

Capítulo 17

IMPACTO MULTISSISTÊMICO DA FEBRE REUMÁTICA: DA FISIOPATOLOGIA AO TRATAMENTO

MARCOS IDALINO COSTA GUASSELLI¹
GIANNE RODRIGUES TESCH¹
LUIZE DE MORAES FRITZEN¹
JOÃO PAULO BEILNER HOLZ¹
RODRIGO DA ROCHA HESS¹
EDUARDA DOS SANTOS TEIXEIRA¹
MARIA EDUARDA CÉZAR KOLLET¹
JÚLIA CYPRIANO TOMASIAK¹
ISADORA DE ARAÚJO PEREIRA¹
EDUARDA MORARI JESKE¹
ANA PAULA MARÇAL COPETTI LEITE¹
PEDRO LUCAS BEILNER HOLZ¹
RAFAELA ZELL¹
MARIANA AVANCINI TROIS MÜLLER¹

1. Discente do Curso de Medicina da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA).

Palavras-chave
Autoimunidade; Febre Reumática; Reumatologia.

10.59290/978-65-6029-161-4.17

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A febre reumática (FR) é uma resposta imunológica anormal a infecções por estreptococo do grupo A (GAS), geralmente manifestada como faringoamigdalite. Embora seja mais comum em crianças, a FR pode ocorrer em qualquer idade e, quando não tratada adequadamente, pode levar a complicações significativas, como a doença cardíaca reumática (DCR). O tratamento da FR envolve a erradicação do GAS, manejo dos sintomas e profilaxia secundária para prevenir recorrências, sendo essencial a garantia de diagnóstico e tratamento precoces para evitar complicações (KARTHIKEYAN & GUILHERME, 2018).

Historicamente, a febre reumática foi uma das principais causas de mortalidade e morbidade infantil nos séculos XIX e XX, antes da introdução dos antibióticos. Apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento, a FR continua a ser um problema significativo em regiões com acesso limitado aos cuidados de saúde, especialmente em países em desenvolvimento (KARTHIKEYAN & GUILHERME, 2018). Globalmente, a incidência da febre reumática diminuiu consideravelmente em países desenvolvidos, mas permanece alta em áreas com condições socioeconômicas desfavoráveis. Nessas regiões, a superlotação e a falta de acesso a tratamentos eficazes continuam a facilitar a disseminação do GAS.

Embora a profilaxia primária com antibióticos tenha reduzido significativamente a incidência de novos casos de FR, a erradicação completa da doença ainda enfrenta desafios, dentre eles a adesão a regimes de tratamento prolongados e o diagnóstico precoce, especialmente em populações vulneráveis.

Este trabalho tem como objetivo revisar, de forma abrangente, a febre reumática, abordando epidemiologia e fisiopatologia, manifestações

clínicas, diagnóstico, complicações e estratégias de prevenção e tratamento. A análise visa destacar os avanços recentes no manejo da doença e identificar lacunas no conhecimento atual que possam guiar futuras pesquisas e intervenções clínicas.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de junho a agosto de 2024, a partir de buscas na base de dados PubMed e suportada por bases teóricas do Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia (2ª edição). Para a busca, foram utilizadas as palavras-chave “rheumatic fever” e “immunity”. Foram obtidos 570 resultados, então submetidos aos critérios de inclusão e exclusão.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês, publicados nos últimos 20 anos (entre 2004 e 2024). Os critérios de exclusão foram: artigos sem relação com o assunto a ser analisado e que não abordavam a temática estudada.

A partir da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foi realizada a seleção dos artigos de acordo com as preferências e objetivos do estudo. Restaram 15 artigos, que foram analisados para a coleta e interpretação dos dados. Os dados extraídos dos artigos selecionados foram organizados em categorias temáticas, permitindo uma compreensão mais aprofundada dos aspectos relacionados à epidemiologia, fisiopatologia, sintomas, complicações, diagnóstico, prevenção e tratamento da febre reumática.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia

Ao redor do mundo, estima-se que mais de 30 milhões de pessoas sejam afetadas por doenças decorrentes da infecção pelo estreptococo

do grupo A, sendo uma delas a febre reumática aguda. A maior incidência da FRA em regiões menos favorecidas economicamente é explicada por uma junção de fatores ambientais e sociais (NOONAN *et al.*, 2013).

