ao longo de um seguimento de dois anos, constituindo um avanço inédito na literatura.

Os achados também evidenciaram as limitações da ausculta digital como método de triagem, quando comparado ao ecocardiograma, reafirmando o ecocardiograma como o padrão-ouro no diagnóstico da DCRSC. No entanto, a tecnologia de ausculta digital pode desempenhar um papel complementar, particularmente em áreas com acesso limitado a recursos diagnósticos avançados.

As implicações deste estudo são amplas, destacando a necessidade de políticas públicas que integrem triagens regulares e o monitoramento contínuo de populações em risco, além de promover a pesquisa contínua em estratégias de prevenção e tratamento da febre reumática. Os resultados apresentados fornecem uma base sólida para a implementação de programas de saúde pública voltados para a detecção precoce e o manejo da DCRSC, com potencial para reduzir substancialmente a carga da doença e suas consequências em longo prazo.

Por fim, este trabalho sublinha a importância de abordagens interdisciplinares que combinem Cardiologia, Imunologia e Saúde Pública, oferecendo uma visão abrangente e integrada do manejo da febre reumática e suas complicações. A continuidade de pesquisas nesta área é essencial para o aprimoramento das estratégias de prevenção e para a redução das disparidades de saúde em populações carentes.

## **6 CONCLUSÕES**

---

## 6 CONCLUSÕES

O presente estudo revelou uma prevalência significativa de Doença Cardíaca Reumática Subclínica (DCRSC) em uma comunidade socioeconomicamente desfavorecida de São Paulo, destacando a necessidade de intervenções precoces e estratégias de triagem eficazes para minimizar as complicações associadas à doença. A prevalência global de DCRSC foi de 7,6%, sendo 6,7% dos casos classificados como DCRSC limítrofe e 0,9% como DCRSC definitiva. Esses dados sublinham a importância da detecção precoce para evitar a progressão para estágios mais avançados da doença associados a um maior risco de sequelas.

A análise demográfica indicou que a DCRSC afeta predominantemente crianças de baixa renda, residentes em áreas com alta densidade populacional e condições socioeconômicas adversas. Essas circunstâncias contribuem para uma maior vulnerabilidade à doença e dificultam o acesso a cuidados preventivos adequados. Ademais, a avaliação das infecções de orofaringe e a antibioticoterapia demonstrou que, embora o uso de antibióticos fosse amplamente disseminado, a escolha terapêutica nem sempre segue as diretrizes recomendadas, o que pode comprometer a eficácia da prevenção da febre reumática e influenciar na progressão para DCRSC.

Os achados ecocardiográficos desempenharam um papel crucial na caracterização da DCRSC. A insuficiência mitral foi a alteração mais frequente, presente em 97,4% dos casos, seguida pelo movimento excessivo da ponta do folheto anterior em 85,9% dos casos e pela insuficiência aórtica patológica em 11,5%. Esses resultados reforçam a importância do ecocardiograma como ferramenta de triagem, sendo significativamente mais eficaz do que a ausculta digital na detecção precoce de alterações valvares subclínicas.

A análise imunológica destacou o papel central das citocinas inflamatórias, particularmente da interleucina-6 (IL-6) e do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), na fisiopatologia da fase inicial da cardite reumática subclínica (DCRSC). A detecção de níveis elevados de IL-6 em pacientes com DCRSC limítrofe sugere seu potencial como biomarcador precoce e como promissor alvo terapêutico.

A persistência de níveis elevados e estáveis de IL-6 e TNF- $\alpha$  ao longo de dois anos indica uma resposta inflamatória crônica persistente, contribuindo para o dano valvar progressivo característico da doença. Além disso, a ausência de variações significativas nas citocinas anti-inflamatórias (IL-4, IL-10 e IL-2) entre os momentos avaliados sugere uma possível falha na resposta imunorregulatória, o que poderia contribuir para a perpetuação da inflamação crônica e para o agravamento da lesão valvar. Considerando a eficácia já

demonstrada de terapias direcionadas à inibição de IL-6 e TNF- $\alpha$  em outras doenças inflamatórias crônicas, é razoável propor que essas vias inflamatórias possam se tornar alvos terapêuticos promissores na DCRSC. Estudos clínicos futuros são essenciais para avaliar a segurança e a eficácia dessas intervenções na população afetada, visando prevenir a progressão da doença e melhorar os desfechos clínicos.

Apesar das vantagens teóricas da ausculta digital, os dados deste estudo indicam que ela não substitui o ecocardiograma na triagem da DCRSC. O ecocardiograma, seguindo os critérios estabelecidos pela World Heart Federation demonstrou-se muito mais sensível e específico, reafirmando sua importância como o padrão-ouro no diagnóstico da cardite reumática subclínica, especialmente em populações de alto risco.

Conclui-se, portanto, que a combinação da ecocardiografia com a análise de citocinas, aliada a uma avaliação criteriosa dos fatores demográficos, infecciosos e ecocardiográficos, oferece uma abordagem diagnóstica mais abrangente e precisa para a DCRSC. A implementação dessas práticas diagnósticas pode resultar em uma redução significativa da carga de morbidade e mortalidade associada à febre reumática, especialmente em populações economicamente desfavorecidas, nas quais a doença continua a representar um desafio significativo para a saúde pública.

## **REFERÊNCIAS**

---

**REFERÊNCIAS**

1. Barbosa PJB, Müller RE, Latado AL, Achutti AC, Ramos AIO, Weksler C, et al. Diretrizes Brasileiras para o diagnóstico, tratamento e prevenção da febre reumática. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(3 supl.):1-18.
2. Dooley LM, Ahmad TB, Pandey M, Good MF, Kotiw M. Rheumatic heart disease: a review of the current status of global research activity. *Autoimmun Rev.* 2021 Feb;20(2):102740.
3. Ralph AP, Noonan S, Wade V, Currie BJ. The 2020 Australian guideline for prevention, diagnosis and management of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Med J Aust.* 2021 Mar;214(5):220-7.
4. Stuhr JK, Lykkegaard J, Kristensen JK, Kornum JB, Hansen MP. Danish GPs' and practice nurses' management of acute sore throat and adherence to guidelines. *Fam Pract.* 2019 Mar 20;36(2):192-198.
5. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JSMD, Weinblatt ME, Weisman MH, Gravalles EM. *Rheumatology.* 8<sup>th</sup> ed. Elsevier. 2022.
6. Bryant PA, Robins-Browne R, Carapetis JR, Curtis N. Some of the people, some of the time: susceptibility to acute rheumatic fever. *Circulation.* 2009 Feb 10;119(5):742-53.
7. Steer AC, Law I, Matatolu L, Beall BW, Carapetis JR. Global emm type distribution of group A streptococci: systematic review and implications for vaccine development. *Lancet Infect Dis.* 2009 Oct;9(10):611-6.
8. Freschi de Barros S, De Amicis KM, Alencar R, Smeesters PR, Trunkel A, Postol E, et al. Streptococcus pyogenes strains in Sao Paulo, Brazil: molecular characterization as a basis for StreptInCor coverage capacity analysis. *BMC Infect Dis.* 2015;15(1):308.
9. Guilherme L, Köhler KF, Postol E, Kalil J. Genes, autoimmunity and pathogenesis of rheumatic heart disease. *Ann Pediatr Cardiol.* 2011 Jan;4(1):13-21.
10. Wen Y, Zeng Z, Gui C, Li L, Li W. Changes in the expression of Th17 cell-associated cytokines in the development of rheumatic heart disease. *Cardiovasc Pathol.* 2015 Nov-Dec;24(6):382-7.
11. Franczyk B, Gluba-Brzózka A, Rysz-Górzyńska M, Rysz J. The Role of Inflammation and Oxidative Stress in Rheumatic Heart Disease. *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 13;23(24):15812.
12. Sliwa K. Heart failure can affect everyone: the ESC Geoffrey Rose lecture. *Eur Heart J.* 2020 Mar 21;41(12):1298-306.
13. Narula J, Chopra P, Talwar KK, Reddy KS, Vasan RS, Tandon R, Bhatia ML, Southern JF. Does endomyocardial biopsy aid in the diagnosis of active rheumatic carditis? *Circulation.* 1993 Nov;88(5 Pt 1):2198-205.

