

## Febre Reumática: Uma Doença sem Cor

*Rheumatic Fever: A Disease without Color*

Estevão Tavares de Figueiredo,<sup>1</sup> Luciana Azevedo,<sup>2</sup> Marcelo Lacerda Rezende,<sup>2</sup> Cristina Garcia Lopes Alves<sup>2</sup>

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP) da Universidade de São Paulo (USP),<sup>1</sup> Ribeirão Preto, SP – Brasil

Universidade Federal de Alfenas,<sup>2</sup> Alfenas, MG – Brasil

### Resumo

**Fundamento:** O Brasil tem aproximadamente 30.000 casos de febre reumática aguda (FRA) por ano. Um terço das cirurgias cardiovasculares realizadas no país se deve às sequelas da doença reumática cardíaca (DRC), a qual é um importante problema de saúde pública.

**Objetivos:** Analisar as séries históricas de taxas de mortalidade e custos das doenças, projetando tendências futuras para oferecer novos dados que possam justificar a necessidade de implementação de um programa de saúde pública para FR.

**Métodos:** Foi realizado um estudo transversal com análise de séries temporais a partir de dados do Sistema de Informações Hospitalares do Brasil, de 1998 a 2016. Modelos de regressão linear simples e o método de suavização exponencial de Holt foram utilizados para modelar o comportamento das séries e fazer previsões. Os resultados dos testes com um valor de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significantes.

**Resultados:** A cada ano, o número de mortes por DRC aumentou em média 16,94 unidades, e a taxa de mortalidade por FRA aumentou em 215%. Houve um aumento de 264% nas despesas de hospitalização por DRC, e as taxas de mortalidade por DRC aumentaram 42,5% ( $p$ -valor  $< 0,05$ ). As taxas de mortalidade estimadas para FRA e DRC foram, respectivamente, 2,68 e 8,53 para 2019. O custo estimado para a DRC em 2019 foi de US\$ 26.715.897,70.

**Conclusões:** De acordo com a realidade brasileira, o gasto relativo a 1 ano de DRC seria suficiente para a profilaxia secundária (considerando uma dose de penicilina G benzatina a cada 3 semanas) em 22.574 pessoas por 10 anos. Este estudo corrobora a necessidade de políticas públicas de saúde direcionadas à DRC. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(3):345-354)

**Palavras-chave:** Febre Reumática; Cardiopatia Reumática; Procedimentos Cirúrgicos Cardiovasculares/mortalidade; Hospitalização/economia; Antibioticoprofilaxia/economia; Políticas Públicas de Saúde.

### Abstract

**Background:** Brazil has approximately 30.000 cases of Acute Rheumatic Fever (ARF) annually. A third of cardiovascular surgeries performed in the country are due to the sequelae of rheumatic heart disease (RHD), which is an important public health problem.

**Objectives:** to analyze the historical series of mortality rates and disease costs, projecting future trends to offer new data that may justify the need to implement a public health program for RF.

**Methods:** we performed a cross-sectional study with a time series analysis based on data from the Hospital Information System of Brazil from 1998 to 2016. Simple linear regression models and Holt's Exponential Smoothing Method were used to model the behavior of the series and to do forecasts. The results of the tests with a value of  $p < 0.05$  were considered statistically significant.

**Results:** each year, the number of deaths due to RHD increased by an average of 16.94 units and the mortality rate from ARF increased by 215%. There was a 264% increase in hospitalization expenses for RHD and RHD mortality rates increased 42.5% ( $p$ -value  $< 0.05$ ). The estimated mortality rates for ARF and RHD were, respectively, 2.68 and 8.53 for 2019. The estimated cost for RHD in 2019 was US\$ 26.715.897,70.

**Conclusions:** according to the Brazilian reality, the 1-year RHD expenses would be sufficient for secondary prophylaxis (considering a Benzatin Penicillin G dose every 3 weeks) in 22.574 people for 10 years. This study corroborates the need for public health policies aimed at RHD. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(3):345-354)

**Keywords:** Rheumatic Fever; Rheumatic Heart Disease; Cardiovascular Surgical Procedures/mortality; Hospitalization/economics; Antibiotic Prophylaxis/economics; Public Health Policy.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Estevão Tavares de Figueiredo •

Departamento de Clínica Médica da FMRP - USP - Avenida Bandeirantes, 3900. CEP 14049-900, Ribeirão Preto, SP – Brasil

E-mail: [etavaresdefigueiredo@gmail.com](mailto:etavaresdefigueiredo@gmail.com)

Artigo recebido em 17/08/2018, revisado em 15/11/2018, aceito em 19/12/2018

DOI: 10.5935/abc.20190141

## Introdução

De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o Brasil tem 10 milhões de casos de faringotonsilite a cada ano, levando a aproximadamente 30.000 casos de febre reumática aguda (FRA).<sup>1</sup> A doença reumática cardíaca (DRC) tem baixa incidência nos países desenvolvidos, com 0,1 a 0,4 casos/1.000 escolares nos EUA, enquanto no Brasil esses valores chegam a 7 casos/1.000 escolares, mostrando que está diretamente associada a fatores ambientais e socioeconômicos.<sup>2</sup> Cerca de 70% dos pacientes com FRA evoluem para cardite, e um terço das cirurgias cardiovasculares realizadas no Brasil são decorrentes de sequelas da DRC.<sup>3,4</sup> A FR foi responsável por um potencial de 5,1 milhões anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (DALYs – do inglês “disability-adjusted life years”), resultantes de 280.000 mortes em 2004, sendo a sétima e oitava causas de mortalidade e morbidade por doenças negligenciadas, respectivamente.<sup>5</sup>

A febre reumática é uma doença de natureza autoimune de reação cruzada, desencadeada pela resposta do hospedeiro suscetível após faringotonsilite, causada por *Streptococcus*  $\beta$ -hemolítico do Grupo A.<sup>6-8</sup> A implementação do tratamento da faringotonsilite causada pelo *Streptococcus*  $\beta$ -hemolítico do Grupo A, com Penicilina G Benzatina (PGB) em nove dias após o início dos sintomas, pode erradicar a infecção e evitar um primeiro surto de FR<sup>3</sup> aguda ou um novo surto,<sup>9</sup> o que já era defendido pela OMS em 1955.<sup>10</sup> Infelizmente, o esperado parece não ter sido alcançado no Brasil, como mostram nossas análises com dados do Sistema de Informação Hospitalares (SIH) do Sistema Único de Saúde (SUS).<sup>11</sup>

O SUS garante a todos no território nacional o acesso universal e igualitário aos cuidados e serviços de saúde. Assim, as políticas de saúde do Brasil incluem ações do setor público (SUS) e do setor privado (saúde suplementar ou planos de saúde privados), mais ações do setor privado no setor público (saúde complementar) e do setor público dentro do setor privado (regulação, inspeção, vigilância). Neste trabalho, apresentamos uma análise de custo das ações e serviços de saúde relacionados à FR e DRC, incididos sobre o SUS, isto é, sob gestão pública, que ocorre de maneira diferente daquela nos sistemas privados.