Nos Estados Unidos, a incidência anual de FRA é de 1 por 10 mil, em comparação com uma incidência anual na Índia de 5 por 10 mil. Além disso, a população indígena australiana tem uma das maiores taxas de incidência relatadas, variando de 150 a 380 casos por 100 mil crianças de 5 a 14 anos (PARNABY *et al.*, 2010).

Ambientes com superlotação (dormitórios, quartéis, creches) favorecem a transmissão de GAS, que ocorre por meio de saliva, através de mãos com estreptococos e que não são higienizadas, ou através de contato físico direto com lesões na pele. Regiões com limitado acesso a saneamento básico e serviços de saúde também apresentam alta incidência de FRA (JAINE *et al.*, 2011).

A importância do acesso adequado aos cuidados de saúde primários, que oferecem a oportunidade de tratar eficazmente faringites e infecções de pele causadas por estreptococo do grupo A para reduzir casos de FRA, é reforçada por achados de estudos. A ampla disponibilidade de clínicas de cuidados abrangentes e acessíveis em Cuba, por exemplo, coincidiu com reduções significativas nas taxas de FRA no país (NORDET *et al.*, 2008).

Fisiopatologia

A fisiopatologia da FRA é caracterizada por uma resposta imunológica anômala em indivíduos geneticamente predispostos à infecção por estreptococos do grupo A, desencadeada pelo mimetismo molecular entre antígenos do GAS e autoantígenos. Essa resposta imunológica geralmente se manifesta de 2 a 4 semanas após a

infecção inicial pelo GAS (KARTHIKEYAN & GUILHERME, 2018).

O mimetismo molecular consiste na falsa percepção de antígenos próprios, que são confundidos com os antígenos do GAS e atacados pelo sistema imune do hospedeiro. A parede celular do GAS contém proteínas de superfície M, T e R, bem como ácido lipoteóico, que estão envolvidos na adesão bacteriana às células epiteliais. A proteína M é a estrutura antigênica mais importante da bactéria e compartilha homologia estrutural com proteínas humanas, como miosina cardíaca, tropomiosina, queratina, laminina, vimentina e proteínas valvares, o que explica as manifestações da FRA em locais como articulações e valvas cardíacas. Dados acumulados indicam que as características biológicas do GAS, com afinidade pela garganta, estão relacionadas ao número de tipos de proteína M e ao compartilhamento de epítomos com tecidos cardíacos humanos (OHASHI *et al.*, 2024).

Sintomas

Os sintomas da FRA têm início, normalmente, de duas a três semanas após a infecção por estreptococos do grupo A. Entre os sintomas, os mais prevalentes são a poliartrite migratória, presente em 60-80% dos pacientes, a cardite, em 50-80%, a coreia de Sydenham, de 10-30%, os nódulos subcutâneos, em até 10%, e o eritema marginado, em menos de 6% (GEWITZ *et al.*, 2015). A artrite associada à febre reumática é um dos primeiros sintomas e está presente em grande parte dos pacientes. A descrição clássica refere o padrão de poliartrite migratória e assimétrica envolvendo grandes articulações, como joelhos, tornozelos, cotovelos e punhos. No entanto, a poliartrite tem sido menos comum, sendo monoartrite e artralguas os sintomas mais comuns. Esse sintoma apresenta

boa resposta aos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) (ARVIND & RAMAKRISHNAN, 2020).

A cardite associada à febre reumática pode envolver o pericárdio, epicárdio, miocárdio e endocárdio. A principal manifestação da inflamação no coração é o envolvimento do endocárdio com apresentação de valvite, especialmente nas válvulas aórtica e mitral. Usualmente, inicia-se 3 semanas após a infecção por GAS. Os pacientes podem ter febre alta, dor no peito e taquicardia e o diagnóstico é feito por meio da ausculta de sopros cardíacos. Regurgitação mitral é a forma mais típica de valvite na febre reumática. Pericardite ocorre em até 10% dos pacientes, podendo apresentar dor no peito e atrito pericárdico. O dano às válvulas cardíacas pode ser progressivo e crônico, resultando em insuficiência cardíaca (GEWITZ *et al.*, 2015).

A coreia de Sydenham é uma desordem neurológica que consiste em movimentos involuntários, rápidos e abruptos, fraqueza muscular e que afeta mais comumente as mulheres. É uma manifestação tardia da febre reumática, podendo ocorrer até 6 meses após a infecção por GAS. Consiste em movimentos involuntários que podem ser assimétricos (hemicoreia), caretas faciais, inquietação e labilidade emocional. Os pacientes podem apresentar perda da habilidade de escrever, incapacidade de se alimentar e marcha instável que pode causar quedas. Os movimentos coreicos reduzem com o sono (WEBB *et al.*, 2015).