14. Zühlke LJ, Steer AC. Estimates of the global burden of rheumatic heart disease. *Glob Heart*. 2013 Sep;8(3):189-95.
15. Rwebembera J, Marangou J, Mwita JC, Mocumbi AO, Mota C, Okello E, et al. 2023 World Heart Federation guidelines for the echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease. *Nat Rev Cardiol*. 2024 Apr;21(4):250-63.
16. Reményi 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.
17. Beaton A, Okello E, Rwebembera J, Grobler A, Engelman D, Alepere J, et al. Secondary antibiotic prophylaxis for latent rheumatic heart disease. *N Engl J Med*. 2022 Jan 20;386(3):230-40.
18. 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 Aug 2;357(5):470-6.
19. Arjoun Y, Nguyen TN, Salvador T, Telluri A, Schroeder JC, Geggel RL, May JW, et al. StethAid: a digital auscultation platform for pediatrics. *Sensors (Basel)*. 2023 Jun 20;23(12):5750.
20. Oliveira J, Renna F, Costa PD, Nogueira M, Oliveira C, Ferreira C, et al. The CirCor DigiScope Dataset: From Murmur Detection to Murmur Classification. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2022 Jun;26(6):2524-35.
21. Reyna MA, Kiarashi Y, Elola A, Oliveira J, Renna F, Gu A, et al. Heart murmur detection from phonocardiogram recordings: the George B. Moody PhysioNet Challenge 2022. *PLOS Digit Health*. 2023 Sep 11;2(9):e0000324.
22. Rwebembera J, Beaton A. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: updates in diagnosis and treatment. *Curr Opin Pediatr*. 2024 Oct 1;36(5):496-502.
23. Watkins DA, Beaton AZ, Carapetis JR, Karthikeyan G, Mayosi BM, Wyber R, et al. Rheumatic Heart Disease Worldwide: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Sep 18;72(12):1397-416.
24. Mapelli M, Zagni P, Calbi V, Fusini L, Twalib A, Ferrara R, et al. Echocardiographic screening for rheumatic heart disease in a ugandan orphanage: feasibility and outcomes. *Children (Basel)*. 2022 Sep 23;9(10):1451.
25. Fareed A, Saleh O, Maklady F. Screening for the prevalence of rheumatic heart disease among school children in Egypt. *Echocardiography*. 2023 Jun;40(6):494-9.
26. Ubels J, Sable C, Beaton AZ, Nunes MCP, Oliveira KKB, Rabelo LC, et al. Cost-effectiveness of rheumatic heart disease echocardiographic screening in Brazil: data from the PROVAR+Study: cost-effectiveness of RHD screening in Brazil. *Glob Heart*. 2020 Feb 20;15(1):18.

27. Atalay S, Tutar E, Uçar T, Topçu S, Köse SK, Doğan MT. Echocardiographic screening for rheumatic heart disease in Turkish schoolchildren. *Cardiol Young*. 2019 Oct;29(10):1272-7.
28. Figueiredo ET, Azevedo L, Rezende ML, Alves CG. Rheumatic fever: a disease without color. *Arq Bras Cardiol*. 2019 Jul 29;113(3):345-54.
29. Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyc CA, Malta DC, Biolo A, Nascimento BR, de et al. Estatística Cardiovascular – Brasil 2023. *Arq Bras Cardiol*. 2024;121(2):e20240079.
30. Carapetis JR, Beaton A, Cunningham MW, Guilherme L, Karthikeyan G, Mayosi BM, et al. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jan 14;2:15084.
31. Secretaria Municipal da Saúde. Coordenação de Epidemiologia e Informação. Boletim CEInfo Saúde em Dados. Município de São Paulo. Ano XXII, nº 22, julho/2023. Prefeitura do Município de São Paulo. Disponível em: [https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/ceinfo/capas\\_publicacoes/Boletim\\_CEInfo\\_Dados\\_2023.pdf](https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/ceinfo/capas_publicacoes/Boletim_CEInfo_Dados_2023.pdf).
32. Rede Nossa São Paulo. Programa de Cidades Sustentáveis. Mapa da desigualdade 2020 revela diferenças entre os distritos da capital paulista. Disponível em: <https://www.nossasaopaulo.org.br/2020/10/29/mapa-da-desigualdade-2020-revela-diferencas-entre-os-distritos-da-capital-paulista/>.
33. Huang JH, Favazza M, Legg A, Holmes KW, Armsby L, Eliapo-Unutoa I, et al. Echocardiographic screening of rheumatic heart disease in American Samoa. *Pediatr Cardiol*. 2018 Jan;39(1):38-44.
34. Nascimento BR, Beaton AZ, Nunes MC, Diamantino AC, Carmo GA, et al.; PROVAR (Programa de Rastreamento da VALvopatia Reumática) investigators. Echocardiographic prevalence of rheumatic heart disease in Brazilian schoolchildren: Data from the PROVAR study. *Int J Cardiol*. 2016 Sep 15;219:439-45.
35. Marangou J, Rwebembera J, Mwita J, Thorup L, Remenyi B, Nascimento BR, et al. The echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease: a review of the performance of the World Heart Federation Criteria 2012-2023. *Glob Heart*. 2024 May 13;19(1):47.
36. Kirkwood BR, Sterne JA. *Essential medical statistics*. Massachusetts: Blackwell Publishing. 2006.
37. McCullagh P, Nelder JA. *Generalized linear models*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Chapman and Hall/CRC. 1989.
38. Wesserman WF, Neter J. *Applied Linear Statistical Models*. Illinois: Irwin/McGraw-Hill. 1996.
39. Beaton A, Aliku T, Okello E, Lubega S, McCarter R, Lwabi P, et al. The utility of handheld echocardiography for early diagnosis of rheumatic heart disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014 Jan;27(1):42-9.

40. Beaton A, Lu JC, Aliku T, Dean P, Gaur L, Weinberg J, et al. The utility of handheld echocardiography for early rheumatic heart disease diagnosis: a field study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 May;16(5):475-82.
41. Providência R, Aali G, Zhu F, Katairo T, Ahmad M, Bray JJH, et al. Handheld echocardiography for the screening and diagnosis of rheumatic heart disease: a systematic review to inform WHO guidelines. *Lancet Glob Health*. 2024 Jun;12(6):e983-e994.
42. Coffey PM, Ralph AP, Krause VL. The role of social determinants of health in the risk and prevention of group A streptococcal infection, acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018 Jun 13;12(6):e0006577.
43. Baker MG, Masterson MY, Shung-King M, Beaton A, Bowen AC, Bansal GP, et al. Research priorities for the primordial prevention of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease by modifying the social determinants of health. *BMJ Glob Health*. 2023 Oct;8(Suppl 9):e012467.
44. El Aroussy WA, ElHagracy N, Fawzi H, Zaher S, Taha N, Moustafa S. PW208 prevalence of rheumatic valvular heart disease among egyptian school children. echocardiographic and doppler screening. *Glob Heart*. 2014;9(1):e299.
45. Gemechu T, Mahmoud H, Parry EH, Phillips DI, Yacoub MH. Community-based prevalence study of rheumatic heart disease in rural Ethiopia. *Eur J Prev Cardiol*. 2017 May;24(7):717-23.
46. Engel ME, Haileamlak A, Zühlke L, Lemmer CE, Nkepu S, e tal. Prevalence of rheumatic heart disease in 4720 asymptomatic scholars from South Africa and Ethiopia. *Heart*. 2015 Sep;101(17):1389-94.
47. El-Aroussy W, El-Hagracy N, Fawzy H, Zaher S, Taha N, Moustafa S. Prevalence of rheumatic valvular heart disease among egyptian school children: an echocardiographic screening. *Med J Cairo Univ*. 2013;81(2):139-44.
48. Spagnuolo M, Pasternack B, Taranta A. Risk of rheumatic-fever recurrences after streptococcal infections. Prospective study of clinical and social factors. *N Engl J Med*. 1971 Sep 16;285(12):641-7.
49. Spinks A, Glasziou PP, Del Mar CB. Antibiotics for treatment of sore throat in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Dec 9;12(12):CD000023.
50. Robertson KA, Volmink JA, Mayosi BM. Antibiotics for the primary prevention of acute rheumatic fever: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2005 May 31;5(1):11.
51. Irlam J, Mayosi BM, Engel M, Gaziano TA. Primary prevention of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease with penicillin in South African children with pharyngitis: a cost-effectiveness analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013 May 1;6(3):343-51.
52. Diamantino Soares AC, Araújo Passos LS, Sable C, Beaton A, Ribeiro VT, Gollob KJ, et al. Circulating cytokines predict severity of rheumatic heart disease. *Int J Cardiol*. 2019 Aug 15;289:107-9.