Tendo em vista os dados apresentados e a ausência de um programa nacional de prevenção de FR e DRC, o objetivo deste estudo foi analisar as séries históricas de taxas de mortalidade e custos das doenças, projetando tendências futuras para oferecer novos dados que possam justificar a necessidade de implementar um programa de saúde pública para a FR. Além disso, estimamos os custos anuais das doenças e suas comorbidades no Brasil. Adicionalmente, a taxa de mortalidade por DRC foi comparada às taxas de mortalidade por câncer de mama (CM) e de próstata (CP), doenças que já possuem programas de saúde pública implementados, como no caso dos programas Outubro Rosa<sup>12</sup> e Novembro Azul,<sup>13</sup> respectivamente.

## Métodos

Um estudo ecológico transversal com análise de séries temporais foi desenvolvido para analisar as séries históricas de taxas de mortalidade e custos da doença, utilizando dados do SIH/SUS<sup>11</sup> de 1998 a 2016. O ano de 2017 não foi incluído neste estudo, pois os dados ainda estavam sujeitos a atualizações.

Para estimar o custo anual das doenças e suas comorbidades no Brasil, primeiramente determinamos os custos relacionados ao diagnóstico de FRA, profilaxia primária e secundária da DRC e os gastos públicos associados com as consequências da DRC, tais como procedimentos intervencionistas e hospitalizações por insuficiência cardíaca, fibrilação atrial, acidente vascular cerebral isquêmico e endocardite infecciosa. Para este propósito, os dados foram obtidos conforme indicado a seguir: os procedimentos necessários para o diagnóstico de FRA e uso do Critério de Jones, revisado em intervalos irregulares pela American Heart Association (AHA), foram ajustados para a DRC. Para os custos de hospitalização, considerou-se o tempo médio de hospitalização de 7 dias para Acidente Vascular Cerebral (AVC) isquêmico, insuficiência cardíaca de 4 dias, 4 dias para fibrilação atrial e 17 dias para endocardite infecciosa.<sup>14</sup> Os dados relacionados ao custo dos procedimentos necessários para o diagnóstico de FRA/DRC e hospitalizações devido às consequências da DCR foram obtidos do banco de dados do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP)<sup>14</sup> e da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).<sup>15</sup> Esses dados estão disponíveis no Sistema de Informações Hospitalares – SIH/SUS – Sistema Único de Saúde do Brasil. Em segundo lugar, desenvolvemos um cenário hipotético baseado no atual panorama da febre reumática no Brasil, cruzando dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística com dados do estudo REMEDY,<sup>16</sup> com suas respectivas morbidades para estimar o número de casos. O estudo REMEDY envolveu 25 locais em 12 países africanos, lémen e Índia. Os países foram agrupados em três categorias de renda: países de baixa renda (Etiópia, Quênia, Malawi, Ruanda, Uganda e Zâmbia), países de renda média-baixa (Egito, Índia, Moçambique, Nigéria, Sudão e Iêmen) e países de renda média (Namíbia e África do Sul).<sup>16</sup> Os custos obtidos foram multiplicados pelo número de casos de infecção por *Streptococcus*  $\beta$ -hemolítico do Grupo A (SBHGA), FRA, DRC, e morbidade por DRC.

Além disso, a taxa de mortalidade da DRC foi comparada com as taxas de mortalidade por câncer de mama (CM) e de próstata (CP), o que foi realizado considerando-se o período de 18 anos (1998 a 2016), utilizando dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) do SUS – DATASUS,<sup>11</sup> responsável pela manutenção dos dados de mortalidade no Brasil. Para esta comparação, uma regressão linear simples foi ajustada para cada caso (DRC, CP e CM).

O presente trabalho utilizou apenas dados secundários obtidos de fontes de acesso público. A aprovação deste estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa foi dispensada, conforme estabelecido na Resolução 510 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) de 7 de abril de 2016.

## Análise estatística

Para avaliar a tendência das séries históricas, os modelos de regressão linear simples foram ajustados. Ao trabalhar com séries temporais, é comum encontrar problemas de heterocedasticidade e autocorrelação. Para lidar com esses problemas e permitir a realização de inferências válidas para os modelos ajustados, bem como garantir a robustez dos modelos, utilizou-se o estimador HAC (*Heteroskedasticity*

and Autocorrelation Consistent) para a matriz de covariância dos coeficientes estimados.<sup>17</sup> Para modelar o comportamento das séries e fazer previsões, foi utilizado o método de suavização exponencial de Holt.<sup>18</sup> O programa R (versão 3.2.4) foi utilizado para análise estatística. Os resultados dos testes com valor de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significantes. A limitação deste estudo foi a análise do banco de dados do SIH (SUS),<sup>11</sup> cujos dados são inseridos a cada dois meses ou mais, limitando a confiança apenas ao total dos dados anuais.

## Resultados

As taxas de mortalidade por febre reumática aguda (FRA) e doença reumática cardíaca (DRC) mostram um padrão crescente ao longo do período analisado (Figura 1). A taxa de mortalidade por FRA subiu de 0,80 em 1998 para 2,52 em 2016, registrando um crescimento de 215%, com um aumento de 0,12 unidades, em média, a cada ano (Figura 1A). A taxa de mortalidade por DRC foi de 5,77 em 1998, aumentando para 8,22 em 2016 (crescimento de 42,5%), mostrando um aumento médio de 0,15 unidades por ano (Figura 1C). Utilizando a suavização exponencial de Holt, foi possível realizar estimativas de mortalidade por FRA e DRC. Os valores previstos para a taxa de mortalidade por FRA para 2018 e 2019 foram, respectivamente, 2,59 e 2,68, enquanto os valores previstos para mortalidade por DRC foram 8,43 para 2018 e 8,53 para 2019.