O eritema marginado manifesta-se como um exantema indolor com bordas irregulares e centro claro, presente do tronco às extremidades proximais, mas não na face. Pode ser de difícil detecção em indivíduos com pele mais pigmentada (GEWITZ *et al.*, 2015).

Os nódulos subcutâneos são lesões firmes e indolores que vão de alguns milímetros até 2 cm

de diâmetro. São vistos em menos de 10% dos pacientes com febre reumática e ocorrem sobre as superfícies extensoras dos cotovelos, punhos, joelhos e tornozelos e, ocasionalmente, tendão de Aquiles e coluna vertebral. Costumam aparecer depois das primeiras semanas da doença. Essa manifestação é frequentemente encontrada em associação com a cardite (WEBB *et al.*, 2015).

Outras manifestações da febre reumática incluem febre ($\geq 38,5$ °C) e outras manifestações sistêmicas, como anorexia e mal-estar, mas não são específicas.

Complicações

A complicação mais grave descrita em estudos da febre reumática aguda é a cardite reumática. Esta condição crônica é caracterizada por lesões valvares que, inicialmente, provocam insuficiência valvar, a qual evolui para estenose valvar, podendo, conseqüentemente, gerar quadros de insuficiência cardíaca congestiva e até casos de arritmia. A doença cardíaca reumática (DCR) é um grande fardo nos países em desenvolvimento, onde causa a maior parte da morbidade e mortalidade cardiovascular em jovens, resultando em cerca de 250 mil mortes por ano em todo o mundo (MARIJON *et al.*, 2012).

A coreia de Sydenham é uma complicação neurológica que leva a movimentos involuntários, irregulares e descoordenados que acometem principalmente face, mãos e pés, sendo tipicamente um lado do corpo afetado e melhora durante o sono. A FRA pode levar a outras complicações inespecíficas, sendo essencial o acompanhamento médico e o tratamento para melhora de prognóstico a longo prazo, já que afetam diretamente a qualidade de vida dos pacientes.

Diagnóstico

O diagnóstico da FRA é essencialmente clínico, baseado em uma infecção por estreptococo do grupo A, seguido pela sintomatologia clínica estabelecida nos Critérios de Jones Atualizados, que costumam aparecer de 2 a 4 semanas após a infecção. Nesse contexto de classificação, populações consideradas de baixo risco apresentam uma taxa de incidência de FRA de ≤ 2 por 100 mil crianças em idade escolar, enquanto populações de risco intermediário e elevado têm uma incidência de FRA superior a 2 a cada 100 mil. Para diagnosticar um episódio inicial de FRA em qualquer grupo de risco, é necessário observar a presença de dois critérios maiores ou um critério maior junto com dois menores, seguindo o **Quadro 17.1** (SZCZYGIELSKA *et al.*, 2018).

Quadro 17.1 Critérios diagnósticos da febre reumática (Critérios de Jones - 2015)

Major criteria	
Low risk population	High risk population
Carditis (clinical or subclinical)	Carditis (clinical or subclinical)
Arthritis – only polyarthritis	Arthritis – monoarthritis or polyarthritis
Chorea	Polyarthralgia
Erythema marginatum	Chorea
Subcutaneous nodules	Erythema marginatum
	Subcutaneous nodules
Minor criteria	
Low risk population	High risk population
Polyarthralgia	Monoarthralgia
Hyperpyrexia ($\geq 38.5^{\circ}\text{C}$)	Hyperpyrexia ($\geq 38.0^{\circ}\text{C}$)
ESR ≥ 60 mm/h and/or CRP ≥ 3.0 mg/dl	ESR ≥ 30 mm/h and/or CRP ≥ 3.0 mg/dl
Prolonged PR interval (after taking into account the differences related to age; if there is no carditis as a major criterion)	Prolonged PR interval (after taking into account the differences related to age; if there is no carditis as a major criterion)

ESR – erythrocyte sedimentation rate; CRP – C-reactive protein

Fonte: GEWITZ, M.H. *et al.*, 2015.