53. Karthikeyan G, Guilherme L. Acute rheumatic fever. *Lancet*. 2018 Jul 14;392(10142):161-74.
54. Kindt TJ, Goldsby RA & Osborne BA. Citocinas. In: Kindt TJ, Goldsby RA & Osborne BA. *Imunologia de Kuby*. Porto Alegre: Artmed. 2008; p. 331–54.
55. Middleton FM, McGregor R, Webb RH, Wilson NJ, Moreland NJ. Cytokine imbalance in acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: Mechanisms and therapeutic implications. *Autoimmun Rev*. 2022 Dec;21(12):103209.
56. Silva VR, Neves EGA, Passos LSA, Cristina de Melo F, Teixeira-Carvalho A, Nassif MCL, et al. Decreased cytokine plasma levels and changes in T-cell activation are associated with hemodynamic improvement and clinical outcomes after percutaneous mitral commissurotomy in patients with rheumatic mitral stenosis. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Feb 3;7:604826.
57. Tormin JPAS, Nascimento BR, Sable CA, da Silva JLP, Brandao-de-Resende C, Rocha LPC, et al. Cytokine gene functional polymorphisms and phenotypic expression as predictors of evolution from latent to clinical rheumatic heart disease. *Cytokine*. 2021 Feb;138:155370.
58. Abul K. Abbas AH, Lichtman SP. *Imunologia celular e molecular*. Rio de Janeiro: Elsevier. 2019.
59. Yeğin O, Coşkun M, Ertuğ H. Cytokines in acute rheumatic fever. *Eur J Pediatr*. 1997 Jan;156(1):25-9.
60. Martin WJ, Steer AC, Smeesters PR, Keeble J, Inouye M, Carapetis J, et al. Post-infectious group A streptococcal autoimmune syndromes and the heart. *Autoimmun Rev*. 2015 Aug;14(8):710-25.
61. Jones SA. Directing transition from innate to acquired immunity: defining a role for IL-6. *J Immunol*. 2005 Sep 15;175(6):3463-8.
62. Guilherme L, Köhler KF, Kalil J. Rheumatic heart disease: mediation by complex immune events. *Adv Clin Chem*. 2011;53:31-50.
63. Rehman S, Akhtar N, Saba N, Munir S, Ahmed W, Mohyuddin A, Khanum A. A study on the association of TNF- $\alpha$ (-308), IL-6(-174), IL-10(-1082) and IL-1Ra(VNTR) gene polymorphisms with rheumatic heart disease in Pakistani patients. *Cytokine*. 2013 Feb;61(2):527-31.
64. Guilherme L, Cunha-Neto E, Coelho V, Snitcowsky R, Pomerantzeff PM, Assis RV, et al. Human heart-infiltrating T-cell clones from rheumatic heart disease patients recognize both streptococcal and cardiac proteins. *Circulation*. 1995 Aug 1;92(3):415-20.
65. Cagli KE, Aras D, Topaloglu S, Geyik B, Ayaz S, Cagirci G, et al. Plasma levels of tumor necrosis factor-alpha and its receptors in patients with mitral stenosis and sinus rhythm undergoing percutaneous balloon valvuloplasty. *Heart Vessels*. 2010 Mar;25(2):131-7.

66. Bilik MZ, Kaplan İ, Polat N, Akil MA, Akyüz A, Acet H, et al. Serum levels of IL-17 and IL-23 in patients with rheumatic mitral stenosis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 May;95(18):e3562.
67. Bas HD, Baser K, Yavuz E, Bolayir HA, Yaman B, Unlu S, et al. A shift in the balance of regulatory T and T helper 17 cells in rheumatic heart disease. *J Investig Med*. 2014 Jan;62(1):78-83.
68. Guilherme L, Cury P, Demarchi LM, Coelho V, Abel L, Lopez AP, et al. Rheumatic heart disease: proinflammatory cytokines play a role in the progression and maintenance of valvular lesions. *Am J Pathol*. 2004 Nov;165(5):1583-91.
69. Narin N, Ciftci A, Patiroglu T, Ustünbas HB, Tutus A, Kilic H, et al. High neopterin levels in acute rheumatic fever. *Clin Exp Rheumatol*. 2000 Sep-Oct;18(5):652-3.
70. Morris K, Mohan C, Wahi PL, Anand IS, Ganguly NK. Enhancement of IL-1, IL-2 production and IL-2 receptor generation in patients with acute rheumatic fever and active rheumatic heart disease; a prospective study. *Clin Exp Immunol*. 1993 Mar;91(3):429-36.
71. Ribeiro GS, Tartof SY, Oliveira DW, Guedes AC, Reis MG, Riley LW, et al. Surgery for valvular heart disease: a population-based study in a Brazilian urban center. *PLoS One*. 2012;7(5):e37855.
72. Marijon E, Ou P, Celermajer DS, Ferreira B, Mocumbi AO, Sidi D, et al. Echocardiographic screening for rheumatic heart disease. *Bull World Health Organ*. 2008 Feb;86(2):84.
73. Tani LY. Echocardiographic screening for rheumatic heart disease. *Circulation*. 2014 May 13;129(19):1912-3.
74. Marijon E, Ou P, Celermajer DS, Ferreira B, Mocumbi AO, Jani D, Paquet C, et al. Prevalence of rheumatic heart disease detected by echocardiographic screening. *N Engl J Med*. 2007 Aug 2;357(5):470-6.
75. Pandian NG, Kim JK, Arias-Godinez JA, Marx GR, Michelena HI, Chander Mohan J, et al. Recommendations for the use of echocardiography in the evaluation of rheumatic heart disease: a report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2023 Jan;36(1):3-28.
76. Remenyi B, Davis K, Draper A, Bayley N, Paratz E, Reeves B, et al. Single parasternal-long-axis-view-sweep screening echocardiographic protocol to detect rheumatic heart disease: a prospective study of diagnostic accuracy. *Heart Lung Circ*. 2020 Jun;29(6):859-66
77. Diamantino A, Beaton A, Aliku T, Oliveira K, Oliveira C, Xavier L, et al. A focussed single-view hand-held echocardiography protocol for the detection of rheumatic heart disease. *Cardiol Young*. 2018 Jan;28(1):108-17.

78. Francis JR, Fairhurst H, Yan J, Fernandes Monteiro A, Lee AM, Maurays J, et al. Abbreviated echocardiographic screening for rheumatic heart disease by nonexperts with and without offsite expert review: a diagnostic accuracy study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2023 Jul;36(7):733-45.
79. Asmare MH, Filtjens B, Woldehanna F, Janssens L, Vanrumste B. Rheumatic heart disease screening based on phonocardiogram. *Sensors (Basel)*. 2021 Sep 30;21(19):6558.
80. Zühlke LJ, Engel ME, Nkepu S, Mayosi BM. Evaluation of a focussed protocol for hand-held echocardiography and computer-assisted auscultation in detecting latent rheumatic heart disease in scholars. *Cardiol Young*. 2016 Aug;26(6):1097-106.
81. Tavel ME. Cardiac auscultation: a glorious past--and it does have a future! *Circulation*. 2006 Mar 7;113(9):1255-9.
82. Tavel ME. Cardiac auscultation: a new method for instruction. *Med Educ*. 2010 Nov;44(11):1132.

## **SUPLEMENTOS**

---

## SUPLEMENTOS

**Tabela 15 -** Análise das citocinas séricas e critérios morfológicos e funcionais de DCRSC (limítrofe+definitiva) da válvula mitral - WHF 2012

Variável	Espessamento do folheto anterior (≥3 mm)		p	Espessamento da corda		p
	Não	Sim		Não	Sim	
<b>IL-17A TO</b>			0,441			0,440
média ± DP	18,8 ± 0	19,6 ± 5,2		19 ± 1,2	20,7 ± 8,6	
mediana (p25; p75)	18,8 (18,8; 18,8)	18,8 (18,8; 18,8)		18,8 (18,8; 18,8)	18,8 (18,8; 18,8)	
<b>IFN-γ TO</b>			0,342			0,819
média ± DP	3,6 ± 0	3,66 ± 0,27		3,65 ± 0,27	3,63 ± 0,15	
mediana (p25; p75)	3,6 (3,6; 3,6)	3,6 (3,6; 3,6)		3,6 (3,6; 3,6)	3,6 (3,6; 3,6)	
<b>TNF-α TO</b>			0,336			0,817
média ± DP	25,2 ± 43,3	19,4 ± 47,2		22,6 ± 51,3	15,6 ± 27,9	
mediana (p25; p75)	3,7 (3,7; 34,5)	3,7 (3,7; 5,5)		3,7 (3,7; 6,1)	3,7 (3,7; 6,2)	
<b>IL-10 TO</b>			0,588			0,546
média ± DP	4,4 ± 0	4,4 ± 0		4,4 ± 0	4,4 ± 0	
mediana (p25; p75)	4,4 (4,4; 4,4)	4,4 (4,4; 4,4)		4,4 (4,4; 4,4)	4,4 (4,4; 4,4)	
<b>IL-6 TO</b>			0,800			0,533
média ± DP	1284,5 ± 1917,5	867,2 ± 1558,4		1038,6 ± 1702,9	750,6 ± 1482,1	
mediana (p25; p75)	22,3 (5,6; 1986)	49,9 (5,1; 763,5)		51,9 (5,1; 1647,6)	21,1 (4,7; 1156,8)	
<b>IL-4 TO</b>			>0,999			>0,999
média ± DP	4,8 ± 0	4,8 ± 0		4,8 ± 0	4,8 ± 0	
mediana (p25; p75)	4,8 (4,8; 4,8)	4,8 (4,8; 4,8)		4,8 (4,8; 4,8)	4,8 (4,8; 4,8)	
<b>IL-2 TO</b>			0,365			0,440
média ± DP	2,7 ± 0,9	3,2 ± 5,6		2,6 ± 0,5	4,6 ± 9,5	
mediana (p25; p75)	2,5 (2,5; 2,5)	2,5 (2,5; 2,5)		2,5 (2,5; 2,5)	2,5 (2,5; 2,5)	