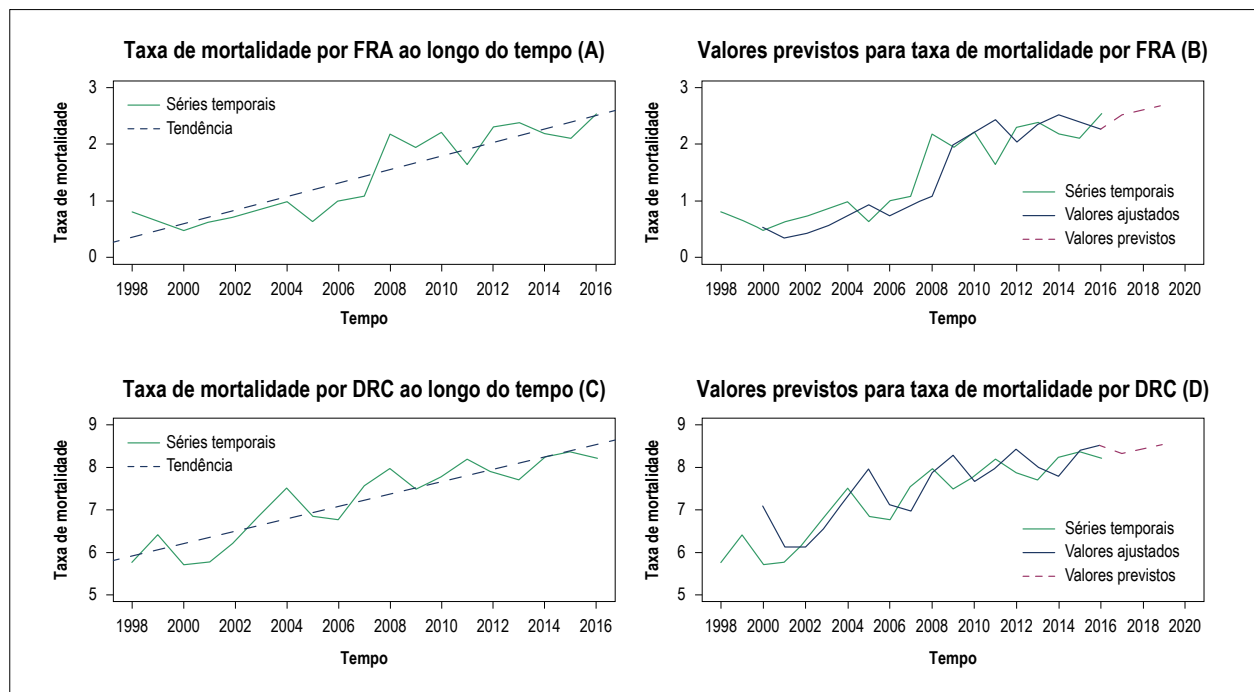
Embora esses números possam ser tido subestimados pela falta de uma estratégia de vigilância em saúde, que será

discutida adiante, foram registrados 732 óbitos em 2003, e após uma regressão linear ( $p$ -valor  $< 0,005$ ) de todo o período estudado, observa-se que o número de mortes aumentou, em média, 16,94 unidades a cada ano.

Em relação às análises de custos, a Tabela 1 mostra uma descrição detalhada dos custos obtidos para o diagnóstico de FRA, os procedimentos intervencionistas mais comuns na DRC e os custos de hospitalização devido às consequências da DCR, para um paciente hipotético no contexto do sistema público de saúde brasileiro.

Com uma média de 30.000 casos de FRA por ano no Brasil, em um cenário hipotético baseado no estudo REMEDY,<sup>16</sup> teríamos a situação indicada na Figura 2. Nesse cenário hipotético, ocorreriam 21.000 casos de DRC por ano, o que levaria a aproximadamente 7.014 novos pacientes com insuficiência cardíaca, 4.578 casos de fibrilação atrial, 1.491 casos de acidente vascular cerebral, 8.904 cirurgias cardíacas e 840 casos de endocardite infecciosa.

Como mostrado na Figura 3A, o gasto total com internação no Brasil por DRC aumentou 264% no período analisado, passando de R\$23.077.356,65 (US\$7.006.288,21) em 1998 para R\$84.080.772,39 (US\$25.526.924,01) em 2016. O valor dos custos do período analisado foi registrado em 2013 (R\$99.476.203,42 ou US\$30.200.975,35). Portanto, aplicando a Suavização Exponencial de Holt, os valores previstos para os custos totais da DRC (Figura 3B) foram de R\$86.691.610,00 (US\$26.319.572,79) e R\$87.997.028,00 (US\$26.715.897,70) para os anos de 2018 e 2019, respectivamente.



**Figura 1 – Tendências de crescimento e valor previsto para as taxas de mortalidade por febre reumática aguda (FRA) e doença reumática cardíaca (DRC).** A equação modelo para a tendência da taxa de mortalidade por FRA (A) foi  $FRA_{MT} = -237,79 + 0,12 \cdot \text{Ano}$ , enquanto para a tendência da taxa de mortalidade por DRC (C) a equação foi  $DRC_{MT} = -286,11 + 0,15 \cdot \text{Ano}$ . Deve-se notar que todas as tendências foram significativas ( $p$ -valor  $< 0,050$ ), demonstrando a tendência crescente da série ao longo do tempo.

**Tabela 1 – Descrição detalhada dos custos associados com o diagnóstico de Febre Reumática Aguda, bem como os custos dos procedimentos intervencionistas e internações por Doença Reumática Cardíaca no contexto do sistema público de saúde do Brasil (valores estabelecidos para 2016)**

Diagnóstico e tratamento	Procedimentos	Custo individual por procedimento	
		(R\$)	(US\$) <sup>†</sup>
Procedimentos necessários para o diagnóstico de FRA*	Consulta médica	10,00	3,04
	Eletrocardiograma	5,15	1,56
	PCR	2,83	0,86
	VHS	2,73	0,83
	ASO	2,83	0,86
	Cultura orofaríngea	5,72	1,74
	Ecocardiograma transtorácico	39,64	12,03
	Teste rápido de detecção de antígenos para SBHGA	4,33	1,31
Procedimentos intervencionistas na DRC*	Reparo de válvula	6.061,70	1.840,33
	Substituição de válvula	6.321,74	1.919,28
	Substituição de múltiplas válvulas	7.277,56	2.194,28
	Valvoplastia mitral percutânea	1.739,19	528,01
Hospitalização devido às consequências da DRC*	Acidente vascular cerebral isquêmico	1.635,55	496,55
	Insuficiência cardíaca	699,46	212,35
	Fibrilação atrial	219,65	66,68
	Endocardite infecciosa	880,00	267,68

FRA: febre reumática aguda; DRC: doença reumática cardíaca; PCR: proteína C-reativa; VHS: velocidade de hemossedimentação; ASO: antistreptolisina O; SBHGA: Streptococcus β-hemolítico do Grupo A. \*Dados do Critério de Jones revisado pela AHA. † Os valores em dólares americanos (US\$) foram cotados em 8 de fevereiro de 2018. Um Real (R\$) brasileiro é equivalente a US\$ 0.3036. Fonte: Os autores.

Considerando esse cenário hipotético, em que todas as morbidades exigiam pelo menos uma hospitalização e os valores regulares das cirurgias cardíacas, os gastos para o sistema público de saúde brasileiro teriam um custo anual mínimo de R\$56.726.131,10 (US\$15.981.534,55), conforme mostrado na Figura 4.

Tomando como referência as taxas de mortalidade de duas doenças com alta prevalência global, câncer de mama e câncer de próstata, cuja magnitude originou a força-tarefa preventiva estabelecida por campanhas globais (Outubro Rosa e Novembro Azul), a mortalidade por DRC se comporta de maneira semelhante (Figura 5). Nesse sentido, destacamos que as tendências de crescimento da DRC e do CM são significativas; no entanto, não há diferença significativa entre essas tendências, o que é demonstrado pela sobreposição dos intervalos de confiança. Além disso, a tendência do CP não foi estatisticamente significativa (p-valor = 0,334) para comparação de intervalos de confiança.