O diagnóstico de um episódio recidivante de FRA exige dois critérios maiores, ou, um maior e dois menores, ou, ainda, três critérios menores. Além disso, é possível realizar um diagnóstico

presumível de FRA sem recorrer aos Critérios de Jones em pacientes que manifestam coreia de Sydenham (CS) ou cardite subclínica meses após a infecção por GAS. Nesses casos, uma investigação adicional com um ecocardiograma é necessária. Ademais, pacientes que apresentam um critério maior e um critério menor com indícios de uma infecção anterior por GAS também podem ser considerados como possíveis casos de FRA (SZCZYGIELSKA *et al.*, 2018).

Prevenção e profilaxia

A prevenção da febre reumática está intimamente ligada à identificação precoce e ao controle das infecções estreptocócicas do grupo A, que são a principal causa desencadeante da doença. Uma abordagem eficaz inclui medidas de saúde pública voltadas para a educação da população sobre a importância de procurar atendimento médico ao primeiro sinal de dor de garganta em crianças e adolescentes, o grupo mais vulnerável. Além disso, é crucial implementar campanhas de conscientização sobre a importância da higiene pessoal, como lavar as mãos regularmente, e evitar a propagação de infecções respiratórias em ambientes escolares e comunitários. A vigilância epidemiológica também desempenha um papel fundamental, permitindo a detecção e controle de surtos de faringite estreptocócica que podem preceder a febre reumática. A promoção de ambientes saudáveis e a melhoria das condições de vida, especialmente em áreas endêmicas ou de baixo acesso a cuidados médicos, são estratégias essenciais para reduzir a incidência da febre reumática (CARAPETIS & MCDONALD, 2015).

A profilaxia da febre reumática pode ser dividida em duas etapas principais: profilaxia primária e profilaxia secundária.

- Profilaxia primária: o objetivo da profilaxia primária é erradicar a infecção pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A (EGA), o

agente responsável pelo desenvolvimento da febre reumática. Para isso, existem algumas opções de tratamento antibiótico. A penicilina G benzatina é frequentemente utilizada e administrada em dose única, variando de 600.000 UI intramuscular (IM) para pacientes com peso inferior a 20 kg e 1.200.000 UI IM para aqueles com peso superior a 20 kg. Outra opção é a amoxicilina, que deve ser administrada por 10 dias na dose de 30-50 mg/kg/dia, por via oral (VO) a cada 8 ou 6 horas em crianças, e 500 mg VO a cada 8 horas em adultos. Além disso, a penicilina V pode ser utilizada em uma dosagem de 25-50.000 U/kg/dia, por via oral (VO) a cada 8 ou 12 horas, durante 10 dias. Para adultos, a dosagem recomendada é de 500.000 U VO a cada 8 horas por 10 dias. Em casos de alergia à penicilina, alternativas incluem cefalexina ou cefadroxila, que podem ser administradas na dose de 50-100 mg/kg/dia VO a cada 6 horas, ou 30 mg/kg/dia VO a cada 12 horas, respectivamente. Outra alternativa é a clindamicina, que deve ser administrada em uma dosagem de 15-25 mg/kg/dia, por via oral a cada 8 horas, durante 10 dias, com uma dose máxima de 1.800 mg/dia. A azitromicina também pode ser considerada, especialmente em casos de alergia, com uma dose de 20 mg/kg/dia, VO, uma vez ao dia, por 5 dias (dose máxima de 500 mg/dia) (SHINJO & MOREIRA, 2020).

- Profilaxia secundária: enquanto a profilaxia primária busca erradicar a infecção pelo estreptococo do grupo A, a profilaxia secundária tem como objetivo prevenir a recorrência da febre reumática em indivíduos que já tiveram a doença, especialmente aqueles com cardite prévia. As opções incluem a administração de penicilina G benzatina a cada 21 dias, na dose de 600.000 UI IM para pacientes com peso inferior a 20 kg e 1.200.000 UI IM para aqueles com peso superior a 20 kg. Outra opção é a penicilina V, na dosagem de 250 mg por VO a cada

12 horas. Para pacientes que têm alergia à penicilina, a sulfadiazina pode ser utilizada na dose de 500 mg VO uma vez ao dia para pacientes com peso inferior a 30 kg, e 1 g VO uma vez ao dia para aqueles com peso superior a 30 kg. Caso o paciente seja alérgico tanto à penicilina quanto à sulfa, a eritromicina pode ser usada, administrada em uma dose de 250 mg por VO a cada 12 horas. A duração da profilaxia secundária depende de fatores clínicos. Para pacientes sem cardite, a profilaxia deve ser mantida até os 21 anos de idade ou por 5 anos após o último surto. Em pacientes com cardite prévia, a profilaxia deve ser mantida até os 25 anos de idade ou por 10 anos após o último surto. Já em pacientes com lesão valvar residual moderada a grave, a profilaxia deve ser continuada até os 40 anos de idade ou por toda a vida. Pacientes que passaram por cirurgia valvar devem manter a profilaxia por toda a vida (SHINJO & MOREIRA, 2020).