Teste Mann-Whitney

Variável	Movimento reduzido do folheto posterior		p	Movimento excessivo da ponta do folheto		p
	Não	Sim		Não	Sim	
<b>IL-17A TO</b>			0,987			0,555
média ± DP	19,4 ± 4,6	18,8 ± 18,8		18,8 ± 0	19,5 ± 4,9	
mediana (p25; p75)	18,8 (18,8; 18,8)	18,8 (18,8; 0)		18,8 (18,8; 18,8)	18,8 (18,8; 18,8)	
<b>IFN-γ TO</b>			0,960			0,354
média ± DP	3,65 ± 0,24	3,6 ± 3,6		3,71 ± 0,35	3,64 ± 0,22	
mediana (p25; p75)	3,6 (3,6; 3,6)	3,6 (3,6; 0)		3,6 (3,6; 3,6)	3,6 (3,6; 3,6)	
<b>TNF-α TO</b>			0,693			0,842
média ± DP	20,9 ± 46,4	3,7 ± 3,7		31 ± 77,8	18,9 ± 39	
mediana (p25; p75)	3,7 (3,7; 6,3)	3,7 (3,7; 0)		3,7 (3,7; 4,6)	3,7 (3,7; 6,8)	
<b>IL-10 TO</b>			0,987			0,678
média ± DP	4,4 ± 0	4,4 ± 4,4		4,4 ± 0	4,4 ± 0	
mediana (p25; p75)	4,4 (4,4; 4,4)	4,4 (4,4; 0)		4,4 (4,4; 4,4)	4,4 (4,4; 4,4)	
<b>IL-6 TO</b>			0,827			0,579
média ± DP	974,5 ± 1649,6	20,3 ± 20,3		1041,9 ± 1981,9	948 ± 1594,6	
mediana (p25; p75)	41,6 (5,1; 1481,9)	20,3 (20,3; 0)		14,5 (2,5; 1060,2)	41,6 (6,2; 1483,7)	
<b>IL-4 TO</b>			>0,999			>0,999
média ± DP	4,8 ± 0	4,8 ± 4,8		4,8 ± 0	4,8 ± 0	
mediana (p25; p75)	4,8 (4,8; 4,8)	4,8 (4,8; 0)		4,8 (4,8; 4,8)	4,8 (4,8; 4,8)	
<b>IL-2 TO</b>			0,987			0,555
média ± DP	3,1 ± 4,9	2,5 ± 2,5		2,5 ± 0	3,2 ± 5,3	
mediana (p25; p75)	2,5 (2,5; 2,5)	2,5 (2,5; 0)		2,5 (2,5; 2,5)	2,5 (2,5; 2,5)	

Teste Mann-Whitney

Variável	I MIT em 2 projeções		p	Comp. jato ≥ 2 cm		p
	Não	Sim		Não	Sim	
<b>IL-17A TO</b>			0,960			0,755
média ± DP	18,8 ± 0	19,4 ± 4,6		19,1 ± 1,6	19,6 ± 5,7	
mediana (p25; p75)	18,8 (18,8; 18,8)	18,8 (18,8; 18,8)		18,8 (18,8; 18,8)	18,8 (18,8; 18,8)	
<b>IFN-γ TO</b>			0,934			0,298
média ± DP	3,6 ± 0	3,65 ± 0,24		3,7 ± 0,37	3,61 ± 0,1	
mediana (p25; p75)	3,6 (3,6; 3,6)	3,6 (3,6; 3,6)		3,6 (3,6; 3,6)	3,6 (3,6; 3,6)	
<b>TNF-α TO</b>			0,381			0,511
média ± DP	3,8 ± 0,1	21,2 ± 46,7		8,4 ± 11,7	28,5 ± 57,1	
mediana (p25; p75)	3,8 (3,7; 9999)	3,7 (3,7; 6,5)		3,7 (3,7; 4,2)	3,7 (3,7; 14,1)	
<b>IL-10 TO</b>			0,987			0,427
média ± DP	4,4 ± 0	4,4 ± 0		4,4 ± 0	4,4 ± 0	
mediana (p25; p75)	4,4 (4,4; 4,4)	4,4 (4,4; 4,4)		4,4 (4,4; 4,4)	4,4 (4,4; 4,4)	
<b>IL-6 TO</b>			0,246			0,983
média ± DP	1272,4 ± 300,1	953,3 ± 1663,6		938,3 ± 1638	976,6 ± 1662,7	
mediana (p25; p75)	1272,4 (1060,2; 9999)	33,2 (5,1; 1198,1)		35,3 (4,4; 1272,4)	40,5 (5,7; 1533)	
<b>IL-4 TO</b>			>0,999			>0,999
média ± DP	4,8 ± 0	4,8 ± 0		4,8 ± 0	4,8 ± 0	
mediana (p25; p75)	4,8 (4,8; 4,8)	4,8 (4,8; 4,8)		4,8 (4,8; 4,8)	4,8 (4,8; 4,8)	
<b>IL-2 TO</b>			0,960			0,726
média ± DP	2,5 ± 0	3,1 ± 5		4 ± 7,9	2,6 ± 0,5	
mediana (p25; p75)	2,5 (2,5; 2,5)	2,5 (2,5; 2,5)		2,5 (2,5; 2,5)	2,5 (2,5; 2,5)	

Teste Mann-Whitney; & Não é possível estimar

continuação

conclusão

**Tabela 15 - Análise das citocinas séricas e critérios morfológicos e funcionais de DCRSC (limítrofe+definitiva) da válvula mitral - WHF 2012**

Variável	I MIT em 2 projeções		p	Comp. jato $\geq 2$ cm		p
	Não	Sim		Não	Sim	
<b>IL-17A T0</b>			0,960			0,755
média $\pm$ DP	18,8 $\pm$ 0	19,4 $\pm$ 4,6		19,1 $\pm$ 1,6	19,6 $\pm$ 5,7	
mediana (p25; p75)	18,8 (18,8; 18,8)	18,8 (18,8; 18,8)		18,8 (18,8; 18,8)	18,8 (18,8; 18,8)	
<b>IFN-<math>\gamma</math> T0</b>			0,934			0,298
média $\pm$ DP	3,6 $\pm$ 0	3,65 $\pm$ 0,24		3,7 $\pm$ 0,37	3,61 $\pm$ 0,1	
mediana (p25; p75)	3,6 (3,6; 3,6)	3,6 (3,6; 3,6)		3,6 (3,6; 3,6)	3,6 (3,6; 3,6)	
<b>TNF-<math>\alpha</math> T0</b>			0,381			0,511
média $\pm$ DP	3,8 $\pm$ 0,1	21,2 $\pm$ 46,7		8,4 $\pm$ 11,7	28,5 $\pm$ 57,1	
mediana (p25; p75)	3,8 (3,7; 9999)	3,7 (3,7; 6,5)		3,7 (3,7; 4,2)	3,7 (3,7; 14,1)	
<b>IL-10 T0</b>			0,987			0,427
média $\pm$ DP	4,4 $\pm$ 0	4,4 $\pm$ 0		4,4 $\pm$ 0	4,4 $\pm$ 0	
mediana (p25; p75)	4,4 (4,4; 4,4)	4,4 (4,4; 4,4)		4,4 (4,4; 4,4)	4,4 (4,4; 4,4)	
<b>IL-6 T0</b>			0,246			0,983
média $\pm$ DP	1272,4 $\pm$ 300,1	953,3 $\pm$ 1663,6		938,3 $\pm$ 1638	976,6 $\pm$ 1662,7	
mediana (p25; p75)	1272,4 (1060,2; 9999)	33,2 (5,1; 1198,1)		35,3 (4,4; 1272,4)	40,5 (5,7; 1533)	
<b>IL-4 T0</b>			>0,999			>0,999
média $\pm$ DP	4,8 $\pm$ 0	4,8 $\pm$ 0		4,8 $\pm$ 0	4,8 $\pm$ 0	
mediana (p25; p75)	4,8 (4,8; 4,8)	4,8 (4,8; 4,8)		4,8 (4,8; 4,8)	4,8 (4,8; 4,8)	
<b>IL-2 T0</b>			0,960			0,726
média $\pm$ DP	2,5 $\pm$ 0	3,1 $\pm$ 5		4 $\pm$ 7,9	2,6 $\pm$ 0,5	
mediana (p25; p75)	2,5 (2,5; 2,5)	2,5 (2,5; 2,5)		2,5 (2,5; 2,5)	2,5 (2,5; 2,5)	