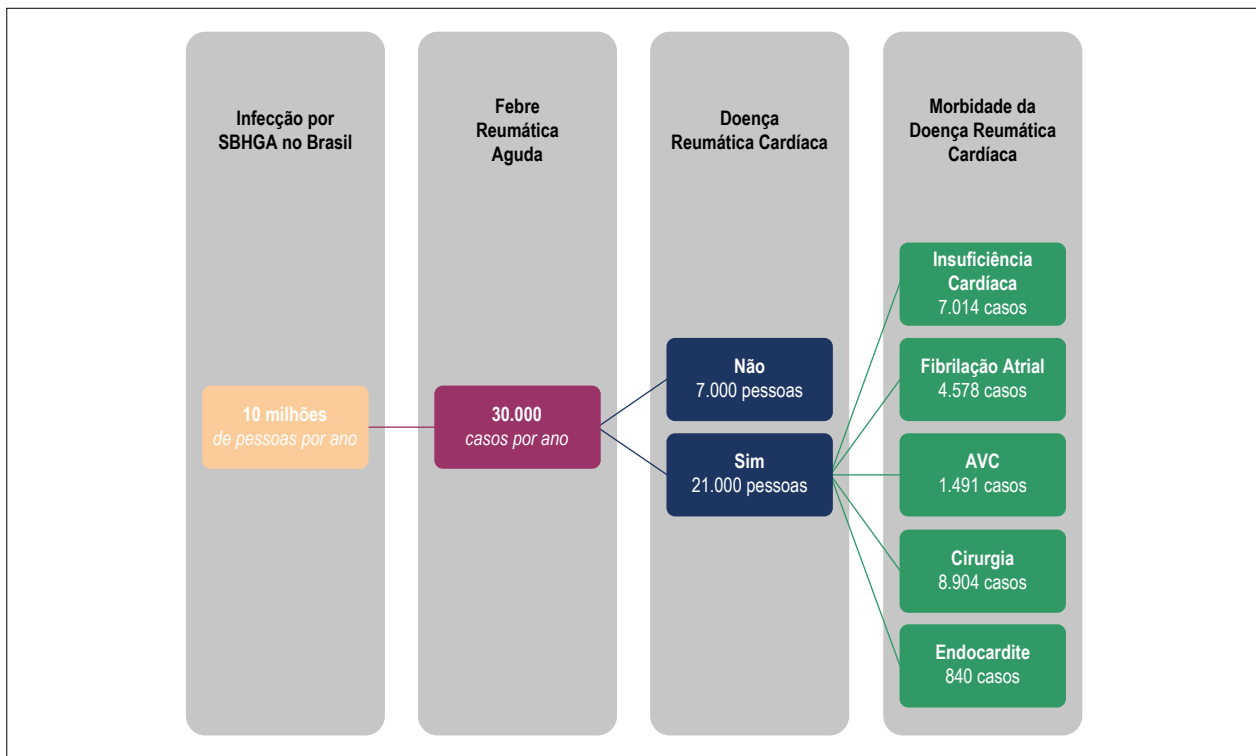
## Discussão

A doença reumática cardíaca (DRC) é uma das principais doenças não transmissíveis em países de baixa e média renda, e é responsável por até 1,4 milhão de mortes anualmente. Há poucos dados recentes coletados sistematicamente sobre características da doença, tratamentos, complicações e desfechos de longo prazo em pacientes com DRC.<sup>16</sup>

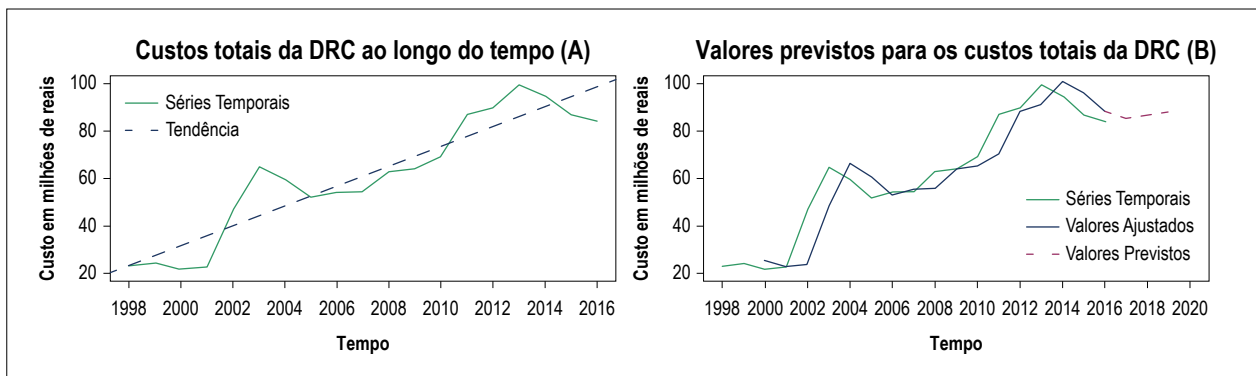
Apesar da magnitude do problema, o Brasil não possui um banco de dados específico para essa patologia. Assim, por não

termos dados semanais ou mensais, não foi possível avaliar estatisticamente a sazonalidade da doença. Embora esses números possam estar subestimados pela falta de uma estratégia de vigilância em saúde, durante todo o período estudado, observa-se que a cada ano o número de mortes aumenta, em média, 16,94 unidades, obtidas a partir da equação do modelo para a tendência da taxa de mortalidade por DRC (Figura 1C e D). De fato, a FRA e a DRC estão incluídas na lista brasileira de causas de mortes evitáveis para crianças menores de 5 anos e para a faixa etária de 5 a 75 anos. As causas de morte evitáveis ou redutíveis são definidas como aquelas total ou parcialmente evitáveis por ações efetivas dos serviços de saúde, acessíveis em um determinado local e tempo. No presente artigo, essa taxa de mortalidade refere-se à população brasileira em geral, sem distinção de idade, com valores preditivos para 2019 na magnitude de 8,53 para DRC e 2,68 para FRA, maiores que os de 2017<sup>11</sup> (6,70 para DRC e 1,94 para FRA), representando um aumento de 27,3% e 38,1% para as respectivas patologias.

A proposta da Organização Mundial da Saúde (OMS) de reduzir a mortalidade por DRC e outras DNTs (doenças não transmissíveis) em 25% até o ano de 2025 requer uma compreensão das características contemporâneas e o uso de intervenções comprovadas em pacientes que vivem em países endêmicos.<sup>19</sup> Levando em conta nossas projeções, esta proposta da OMS se distancia de nossa realidade, o que poderia estar associado ao fato de que tanto a FRA como a DCR são doenças da pobreza. Além disso, apesar da FRA e DRC terem praticamente desaparecido nas partes mais afluentes do mundo, elas continuam sendo uma



**Figura 2** – SBHGA: *Streptococcus β-hemolítico do Grupo A*. Cenário hipotético baseado no atual panorama da febre reumática no Brasil, cruzando dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística com dados do estudo REMEDY,<sup>16</sup> mostrando a evolução da Febre Reumática Aguda para Cardiopatia Reumática, com suas respectivas morbidades em números.