Apesar de décadas de esforços, ainda não há uma vacina licenciada contra o GAS. Se desenvolvida, essa vacina poderia ser uma solução econômica para reduzir a incidência dessas doenças. No entanto, diversos desafios têm dificultado seu desenvolvimento, incluindo obstáculos técnicos e regulatórios, preocupações com a segurança e falta de investimento. Para superar essas barreiras, é necessário priorizar áreas-chave de pesquisa, como a compreensão da imunobiologia do GAS e dos riscos de autoimunidade, o desenvolvimento de modelos animais mais eficazes que imitem a doença humana, a expansão do pipeline de vacinas contra o GAS e o suporte a ensaios clínicos de vacinas (FULURIJA *et al.*, 2023; FAN *et al.*, 2024).

Tratamento

Quanto ao tratamento da FRA, seu principal objetivo é suprimir o processo inflamatório, fa-

zendo com que haja uma diminuição das repercussões clínicas no coração, articulações e sistema nervoso central, promover alívio dos sintomas, realizar profilaxia contra infecção futura por GAS e promover conhecimento sobre a patologia para o paciente e seus familiares (KARTHIKEYAN & GUILHERME, 2018).

A terapia é realizada com antibióticos, anti-inflamatórios, tratamento da insuficiência cardíaca e início de cuidados contínuos (prevenção secundária e fornecimento de educação). Em pacientes com suspeita de FR em primeiro surto ou recorrência, a avaliação da necessidade de hospitalização varia de acordo com a gravidade dos sintomas apresentados. É indicada a internação hospitalar para FR associada à cardite moderada e grave, artrite incapacitante e coreia grave. Ademais, com o paciente dentro do meio clínico, é possível diminuir o tempo entre a suspeita e o diagnóstico, além de iniciar o tratamento com brevidade e promover educação sobre a doença para o portador e seus cuidadores.

A partir da suspeita clínica de FR, é indicado que seja realizado o tratamento para faringoamigdalite e a erradicação do GAS da orofaringe, a fim de reduzir a exposição antigênica do paciente ao estreptococo. O tratamento é realizado mesmo se as culturas da garganta forem negativas no momento do diagnóstico.

Em pacientes com sintomas de artrite associada à FR, o tratamento se baseia no uso de anti-inflamatórios não esteroides. Possuem um baixo risco de efeitos adversos e são administrados em dose fixa até que haja melhora dos sintomas e diminuição dos marcadores inflamatórios.

Em pacientes com cardite, seus pilares de tratamento são o diagnóstico precoce e a avaliação de gravidade com a ecocardiografia, gestão da insuficiência cardíaca e outras complicações quando presentes, e o início da profilaxia

antibiótica secundária. Em caso de cardite moderada ou grave, pode ser indicado o uso de corticoide, visando redução do tempo de evolução do quadro de cardite, além de melhora do processo inflamatório.

Casos de coreia geralmente são autolimitados e a maioria não requer tratamento além da terapia antibiótica crônica usual para prevenir a recorrência da IRA. Pacientes com comprometimento significativo relacionado à coreia podem ser tratados com medicamentos supressores de coreia e/ou tratamento anti-inflamatório.

Após a realização do tratamento para FR, é necessário avaliar a resposta terapêutica, observando se houve o desaparecimento da febre e das principais manifestações clínicas inicialmente. Também são utilizados os marcadores inflamatórios laboratoriais, como PCR, verificando duas vezes por semana inicialmente e depois a cada uma ou duas semanas até que os níveis tenham se normalizado sem terapia. Quando há normalização dos marcadores inflamatórios é uma indicação de resolução, contudo, um aumento após a redução do tratamento sugere uma recuperação da inflamação. Em pacientes com comprometimento cardíaco, recomenda-se a realização de ecocardiograma, radiografia de tórax e eletrocardiograma 4 semanas após o início do quadro (SHINJO & MOREIRA, 2020).