Teste Mann-Whitney; & Não é possível estimar

Variável	Vel. jato ( $\geq 3$ m/s)		p
	Não	Sim	
<b>IL-17A T0</b>			0,398
média $\pm$ DP	19,3 $\pm$ 2	19,5 $\pm$ 5,1	
mediana (p25; p75)	18,8 (18,8; 18,8)	18,8 (18,8; 18,8)	
<b>IFN-<math>\gamma</math> T0</b>			0,324
média $\pm$ DP	3,6 $\pm$ 0	3,66 $\pm$ 0,28	
mediana (p25; p75)	3,6 (3,6; 3,6)	3,6 (3,6; 3,6)	
<b>TNF-<math>\alpha</math> T0</b>			0,857
média $\pm$ DP	8,7 $\pm$ 12,6	24,5 $\pm$ 52	
mediana (p25; p75)	3,7 (3,7; 6,6)	3,7 (3,7; 6,5)	
<b>IL-10 T0</b>			0,574
média $\pm$ DP	4,4 $\pm$ 0	4,4 $\pm$ 0	
mediana (p25; p75)	4,4 (4,4; 4,4)	4,4 (4,4; 4,4)	
<b>IL-6 T0</b>			0,441
média $\pm$ DP	1198,6 $\pm$ 1709,9	887 $\pm$ 1628,5	
mediana (p25; p75)	273,9 (2,5; 1815,4)	27 (5,6; 799,5)	
<b>IL-4 T0</b>			>0,999
média $\pm$ DP	4,8 $\pm$ 0	4,8 $\pm$ 0	
mediana (p25; p75)	4,8 (4,8; 4,8)	4,8 (4,8; 4,8)	
<b>IL-2 T0</b>			0,424
média $\pm$ DP	2,5 $\pm$ 0	3,3 $\pm$ 5,6	
mediana (p25; p75)	2,5 (2,5; 2,5)	2,5 (2,5; 2,5)	

Teste Mann-Whitney

**Tabela 16 - Análise das citocinas séricas e critérios morfológicos e funcionais de DCRSC (limítrofe+definitiva) da válvula aórtica - WHF 2012**

Variável	Espessamento irregular ou focal VAO		p	IAO em 2 projeções		p
	Não	Sim		Não	Sim	
<b>IL-17A TO</b>			0,242			<0,001
média ± DP	18,9 ± 1,1	21,6 ± 10,3		18,8 ± 0	24 ± 12,8	
mediana (p25; p75)	18,8 (18,8; 18,8)	18,8 (18,8; 18,8)		18,8 (18,8; 18,8)	18,8 (18,8; 23,1)	
<b>IFN-γ TO</b>			<b>0,034</b>			0,269
média ± DP	3,63 ± 0,21	3,73 ± 0,35		3,64 ± 0,24	3,68 ± 0,23	
mediana (p25; p75)	3,6 (3,6; 3,6)	3,6 (3,6; 3,6)		3,6 (3,6; 3,6)	3,6 (3,6; 3,6)	
<b>TNF-α TO</b>			0,974			0,054
média ± DP	22,6 ± 49,9	12,7 ± 23		20,8 ± 48,3	20,3 ± 27,4	
mediana (p25; p75)	3,7 (3,7; 7,5)	3,7 (3,7; 4,1)		3,7 (3,7; 5,5)	3,9 (3,7; 39,6)	
<b>IL-10 TO</b>			0,632			0,712
média ± DP	4,4 ± 0	4,4 ± 0		4,4 ± 0	4,4 ± 0	
mediana (p25; p75)	4,4 (4,4; 4,4)	4,4 (4,4; 4,4)		4,4 (4,4; 4,4)	4,4 (4,4; 4,4)	
<b>IL-6 TO</b>			0,391			0,209
média ± DP	974,5 ± 1648	906,6 ± 1676,9		832,8 ± 1566,3	1907,6 ± 1966,5	
mediana (p25; p75)	51,9 (6,4; 1564,3)	11,2 (3,5; 1166,3)		32,3 (5,1; 691,1)	1481 (11,3; 4058,8)	
<b>IL-4 TO</b>			>0,999			>0,999
média ± DP	4,8 ± 0	4,8 ± 0		4,8 ± 0	4,8 ± 0	
mediana (p25; p75)	4,8 (4,8; 4,8)	4,8 (4,8; 4,8)		4,8 (4,8; 4,8)	4,8 (4,8; 4,8)	
<b>IL-2 TO</b>			0,242			0,599
média ± DP	2,6 ± 0,5	5,5 ± 11,3		3,2 ± 5,2	2,5 ± 0	
mediana (p25; p75)	2,5 (2,5; 2,5)	2,5 (2,5; 2,5)		2,5 (2,5; 2,5)	2,5 (2,5; 2,5)	

Teste Mann-Whitney

Variável	Comprimento de jato (≥1 cm) VAO		p	Velocidade do jato (≥ 3 m/s) VAO		p
	Não	Sim		Não	Sim	
<b>IL-17A TO</b>			0,972			0,162
média ± DP	19,1 ± 1,8	25,6 ± 14,4		19,2 ± 2	38,1 ± 27,2	
mediana (p25; p75)	18,9 (18,9; 18,9)	18,9 (18,8; 27,4)		18,9 (18,9; 18,9)	38,1 (18,9; &)	
<b>IFN-γ TO</b>			0,317			0,208
média ± DP	3,72 ± 0,23	3,74 ± 0,24		3,72 ± 0,22	3,99 ± 0,41	
mediana (p25; p75)	3,7 (3,7; 3,7)	3,7 (3,6; 3,7)		3,7 (3,7; 3,7)	4 (3,7; &)	
<b>TNF-α TO</b>			0,209			0,960
média ± DP	20,3 ± 47,6	26,4 ± 29,9		20,4 ± 46,3	40,6 ± 52,1	
mediana (p25; p75)	3,8 (3,8; 5,2)	7 (3,8; 54,6)		3,8 (3,8; 6,1)	40,6 (3,7; &)	
<b>IL-10 TO</b>			0,510			0,858
média ± DP	4,5 ± 0	4,5 ± 0		4,5 ± 0	4,5 ± 0	
mediana (p25; p75)	4,5 (4,5; 4,5)	4,5 (4,5; 4,5)		4,5 (4,5; 4,5)	4,5 (4,5; 4,5)	
<b>IL-6 TO</b>			0,077			0,122
média ± DP	808,6 ± 1549,1	2658,8 ± 2883,3		933,5 ± 1750,4	2724,6 ± 2353,9	
mediana (p25; p75)	30,7 (5; 628,5)	1481 (20,3; 4389,1)		31,5 (5; 814,1)	2724,6 (1060,2; &)	
<b>IL-4 TO</b>			0,638			0,833
média ± DP	4,89 ± 0,03	4,89 ± 0,04		4,89 ± 0,03	4,9 ± 0	
mediana (p25; p75)	4,9 (4,9; 4,9)	4,9 (4,9; 4,9)		4,9 (4,9; 4,9)	4,9 (4,9; 4,9)	
<b>IL-2 TO</b>			0,497			0,908
média ± DP	3,27 ± 5,13	2,59 ± 0,04		3,22 ± 4,95	2,6 ± 0	
mediana (p25; p75)	2,6 (2,6; 2,6)	2,6 (2,6; 2,6)		2,6 (2,6; 2,6)	2,6 (2,6; 2,6)	

Teste Mann-Whitney; & Não é possível estimar

Variável	Jato holodiastólico da VAO		p
	Não	Sim	
<b>IL-17A TO</b>			0,444
média ± DP	18,9 ± 1	28,4 ± 19,3	
mediana (p25; p75)	18,8 (18,8; 18,8)	18,8 (18,8; 47,7)	
<b>IFN-γ TO</b>			0,487
média ± DP	3,64 ± 0,24	3,77 ± 0,34	
mediana (p25; p75)	3,6 (3,6; 3,6)	3,6 (3,6; 4,1)	
<b>TNF-α TO</b>			<b>0,016</b>
média ± DP	19,6 ± 46,7	40,1 ± 32,5	
mediana (p25; p75)	3,7 (3,7; 5,4)	39,6 (9; 71,7)	
<b>IL-10 TO</b>			0,973
média ± DP	4,4 ± 0	4,4 ± 0	
mediana (p25; p75)	4,4 (4,4; 4,4)	4,4 (4,4; 4,4)	
<b>IL-6 TO</b>			<b>0,005</b>
média ± DP	816,3 ± 1522,8	3544,5 ± 1735,7	
mediana (p25; p75)	31,5 (5; 712,9)	4058,8 (1727,3; 4847,3)	
<b>IL-4 TO</b>			>0,999
média ± DP	4,8 ± 0	4,8 ± 0	
mediana (p25; p75)	4,8 (4,8; 4,8)	4,8 (4,8; 4,8)	
<b>IL-2 TO</b>			0,937
média ± DP	3,1 ± 5	2,5 ± 0	
mediana (p25; p75)	2,5 (2,5; 2,5)	2,5 (2,5; 2,5)	

Teste Mann-Whitney



## Anexo A - Parecer consubstanciado do CEP

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Detecção precoce de cardite reumática em comunidade da cidade de São Paulo. Avaliação clínica, ecocardiográfica e imunogenética.