**Figura 3** – Tendências de crescimento (A) e valores previstos (B) para custos totais da DRC. A equação do modelo para o custo total com DRC (C) foi  $DRC_{ct} = -8346,31 + 4,19^* \text{Ano}$ . Deve-se notar que todas as tendências foram significativas ( $p$ -valor < 0,050), evidenciando a tendência crescente da série ao longo do tempo.

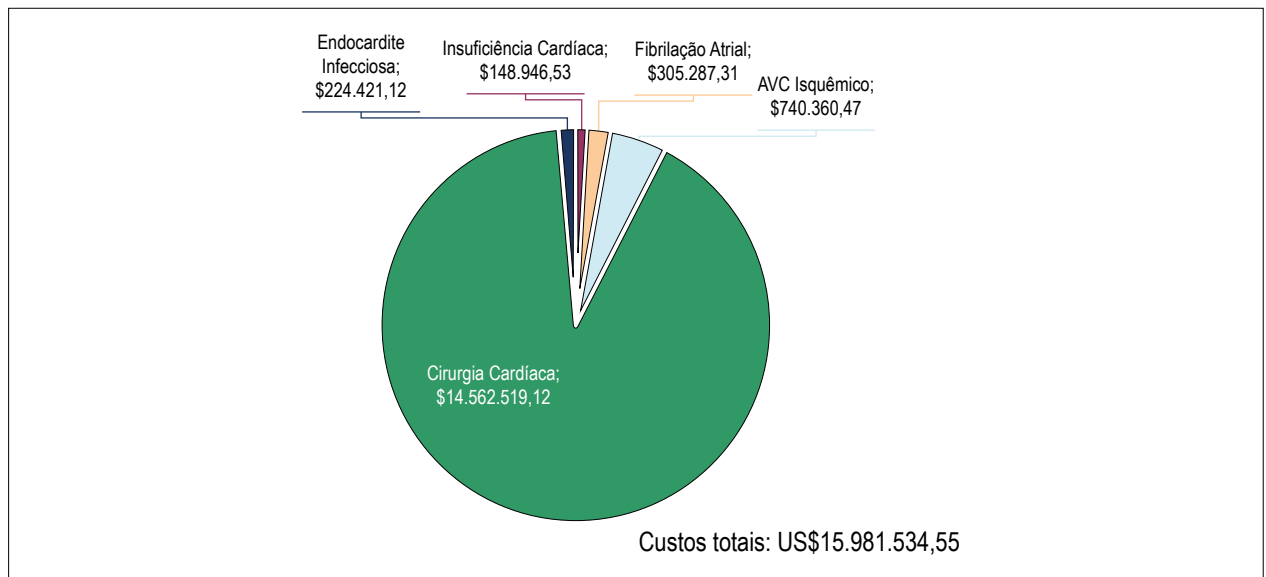
importante causa de morbidade e mortalidade em países de baixa renda e entre setores marginalizados da sociedade em países de alta renda.<sup>20</sup>

Essas condições têm um impacto nos custos do Sistema Único de Saúde, com aumento expressivo do gasto total com hospitalizações por DRC em 264% de 1998 a 2016. Considerando o cenário atual, nossos valores previstos apontam um incremento de 5,4% para o período de 2017 a 2018 e 1,5% de 2018 a 2019.

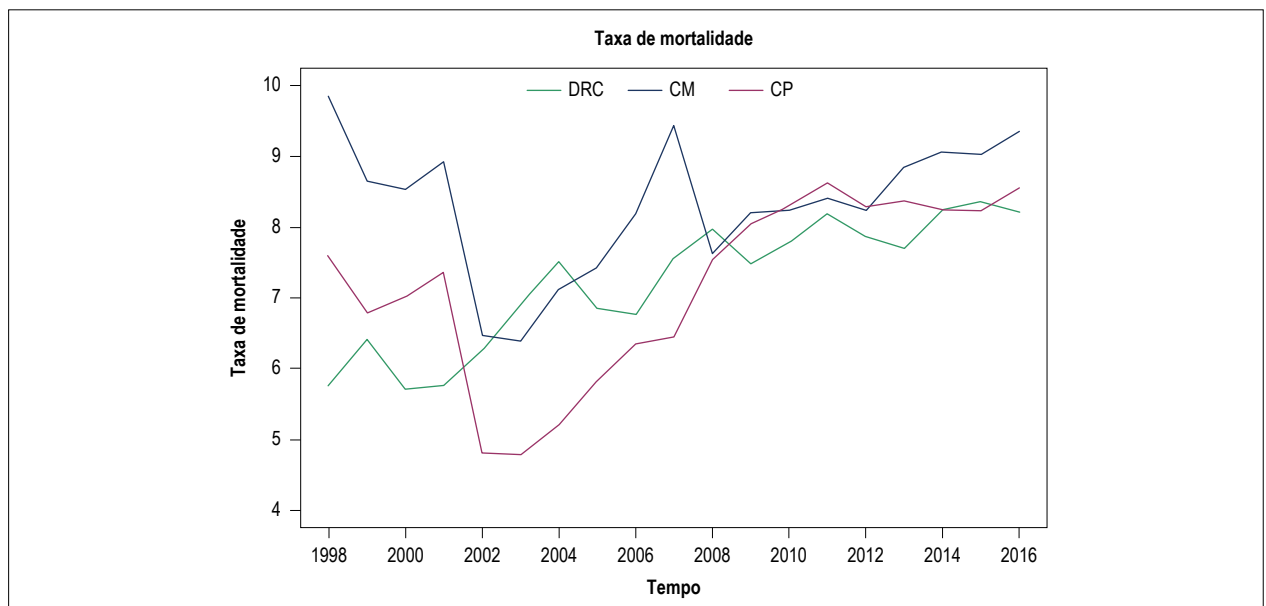
A OMS define profilaxia secundária como “a administração contínua de antibióticos específicos a pacientes com um ataque anterior de febre reumática, ou doença reumática cardíaca

bem documentada. O objetivo é prevenir a colonização ou infecção do trato respiratório superior com SBHGA e o desenvolvimento de ataques recorrentes de febre reumática”.<sup>4</sup> A dose internacionalmente aceita para profilaxia secundária com PGB em adultos é de 900 mg (1,2 milhões UI) por via intramuscular. Há alguma incerteza sobre a frequência ideal de administração; alguns artigos sugerem sua administração a cada duas semanas, outros relatam resultados muito bons em um regime de a cada três semanas,<sup>21</sup> conforme estabelecido pela última diretriz brasileira.<sup>1</sup>

Enquanto isso, o valor padronizado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) da



**Figura 4** – Projeção dos custos anuais mínimos, estimados em dólares americanos, para morbidades por doença reumática cardíaca. Os valores finais foram calculados com base nas estimativas de casos, apresentadas na Figura 2, multiplicando-se pelos valores detalhados na Tabela 1, levando em consideração apenas um procedimento ou uma hospitalização para cada paciente ao longo do tempo.