CONCLUSÃO

A FRA continua a representar um desafio significativo para a saúde pública, especialmente em regiões de recursos limitados onde a doença ainda causa alta morbimortalidade. Apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento, a FRA e suas complicações, como a doença cardíaca reumática (DCR), persistem como problemas críticos para a saúde da população, es-

pecialmente jovem. A falta de uma vacina eficaz contra o GAS e as dificuldades em garantir a adesão à profilaxia com antibióticos contribuem para a continuidade do ciclo de infecção e doença, exacerbando o impacto da FRA em populações vulneráveis e suscetíveis.

Os esforços contínuos para entender melhor a biologia do GAS e os mecanismos relacionados à autoimunidade são cruciais para o desenvolvimento de novas abordagens preventivas e terapêuticas. O suporte a ensaios clínicos e ao desenvolvimento de vacinas é essencial para superar os desafios técnicos e regulatórios que têm dificultado o progresso nesse campo. Além disso, o aprimoramento das estratégias de detecção precoce e tratamento direcionado pode

reduzir significativamente a incidência e as complicações da FR, particularmente em áreas endêmicas.

Em resumo, embora a erradicação completa da febre reumática permaneça um desafio, avanços contínuos na pesquisa, desenvolvimento de vacinas e melhoria dos cuidados preventivos oferecem esperança para a redução substancial da carga global da doença. O compromisso com a pesquisa e o desenvolvimento combinado com uma abordagem integrada de saúde pública são fundamentais para melhorar os resultados de saúde para milhões de pessoas em todo o mundo afetadas por esta doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARVIND, B. & RAMAKRISHNAN, S. Rheumatic fever and rheumatic heart disease in children. *Indian journal of pediatrics* vol. 87, p. 305, 2020. doi: 10.1007/s12098-019-03128-7.
- CHAKRAVARTY, S.D. *et al.* Acute rheumatic fever and streptococci: the quintessential pathogenic trigger of autoimmunity. *Clinical Rheumatology*, v. 33, p. 893, 2014. doi: 10.1007/s10067-014-2698-8.
- CUNNINGHAM, M.W. Rheumatic fever, autoimmunity, and molecular mimicry: the streptococcal connection. *International Reviews of Immunology* v. 33. p. 314, 2014. doi: 10.3109/08830185.2014.917411.
- FAN, J. *et al.* Recent scientific advancements towards a vaccine against group A streptococcus. *Vaccines*, v. 12, 2024. doi: 10.3390/vaccines12030272.
- FULURIJA, A. *et al.* Research opportunities for the primordial prevention of rheumatic fever and rheumatic heart disease-streptococcal vaccine development: a national heart, lung and blood institute workshop report. *BMJ Global Health*, v. 8, e013534, 2023. doi: 10.1136/bmjgh-2023-013534.
- GEWITZ, M.H. *et al.* Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, v. 131, p. 1806, 2015. doi: 10.1161/CIR.0000000000000205.
- JAINE, R. *et al.* Acute rheumatic fever associated with household crowding in a developed country. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, v. 30, p. 315, 2011. doi: 10.1097/INF.0b013e3181fbd85b.
- KARTHIKEYAN, G. & GUILHERME, L. Acute rheumatic fever. *Lancet*, v. 392, p. 161, 2018. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30999-1.
- MARIJON, E. *et al.* Rheumatic heart disease. *Lancet*, v. 379, p. 953, 2012. doi:10.1016/S0140-6736(11)61171-9.
- NOONAN, S. *et al.* A national prospective surveillance study of acute rheumatic fever in Australian children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, v. 32, p. e26, 2013. doi: 10.1097/INF.0b013e31826faeb3.
- NORDET, P. *et al.* Prevention and control of rheumatic fever and rheumatic heart disease: the Cuban experience (1986-1996-2002). *Cardiovascular Journal of Africa*, v. 19, p. 135, 2008.
- OHASHI, A. *et al.* Streptococcal infection and autoimmune diseases. *Frontiers in Immunology*, v. 15, 2024. doi: 10.3389/fimmu.2024.1361123.
- PARNABY, M. *et al.* Rheumatic fever in indigenous Australian children. *Journal of Pediatrics and Child Health*, v. 46, p. 527, 2010. doi: 10.1111/j.1440-1754.2010.01841.x.
- SHINJO, S.K. & MOREIRA, C. *Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2*. ed. Bauru: Manole, 2020.
- SZCZYGIELSKA, I. *et al.* Rheumatic fever: new diagnostic criteria. *Reumatologia*, v. 56, p. 37, 2018. doi: 10.5114/reum.2018.74748.
- WEBB, R.H. *et al.* Acute rheumatic fever. *BMJ*, v. 351, 2015. doi:10.1136/bmj.h3443.