**Pesquisador:** RONEY ORISMAR SAMPAIO

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 56577716.8.0000.0071

**Instituição Proponente:** Hospital Israelita Albert Einstein-SP

**Patrocinador Principal:** Hospital Israelita Albert Einstein-SP

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.966.008

**Apresentação do Projeto:**

Este projeto de pesquisa tem como objetivo promover a detecção precoce da cardite reumática subclínica através do ecocardiograma utilizando os critérios inovadores propostos pela World Heart Federation em 2012, associando achados ecocardiográficos, clínicos e imunogenéticos. A prevalência desta patologia negligenciada serão estimadas, preenchendo uma lacuna em nossa literatura. O projeto tem relevância socioeconômica, pois a detecção precoce poderá evitar o desenvolvimento de complicações como valvopatia reumática, principal causa de insuficiência cardíaca e cirurgia cardíaca valvar na idade juvenil, reduzindo os custos do Sistema Único de Saúde e aumentando a sobrevida. Os pacientes serão selecionados em área de vulnerabilidade na zona sul da cidade de São Paulo. Serão avaliados 2100 pacientes através de ecocardiograma e ausculta cardíaca. Após, serão selecionados pacientes de dois grupos (intermediário e definitivo, para cardite reumática) e um terceiro grupo (normal, controle) pelos critérios ecocardiográfico e clínico, que farão avaliação de perfil imunogenético para doença reumática. Espera-se, portanto, validar os critérios da WHF em nossa população, estimar a prevalência de cardite reumática subclínica e o perfil imunogenético para doença reumática.

**Endereço:** Av. Albert Einstein 627 - 2ss  
**Bairro:** Morumbi **CEP:** 05.652-000  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2151-3729 **Fax:** (11)2151-0273 **E-mail:** cep@einstein.br



Continuação do Protocolo: 1.966.008

**Objetivo da Pesquisa:**

Identificar a prevalência de cardiite reumática subclínica em crianças e adolescentes de comunidade da cidade de São Paulo (subprefeitura do M Boi Mirim), através de método ecocardiográfico.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

Os riscos são mínimos, a coleta de sangue pode eventualmente causar dor e irritação no local da punção. O ecocardiograma não oferece riscos às crianças participantes.

**Benefícios:**

Deteção de cardiite reumática precoce e cardiopatias congênitas

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Estudo de prevalência populacional em amostra probabilística em dois estágios, por unidades censitárias, sendo a unidade amostral primária o domicílio, e secundária, a presença de crianças ou adolescentes, entre 5 e 15 anos. Os domicílios serão selecionados de forma aleatória e estratificada por regiões a partir do cadastro domiciliar do programa da família (ESF). Assumindo-se a prevalência estimada de 3% de cardiite reumática subclínica, será conduzido estudo de coorte composto por 2100 escolares selecionados na região da Subprefeitura do MBoi Mirim, zona Sul na cidade de São Paulo, Brasil

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Ambos os termos estão redigidos em linguagem clara e acessível, utilizando-se das estratégias mais apropriadas à cultura, faixa etária, condição socioeconômica e autonomia dos convidados a participar da pesquisa.

Demais termos de autorização e acompanhamento foram apresentados de acordo com a proposta do estudo.

**Recomendações:**

É atribuição do CEP "acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa". Por isso o/a pesquisador(a) responsável deverá encaminhar para o CEP

Endereço: Av. Albert Einstein 627 - 2as  
Bairro: Morumbi CEP: 05.652-000  
UF: SP Município: SAO PAULO  
Telefone: (11)2151-3729 Fax: (11)2151-0273 E-mail: cep@einstein.br



Continuação do Parecer: 1.966.008

Einstein os Relatórios Parciais a cada seis meses e o Relatório Final de seu projeto, até 30 dias após o seu término.

Segundo a Resolução CNS 466/2012 o pesquisador responsável deve prever procedimentos que assegurem a confidencialidade e a privacidade, a proteção da imagem e a não estigmatização dos participantes da pesquisa, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou de aspectos econômico-financeiros.

Em estudos prospectivos e intervencionistas e/ou com participação de população vulnerável, solicita-se que o TCLE aprovado apresente o carimbo do CEP.

#### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Análise das pendências anteriores:

1-PENDENCIA 1: Os autores elaboraram um termo de assentimento livre e esclarecido para adolescentes (entre 12 e 18 anos de idade) e adequaram o TCLE. Porém, o projeto propõe incluir crianças de 5 a 15 anos. Solicitamos adequação. RESPOSTA: Documento foi corrigido e nova versão anexada. PENDENCIA ATENDIDA

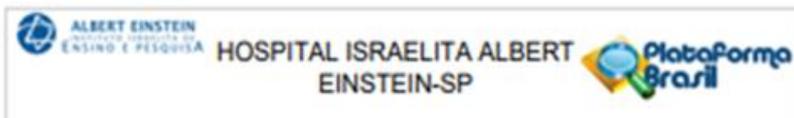
2-PENDENCIA 2: No item 1 das respostas ao parecer o pesquisador informa que serão recrutados pelas duas vias mas não garante as despesas de transporte e alimentação para o caso da criança e familiar precisar se deslocar até a UBS para exclusivamente da pesquisa. É obrigação do pesquisador arcar com despesas de transporte e locomoção nos casos em que o participante precise se deslocar ao serviço exclusivamente para participar do estudo. Favor adequar. RESPOSTA: "Entendemos a necessidade apontada na pendência e dessa forma decidimos recrutar somente os pacientes que irão para a consulta de rotina na UBS, não necessitando assim de verba específica para transporte e alimentação. O exame proposto no estudo não demora mais que 5 minutos." PENDENCIA ATENDIDA

Após adequação necessária, os seguintes documentos foram Aprovados:

1-Protocolo de Pesquisa - Versão 3 - datada de 13 de Fevereiro de 2017;

2-Termo de Assentimento - Versão 1.1 de 14 de Março de 2017;

Endereço:	Av. Albert Einstein 627 - 2as	CEP:	05.653-000
Bairro:	Morumbi		
UF:	SP	Município:	SÃO PAULO
Telefone:	(11)2151-3729	Fax:	(11)2151-0273
		E-mail:	cep@einstein.br



Continuação do Parecer: 1.988.008

3-Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - versão 3 – datado de 02 de Fevereiro de 2017.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

DOCUMENTAÇÃO APROVADA PELO CEP DO HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN EM REGIME AD-REFERENDUM.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_725445.pdf	15/03/2017 11:07:49		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Respostas_Pendencias.pdf	15/03/2017 11:07:30	RONEY ORISMAR SAMPAIO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Assência	Termo_Assentimento_Cardite_Versao1_1_Março2017.pdf	15/03/2017 11:07:15	RONEY ORISMAR SAMPAIO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	CARDITESUBCLINICAPROJETO_versao3.docx	15/02/2017 15:24:04	Claudia Concer Viero Nora	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Assência	Termo_Assentimento_Cardite_versao2.docx	02/02/2017 14:57:05	LETICIA FONSECA DA COSTA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Assência	TCLFinal_versao3.doc	02/02/2017 14:56:01	LETICIA FONSECA DA COSTA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	CARDITESUBCLINICAPROJETO_versao2.docx	02/02/2017 14:55:33	LETICIA FONSECA DA COSTA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Assência	Termo_Assentimento_Cardite.docx	01/02/2017 23:17:57	RONEY ORISMAR SAMPAIO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Assência	TCLFinal.doc	01/02/2017 23:17:25	RONEY ORISMAR SAMPAIO	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	respostaparecer.pdf	01/02/2017 21:11:18	RONEY ORISMAR SAMPAIO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	CARDITESUBCLINICAPROJETO.docx	01/02/2017 21:08:38	RONEY ORISMAR SAMPAIO	Aceito

Endereço: Av. Albert Einstein 627 - 2aa  
 Bairro: Morumbi CEP: 05.652-000  
 UF: SP Município: SAO PAULO  
 Telefone: (11)2151-3729 Fax: (11)2151-0273 E-mail: cep@einstein.br