**Figura 5** – Comparação entre o crescimento das taxas de mortalidade por Doença Reumática Cardíaca (DRC), Câncer de Próstata (CP), e Câncer de Mama (CM). De acordo com o ajuste de uma regressão linear simples para cada uma das séries, as tendências para DRC (0,15 [0,12, 0,17]) e CM (0,14 [0,07, 0,22]) foram significativas ( $p < 0,050$ ) e não apresentaram uma diferença significativa, uma vez que os intervalos de confiança apresentaram sobreposição. A tendência para CP (0,04 [-0,04; 0,12]) não foi significativa ( $p$ -valor  $> 0,050$ ).

ANVISA para a Penicilina G é de R\$ 14,75 ou US\$ 4,48.<sup>15</sup> Considerando o número de casos a partir da evolução da FRA para DRC, com suas complicações (Figura 2), multiplicados pelos respectivos custos dos procedimentos (Tabela 1), chegamos a um valor hipotético gasto em 1 ano (R\$ 56.726.131,35 ou US\$ 15.981.534,55; Figura 4). Assim, destacamos que essa quantidade seria suficiente para realizar a profilaxia secundária da DRC (considerando uma dose de PGB a cada 3 semanas) em 22.574 pessoas

por 10 anos. Infelizmente, a baixa acessibilidade à PGB não é apenas um problema brasileiro. Um acesso mínimo à PGB foi relatado em quase todos os 24 países da África, da região Ásia-Pacífico e América Central e do Sul em 2011,<sup>22</sup> com alguns entrevistados indicando nenhum acesso à PGB. Dos 39 entrevistados, 35% indicaram que o suprimento de PGB é inadequado para tratar todos os pacientes utilizando os esquemas recomendados de profilaxia.<sup>22</sup> Embora não existam dados nacionais sobre o acesso à PGB no Brasil,



a preocupação com a falta de disponibilidade vem aumentando nos últimos anos.<sup>23</sup> Esta falta de uma oferta doméstica aceitável de PGB é um problema significativo em vários locais pelo mundo onde a FR/DRC é predominante. Sem acesso consistente a um suprimento barato e de alta qualidade da PGB, crianças em áreas com alta prevalência de FR/DRC permanecerão sob risco de desenvolver essa condição incapacitante e potencialmente fatal.<sup>22</sup>

A tendência crescente nas taxas de mortalidade por DCR e FRA, com incremento de 27,3% e 38,1%, respectivamente (2017-2019), assim como a comparação entre os custos totais das morbidades por DCR e o uso de PGB, evidenciam a necessidade de políticas públicas e programas de controle de FRA/DRC que levem ao diagnóstico precoce e à prevenção do desenvolvimento da doença e suas morbidades. Apesar da falta de programas de controle de FRA/DRC no Brasil, essa estratégia de prevenção já foi aplicada em muitos países com respostas positivas, como demonstrado pelos dados a seguir. O programa de 10 anos em Pinar del Río (Cuba) reduziu drasticamente a morbidade e a mortalidade prematura em crianças e adultos jovens com boa relação custo-benefício.<sup>24</sup> Um estudo realizado em Zâmbia mostrou que compreender as percepções e comportamentos do público relacionados à dor de garganta é fundamental para informar os programas de saúde destinados a eliminar novos casos de DRC em regiões endêmicas. Esta pesquisa transversal descobriu que a faringite é comum entre crianças em idade escolar e adolescentes, com mulheres relatando significativamente mais episódios de dores de garganta do que os homens. Os pais/responsáveis têm conhecimento variado da frequência de dores de garganta em seus filhos, e o manejo de faringite pode ser abaixo do ideal para muitas crianças, com mais de um quarto recebendo tratamento sem uma avaliação qualificada, o que fornece uma visão da necessidade de campanhas de conscientização pública para a redução da DRC,<sup>25</sup> reforçando ainda mais a necessidade de maior visibilidade para a DCR no Brasil com a implementação do programa, tendo em vista as perspectivas alarmantes de mortalidade mostradas neste artigo.

Podemos discutir sobre este aumento na mortalidade, considerando a possível evolução de fatores, tais como o melhor diagnóstico, notificação de mortalidade e acessibilidade à PGB. Apenas cerca de 5% de todos os portadores de febre reumática têm uma fase aguda sintomática, enquanto a maioria dos pacientes com sequelas reumáticas cardíacas graves é diagnosticada apenas na fase final da doença. Na realidade, esses números podem estar subestimados, e desses 5% sintomáticos, apenas cerca de 5% precisam de hospitalização,<sup>26</sup> de acordo com os dados do DATASUS. No Brasil, o estudo PROVAR<sup>27</sup> (o primeiro programa de triagem em larga escala do país) foi implementado em 2014, e revelou uma prevalência ecocardiográfica de 42/1.000 na análise preliminar, contrastando com a prevalência do IBGE de 7/1.000<sup>1</sup>. Isso demonstra que políticas populacionais de triagem são necessárias para identificar esses pacientes assintomáticos, e explica, em parte, o aumento da prevalência devido a melhores métodos diagnósticos; no entanto, são necessários mais estudos para entender as causas reais desse aumento. O mesmo estudo mostra que, embora a prevalência de DRC tenha diminuído em países de alta renda, a falta de desenvolvimento social e

econômico e a prevenção primária ruim – especialmente em países de baixa e média renda – perpetuam um ambiente no qual a DRC permanece endêmica e com tendência de crescimento. Além disso, o aumento da taxa de mortalidade ocorre em grande parte devido ao estágio no qual a doença é diagnosticada, sendo um exemplo clássico a jovem mulher que descobre estenose mitral grave somente quando um edema agudo de pulmão é identificado durante a gravidez.<sup>28</sup>

Esse aumento progressivo também foi confirmado por outro estudo nacional,<sup>27</sup> o que justifica a maior disponibilidade da ecocardiografia, com critérios mais sensíveis, especialmente para a DRC subclínica. Nesses casos subclínicos, a ecocardiografia desempenha um papel crucial, pois pode estabelecer o diagnóstico ou até mesmo levantar a suspeita de um possível caso naqueles pacientes que estão atravessando o último período da doença, desde as manifestações agudas da FRA até as últimas complicações da DRC.<sup>29</sup>

Ao analisar nossos dados sobre a mortalidade por DRC observamos, até certo ponto, reflexos de FRA não diagnosticada e não tratada adequadamente no passado. Essa lacuna pode durar de 10 a 20 anos.<sup>28</sup> Da mesma forma, ao implementar medidas de triagem populacional para identificar os indivíduos que ocupam essa área cinzenta, os resultados também aparecerão depois de pelo menos uma década.<sup>29</sup>

Assim como no Brasil, o número de notificações de FRA e DRC nas ilhas do Pacífico aumentou nos últimos anos, onde as taxas de infecção por SBHGA parecem ser impossíveis de evitar.<sup>30</sup> No mesmo estudo, onde a incidência anual de FRA é de 155 por 100.000, um aumento de 41% foi relatado entre 2004 e 2009, fato atribuído a uma melhor detecção de casos, à existência de registros e um coordenador do programa de saúde. No entanto, é improvável que o aumento da conscientização e dos relatos de casos sejam os responsáveis pelas altas taxas de FRA em curso nessa população, porque a doença se tornou notificável na Austrália em 1996, um exemplo que deveria ser seguido pelo Brasil, não apenas notificando casos de hospitalização, mas obrigatoriamente todos os casos, permitindo maior alcance da profilaxia. É provável que as taxas permaneçam altas por causa de uma falha em abordar adequadamente os determinantes socioeconômicos de saúde, ampliando as já altas taxas de infecção. Consequentemente, isso permanece como uma preocupação significativa em termos de saúde pública, que merece maior atenção.

A ocorrência da DRC (considerando uma latência de 10 a 20 anos), na ausência de um histórico de FRA, de fato sugere que a detecção, o diagnóstico preciso e a notificação de FRA permanecem abaixo do ideal. Fatores que contribuem podem incluir a falta de treinamento ou conscientização dos integrantes da equipe de saúde, equipe profissional de saúde temporária em áreas remotas, o acesso precário a serviços médicos e a falta de uso de serviços de saúde devido a fatores diversos.<sup>20</sup>

As diferenças entre os critérios ecocardiográficos afetam consideravelmente a aparente prevalência de cardiopatia reumática nos estudos de triagem, enfatizando as dificuldades no diagnóstico da doença subclínica. Alguns podem argumentar que existe uma ampla gama de definições de normalidade, e que a triagem ecocardiográfica

pode levar ao sobrediagnóstico. Embora controversas, as evidências suportam uma ligação entre lesões valvares leves, detectadas pela ecocardiografia, e cardiopatia reumática, particularmente as taxas de detecção de casos substancialmente mais altas dessas lesões em populações com risco de febre reumática aguda.<sup>31</sup>

O controle sustentado da doença reumática cardíaca a nível populacional requer um sistema de saúde altamente funcional, que atenda às necessidades das pessoas vulneráveis. Em ambientes de alta renda, a doença reumática cardíaca demonstra uma persistente desigualdade.<sup>32</sup> Por exemplo, os indígenas australianos no Território do Norte com menos de 35 anos são 122 vezes mais propensos a ter doenças reumáticas cardíacas do que seus pares não-indígenas na mesma região, reforçando que é fundamental um foco maior na prevenção e controle da DRC através do fortalecimento de programas existentes baseados em registros (ou o desenvolvimento desses programas onde estão ausentes) em países com alta carga de doença, melhorando os cuidados primários e aumentando a conscientização sobre a FRA e a DCR. Os governos, assim como os médicos, devem priorizar o controle da DRC para garantir o financiamento contínuo e o reconhecimento de grandes organizações regionais.<sup>30</sup>

Em um cenário clínico desafiador caracterizado por altas taxas de FRA/DRC, como no Brasil, um estudo australiano mostrou uma melhora significativa no atendimento de pessoas com FRA/ DRC associada à implementação de um programa de melhoria contínua de qualidade (CQI, do inglês *continuous improvement quality*), com base em princípios de pesquisa participativa. Os principais achados incluem melhoras nos principais indicadores de cuidados clínicos, incluindo a administração de injeções programadas de PGB, agendamento de injeções no intervalo recomendado de 4 semanas e revisão periódica da documentação por um médico especialista, além de melhoras significativas na manutenção de registros, que também foram relacionados à FRA/DRC.<sup>33</sup>

Outro estudo realizado em Bangladesh mostra que a febre reumática e as doenças reumáticas cardíacas são as doenças cardiovasculares mais comuns em jovens com menos de 25 anos de idade, e contribuem de forma importante para a morbidade e mortalidade cardiovascular. Também mostra que a DRC crônica continua a prevalecer, e a carga real da doença pode ser muito maior, indicando que pesquisas epidemiológicas e clínicas em larga escala são necessárias para formular políticas nacionais, baseadas em evidências, para abordar esse importante problema de saúde pública no futuro.<sup>34</sup> Como no Brasil, a DRC continua a exigir uma alta taxa de saúde e econômica nos países africanos, mas as medidas de prevenção e tratamento baseadas em evidências são atualmente subutilizadas.<sup>35</sup>

Um passo inicial para o Brasil poderia ter como base o relatório do Comitê Social da Comissão da União Africana (AUC, *African Union Commission – Social Committee*), que descreveu as ações a serem adotadas pelos governos para eliminar a FRA e erradicar a DRC: (a) criar registros prospectivos de doenças nas áreas sentinelas; (b) descentralização do conhecimento técnico

e tecnologia para diagnóstico e manejo de FRA e DRC (incluindo ecocardiografia), (c) estabelecimento de centros nacionais e regionais de excelência para cirurgia cardíaca, e (d) promoção de parcerias internacionais para mobilizar recursos e conhecimento.<sup>36</sup>

Forças-tarefa preventivas já bem estabelecidas, com impacto de campanhas mundiais, inclusive no Brasil, são as campanhas Outubro Rosa e Novembro Azul. Destacamos que esses dois programas estão relacionados à prevenção da mortalidade por CM (câncer de mama) e CP (câncer de próstata), cuja magnitude se comporta de maneira semelhante à mortalidade por FRA e DRC.

O Novembro azul (*Blue November*) começou com um movimento chamado *Movember* na Austrália em 2003, aproveitando as comemorações do Dia Mundial de Combate ao Câncer de Próstata, realizado em 17 de novembro, iniciando as atividades no Brasil em 2008. Apesar do apoio de várias entidades não-governamentais, o movimento, principalmente em seu aspecto relacionado ao câncer de próstata, é repudiado pelo Ministério da Saúde do Brasil e pelo Instituto Nacional do Câncer devido à falta de indicações científicas para a triagem.

A história do Outubro Rosa (*Pink October*) remonta à última década do século XX. Em 1997, entidades das cidades de Yuba e Lodi, nos Estados Unidos, começaram efetivamente a celebrar e promover ações voltadas para a prevenção do câncer de mama, chamado Outubro Rosa.<sup>37</sup> Todas as ações foram e são direcionadas para a prevenção e diagnóstico precoce. De 1989 a 2015 (dados disponíveis mais recentes), a mortalidade por câncer de mama diminuiu em 39% (evitando mais de 320.000 mortes).<sup>38</sup> A primeira iniciativa vista no Brasil em relação ao Outubro Rosa foi em 2002, e atualmente tem uma grande disseminação em todo o país, onde há o envolvimento de equipes de saúde e da população.<sup>12</sup>

A campanha contra a doença reumática cardíaca precisa de uma vontade política firme, impulsionada pela capacidade de conscientização e pelo esforço dos profissionais de saúde. Os princípios que fundamentam o controle dessa doença em países de alta renda podem não se aplicar aos países em desenvolvimento. Nesses países, onde os recursos financeiros dos serviços de saúde são significativamente escassos e a saúde muitas vezes é fornecida por organizações não-governamentais (ONGs), a doença reumática cardíaca pode não ser percebida como uma prioridade.<sup>39</sup> Três abordagens bem-sucedidas originárias da América Central e do Caribe, em diferentes contextos econômicos e políticos, mostraram a eficiência das estratégias combinadas que consistem em educação e profilaxia primária e secundária.<sup>31</sup>