Continuação do Parecer: 1.866.008

Outros	autorizacaosms.jpg	27/09/2016 08:54:49	RONEY ORISMAR SAMPAIO	Aceto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Assessoria	Termo_Assentimento_Cardio_FINAL.pdf	23/08/2016 15:55:29	RONEY ORISMAR SAMPAIO	Aceto
Outros	Autorizacao_de_acompanhamento.pdf	23/08/2016 15:43:45	RONEY ORISMAR SAMPAIO	Aceto
Outros	Autorizacao_de_acompanhamento_incof.pdf	23/08/2016 15:43:18	RONEY ORISMAR SAMPAIO	Aceto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_concordanciaCEJAM.pdf	23/08/2016 15:42:23	RONEY ORISMAR SAMPAIO	Aceto
Outros	Carta_Resposta.pdf	23/08/2016 15:41:24	RONEY ORISMAR SAMPAIO	Aceto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Assessoria	TCLE_Versao_Final.pdf	23/08/2016 15:40:38	RONEY ORISMAR SAMPAIO	Aceto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	CARDITESUBCLINICAPROJETO_final.pdf	23/08/2016 15:40:01	RONEY ORISMAR SAMPAIO	Aceto
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	TCLE_Biobanco_Carimbado.pdf	11/07/2016 16:03:21	RONEY ORISMAR SAMPAIO	Aceto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Assessoria	TCLEcorrecoesCEP.doc	28/06/2016 20:41:00	RONEY ORISMAR SAMPAIO	Aceto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	CARDITESUBCLINICAPROJETOclaudia.docx	28/06/2016 20:38:02	RONEY ORISMAR SAMPAIO	Aceto
Outros	anunciagestores.pdf	31/05/2016 16:02:56	Fabio Pires de Souza Santos	Aceto
Declaração de Pesquisadores	responsabilidadeinvestigador.pdf	31/05/2016 16:02:45	Fabio Pires de Souza Santos	Aceto
Folha de Rosto	Arquivo.pdf	24/05/2016 15:51:49	RONEY ORISMAR SAMPAIO	Aceto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Albert Einstein 627 - 2aa  
 Bairro: Morumbi CEP: 05.652-000  
 UF: SP Município: SAO PAULO  
 Telefone: (11)2151-3729 Fax: (11)2151-0273 E-mail: cep@einstein.br



Contribuição do Paciente: 1.986.008

SÃO PAULO, 15 de Março de 2017

---

**Assinado por:**  
**Fabio Pires de Souza Santos**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Av. Albert Einstein 627 - 2aa  
**Bairro:** Morumbi **CEP:** 05.652-000  
**UF:** SP **Município:** SÃO PAULO  
**Telefone:** (11)2151-3729 **Fax:** (11)2151-0073 **E-mail:** osp@einstein.br

## Anexo B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL****1. NOME DA CRIANÇA:**

.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : .M  F 

DATA NASCIMENTO: ...../...../.....

ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....

BAIRRO: ..... CIDADE .....

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....).....

**2. RESPONSÁVEL LEGAL** .....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.).....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M  F 

DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....

ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....

BAIRRO: ..... CIDADE: .....

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....).....

**DADOS SOBRE A PESQUISA**

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Detecção precoce de cardite reumática em comunidade da cidade de São Paulo. Avaliação clínica, ecocardiográfica e imunogenética.

PESQUISADOR : Roney Orismar Sampaio.

CARGO/FUNÇÃO: Médico Assistente INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 71.832.

UNIDADE DO EINSTEIN: Ecocardiografia

UNIDADE DO HCFMUSP: Incor - Instituto do Coração - Unidade Clínica de Cardiopatias Valvares.

**3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:**

RISCO MÍNIMO  RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO  RISCO MAIOR

**4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 18 meses**

Essas informações estão sendo fornecidas para a participação voluntária do(a) seu(sua) filho(a) neste estudo, que tem como objetivo o diagnóstico precoce de cardite reumática através do exame de ecocardiografia. Este exame consiste em avaliar através de um equipamento de ultrassom, todas as partes do coração, sem ser invasivo, ou seja, seu(sua) filho(a) não sofrerá nenhum desconforto.

Os seus dados serão necessários pois caso os exames laboratoriais estejam alterados entraremos em contato.

A cardite reumática subclínica é uma doença que causa disfunção das válvulas do coração, é de difícil diagnóstico e com estes novos critérios ecocardiográficos poderemos evitar sequelas (disfunção da válvula)

O estudo incluirá crianças entre 5-15 anos que não possuem diagnóstico prévio de doença nas válvulas do coração e que estão expostas a um ambiente possível de adquirir amigdalite estreptocócica, que é uma inflamação na garganta fazendo com que essa bactéria da garganta vá até as válvulas do coração.

Além do ecocardiograma vamos ouvir os batimentos do coração do seu filho e coletaremos 20mL (1 ½ colher de sopa) de sangue para detectar se a criança possui alguma alteração genética que pode facilitar o aparecimento desta doença. Apenas algumas crianças terão seu sangue coletados, pode ser que não seja necessário coletar exame .

Os pacientes que tiverem sangue coletados terão as amostras de sangue guardadas em um banco de sangue (biobanco) para que possa ser analisado o sangue novamente caso seja necessário. Estes pacientes terão que ter um responsável que assine um termo concordando com o armazenamento do sangue.

### **Riscos dos Estudos**

Coleta de Sangue: durante a realização dos exames a criança pode apresentar algum tipo de desconforto, dor e até mesmo chorar ao inserirmos a agulha no braço. Após a coleta, poderá ficar com o braço vermelho e com hematoma, que irá desaparecer em poucos dias.

Ecocardiograma: durante a obtenção de imagem pelo aparelho que iremos usar para realizar o ecocardiograma, a criança sentirá apenas uma sensação de opressão. Inicialmente este exame será realizado apenas para avaliarmos quais crianças já possuem cardite reumática subclínica.

### **Benefícios do Estudo**

O paciente que tiver cardite reumática (doença da válvula do coração causado pela bactéria da amigdalite) será encaminhado para tratamento e acompanhamento no Hospital das Clínicas e os pacientes com cardiopatia congênita (doença que causam má formação no coração antes do nascimento) serão acompanhados no INCOR.

### **Acompanhamento**

As crianças que apresentarem alterações serão acompanhadas na Liga de febre reumática do Hospital das Clínicas.

### **Em Caso de Dúvidas**

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas (obs: o contato com o pesquisador é para dúvidas quanto ao projeto). O principal investigador é o Dr. **Roney Orismar Sampaio** que pode ser encontrado no endereço: **Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – Cerqueira César - São Paulo/ SP – CEP 05403-900**, Telefone **(11) 2661-5056/ (11)941657979**. Em caso de emergência o Sr (a) deverá entrar em contato com o número (11) 2661-5405, ou se dirigir ao serviço de Pronto-Socorro do Hospital mais próximo ou ao Instituto do Coração. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa clínica entre em contato com o Comitê de

Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein – Fone: 2151-3729 – [cep@einstein.br](mailto:cep@einstein.br) ou com o Comitê de Ética da Secretaria Municipal de Saúde (o contato com o CEP/SMS é para dúvidas e denúncias quanto à questões éticas) Fone: 3397-2464 - [smscep@gmail.com](mailto:smscep@gmail.com).

### **Confidenciabilidade e Direito**

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente. É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento assim como de deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. Além disso, você possui o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

### **Despesas e Compensações**

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

É afirmado o compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim. Concordo voluntariamente na participação do(a) meu (minha) filho(a) neste estudo.

Nome do Responsável Legal: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Responsável Legal

Nome da Testemunha: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura da Testemunha

\*Obrigatório para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

*(Somente para o responsável do projeto)*

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Nome do Responsável pelo Estudo: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Responsável pelo Estudo

## Anexo C - Ficha de Análise Ecocardiográfica

PACIENTE: \_\_\_\_\_

**ECOCARDIOGRAMA TRANSTORACICO PARA DETECCÃO PRECOCE DE CARDITE REUMÁTICA****• VALVA MITRAL:**

- CARACTERISTICAS MORFOLÓGICAS DE DOENÇA CARDIACA REUMÁTICA MITRAL (PELO MENOS 2 CARACTERÍSTICAS):
- ESPESAMENTO DO FOLHETO ANTERIOR DA VALVA MITRAL  $\geq 3\text{mm}$
- ESPESAMENTO DE CORDAS
- MOVIMENTO LIMITADO DO FOLHETO
- MOVIMENTO EXCESSIVO DO FOLHETO MITRAL DURANTE A SISTOLE

+

- INSUFICIÊNCIA MITRAL PATOLÓGICA (TODOS OS 4 CRITÉRIOS DEVEM ESTAR PRESENTES):
- ENCONTRADA EM 2 PROJEÇÕES
- PELO MENOS EM UMA PROJEÇÃO, VELOCIDADE DO JATO  $\geq 2\text{ CM}$
- VELOCIDADE (ENVELOPE) DO REFLUXO MITRAL AO DOPPLER  $\geq 3\text{mm/S}$
- JATO PANSISTÓLICO EM PELO MENOS UM ENVELOPE DO REFLUXO MITRAL

OU

- ESTENOSE MITRAL COM GRADIENTE MÉDIO  $\geq 4\text{mmHg}$

**• VALVA AÓRTICA:**

- CARACTERISTICAS MORFOLÓGICAS DE DOENÇA CARDIACA REUMÁTICA AÓRTICA (PELO MENOS 2 CARACTERÍSTICAS):
- ESPESAMENTO IRREGULAR OU FOCAL
- DEFEITO DE COAPTAÇÃO
- RESTRIÇÃO DO MOVIMENTO DO FOLHETO
- PROLAPSO

+

- INSUFICIÊNCIA AÓRTICA PATOLÓGICA (TODOS OS 4 CRITÉRIOS DEVEM ESTAR PRESENTES)
- ENCONTRADA EM 2 PROJEÇÕES
- PELO MENOS EM UMA PROJEÇÃO, VELOCIDADE DO JATO  $\geq 1\text{ CM}$
- VELOCIDADE  $\geq 3\text{mm/S}$  NA DIÁSTOLE INICIAL
- JATO PANDIASTÓLICO EM PELO MENOS UM ENVELOPE

**° DADOS ADICIONAIS AO CRITÉRIO DO ECOCARDIOGRAEISTA:**

**Anexo D - Fluxograma de Coleta de Dados****PROJETO SUBCLINICA CARDITE****1- ETAPA: TCLE**

APLICAR TCLE: EXPLICAR A IMPORTÂNCIA DO PROJETO E SENSIBILIZAR A POPULAÇÃO QUANTO A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE.

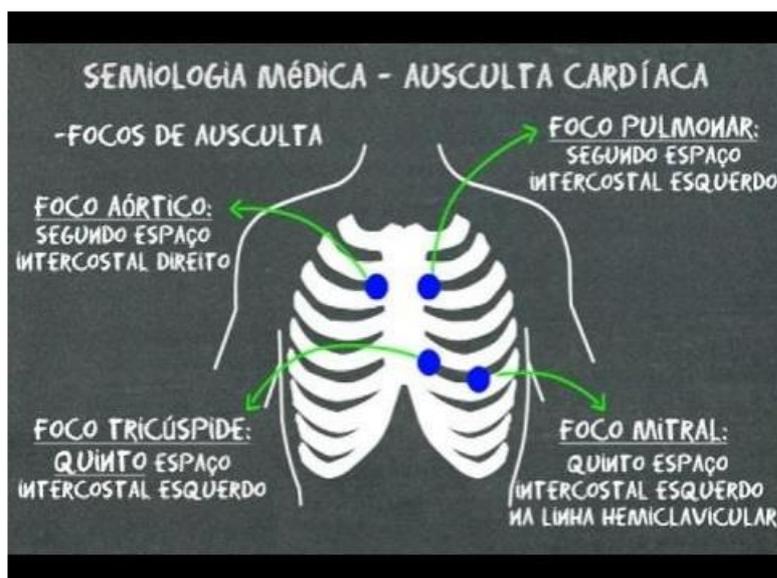
**2- ETAPA: QUESTIONÁRIO SÓCIO-ECONÔMICO:  
CADASTRAR PACIENTE NA PLANILHA E APLICAR  
QUESTIONÁRIO, AFERIR PESO E ALTURA****3- ETAPA: ECODOPPLERCARDIOGRAMA  
(ECOCARDIOGRAFISTA)**

ENCAMINHAR AO ECOCARDIOGRAMA E CLASSIFICAR:  
NORMAL, LIMITROFE E POSITIVOS. GRAVAR TODOS OS EXAMES  
E PASSAR PARA O HD EXTERNO. FAZER BACKUP DIARIAMENTE

**4- ETAPA -- CASOS NORMAIS: ALTA****5- ETAPA: CASOS POSITIVOS E DCRSC LIMITROFE:**

## 5.2- COLETA DE SANGUE

### 5.3.- GRAVAR AUSCULTA DIGITAL:



GRAVAR 20 SEGUNDOS DE CADA FOCO: AÓRTICO, PULMONAR, TRICÚSPIDE E MITRAL.

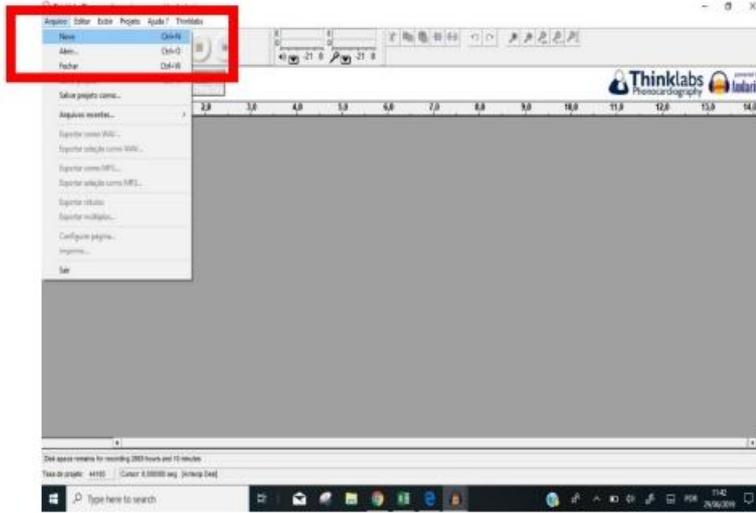
FOCOS:

--AÓRTICO E PULMONAR: paciente reclinado para frente.

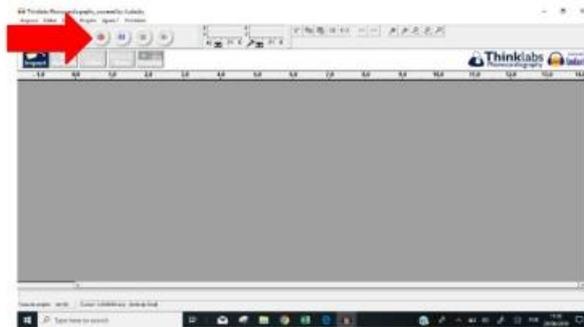
--TRICÚSPIDE e MITRAL: paciente em decúbito lateral esquerdo.

ABRIR O PROGRAMA THINKLABS PHONOCARDIOGRAPHY

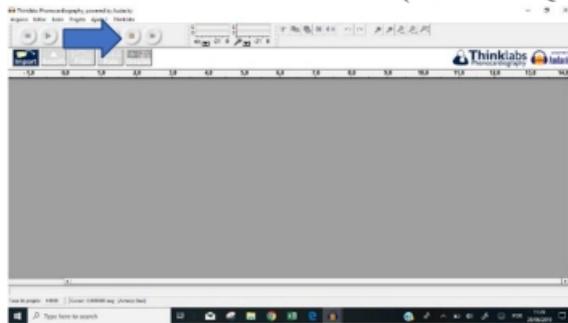
1-NOVO ARQUIVO:



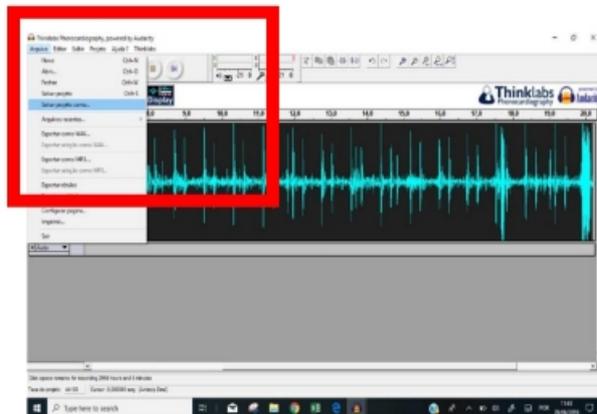
2-APERTAR GRAVAR (Botão redondo -vermelho)



- 3- GRAVAR A AUSCULTA DE UM SÓ FOCO DURANTE 20 SEGUNDOS E APERTAR BOTÃO STOP (BOTÃO QUADRADO – AMARELO)



- 4- Salvar arquivo com nome do paciente e foco na pasta ausculta



- 5- Repetir o processo para os focos aórtico, pulmonar, tricúspide e mitral

Exemplo:

**Maria da silva foco aórtico:**

**Maria da silva foco pulmonar:**

**Maria da silva foco tricúspide:**

**Maria da Silva foco mitral:**

APÓS GRAVAR AS AUSCULTAS FAZER BACKUP NO HD EXTERNO DIARIAMENTE.

**\*\*\*\*\* TODOS OS PACIENTES POSITIVOS DEVEM SER COMUNICADOS AO DR GUILHERME SPINA E ENCAMINHADOS À LIGA DE COMBATE A FEBRE REUMÁTICA – PAMB - 5 ANDAR BLOCO 4ª – COMBINAR DATA COM SPINA**