Algumas iniciativas nesse sentido já foram realizadas no Brasil, como o programa PROVAR (*Rheumatic Valvular Diseases Screening Program*), sendo o primeiro programa de triagem ecocardiográfica em larga escala no Brasil, utilizando a ecocardiografia para estimar a prevalência de DRC latente em crianças assintomáticas entre 5 e 18 anos frequentando escolas públicas nas áreas carentes das cidades de Belo Horizonte, Montes Claros e Bocaiúva, no estado brasileiro de Minas Gerais.<sup>40</sup>



### Conclusão

A análise das tendências da taxa de mortalidade no Brasil por FRA e DRC é alarmante. No advento do novo milênio, pouco sabemos sobre nossa situação real pela falta de uma base de dados mais completa e direcionada para essa condição. A carga de doença existente pode representar apenas a ponta do iceberg, uma vez que os dados analisados podem estar subestimados. Em grande escala, de preferência, pesquisas nacionais e estudos clínicos devem ser conduzidos para determinar os diferentes aspectos da FR e da DRC no Brasil. A informação acrescentada por esta pesquisa ajudaria, assim, a promover a necessidade real de formular políticas nacionais para abordar este problema de saúde pública de forma mais eficiente no futuro. Além disso - por que não dar uma cor à febre reumática?

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise estatística e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual

importante: Figueiredo ET, Azevedo L, Rezende ML; Obtenção de dados: Figueiredo ET, Alves CG; Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Figueiredo ET, Azevedo L, Rezende ML, Alves CG.

### Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

### Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

### Referências

1. Braga, ALL, Achutti AC, Ramos AIO, Weksler C, Mota CCC, Santos CCL, et al. Diretrizes Brasileiras para o Diagnóstico, Tratamento e Prevenção da Febre Reumática. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(3 supl 4):1-18.
2. Veasy LG, Tani LY, Daly JA, Korgenski K, Miner L, Bale J, et al. Temporal association of the appearance of mucoid strains of *Streptococcus pyogenes* with a continuing high incidence of rheumatic fever in Utah. *Pediatrics.* 2004;113(3 Pt 1):e168-72.
3. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM, Kaplan EL, Schwartz RH, Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis.* 2002;35(2):113-25.
4. WHO. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2004;923:1-122.
5. Moran M, Guzman J, Abela-Oversteigen L, Liyanage R, Omune B, Wu L, et al. Neglected disease research and development : is innovation under threat ? *Policy Cures;* 2011.
6. Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13(3):470-511.
7. Guilherme L, Ramasawmy R, Kalil J. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: genetics and pathogenesis. *Scand J Immunol.* 2007;66(2-3):199-207.
8. Guilherme L, Oshiro SE, Faé KC, Cunha-Neto E, Renesto G, Goldberg AC, et al. T-cell reactivity against streptococcal antigens in the periphery mirrors reactivity of heart-infiltrating T lymphocytes in rheumatic heart disease patients. *Infect Immun.* 2001;69(9):5345-51.
9. Bland Ef, Duckett Jones T. Rheumatic fever and rheumatic heart disease; a twenty year report on 1000 patients followed since childhood. *Circulation.* 1951;4(6):836-43.
10. Robertson KA, Volmink JA, Mayosi BM. Antibiotics for the primary prevention of acute rheumatic fever: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2005;5(1):11.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Informação Hospitalar do SUS - DATASUS [internet]. 2018. [acesso em 10 jan 2018]. Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br/>.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Câncer de mama : é preciso falar disso. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva; 2014.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Câncer de próstata: Vamos falar sobre isso? Inst Nac do Câncer José Alencar Gomes da Silva; 2017.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos Medicamentos, OPM do SUS – SIGTAP. 2018. [acesso em 08 fev 2018]. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br>.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED. 2018. [acesso em 08 fev 2018]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/cmed>.
16. Zühlke L, Engel ME, Karthikeyan G, Rangarajan S, Mackie P, Cupido B, et al. Characteristics, complications, and gaps in evidence-based interventions in rheumatic heart disease: The Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY study). *Eur Heart J.* 2015;36(18):1115-22a.
17. Andrews DWK, Monahan JC. An improved heteroskedasticity and autocorrelation consistent covariance matrix estimator. *Econometrica.* 1992;60(4):953-66.
18. Holt CC. Forecasting seasonals and trends by exponentially weighted moving averages. *Int J Forecast.* 2004;20(1):5-10.
19. Remenyi B, Carapetis J, Wyber R, Taubert K, Mayosi BM, World Heart Federation. Position statement of the World Heart Federation on the prevention and control of rheumatic heart disease. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10(5):284-92.
20. Karthikeyan G, Guilherme L. Acute rheumatic fever. *Lancet.* 2018; 392(10142):161-74.
21. Wyber R, Taubert K, Marko S, Kaplan EL. Benzathine penicillin G for the management of RHD: concerns about quality and access, and opportunities for intervention and improvement. *Glob Heart.* 2013;8(3):227-34.

22. Taubert K, Marko SB. Access to essential medicines: illuminating disparities in the global supply of benzathine penicillin G in the context of rheumatic fever/ rheumatic heart disease prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(10):E2004.
23. Müller RE. Estudo longitudinal de pacientes portadores de cardiopatia reumática no Rio de Janeiro. [dissertação]. Rio Janeiro: Ministério da Saúde/ FIOCRUZ; 2008.
24. Watkins DA, Mvundura M, Nordet P, Mayosi BM. A cost-effectiveness analysis of a program to control rheumatic fever and rheumatic heart disease in Pinar del Rio, Cuba. *PLoS One*. 2015;10(3):e0121363.
25. Musuku J, Lungu JC, Machila E, Jones C, Colin L, Schwaninger S, et al. Epidemiology of pharyngitis as reported by Zambian school children and their families: implications for demand-side interventions to prevent rheumatic heart disease. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):473.
26. Spina GS. Febre Reumática. Título de especialista em cardiologia. 2nd ed. São Paulo: NVersos; 2014.
27. Nascimento BR, Sable C, Nunes MCP, Diamantino AC, Oliveira KKB, Oliveira CM, et al. Comparison between different strategies of rheumatic heart disease echocardiographic screening in Brazil: data from the PROVAR (Rheumatic Valve Disease Screening Program) study. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(4):pii:e008039.
28. Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, eds. Braunwald: Tratado de doenças cardiovasculares. 10th ed. São Paulo: Elsevier; 2017.
29. Mirabel M, Bacquelin R, Tafflet M, Robillard C, Huon B, Corsenac P, et al. Screening for rheumatic heart disease: evaluation of a focused cardiac ultrasound approach. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(1):pii:e002324.
30. Colquhoun SM, Carapetis JR, Kado JH, Steer AC. Rheumatic heart disease and its control in the Pacific. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009;7(12):1517-24.
31. Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X. Rheumatic heart disease. *Lancet*. 2012;379(9819):953-64.
32. Wyber R, Zühlke L, Carapetis J. The case for global investment in rheumatic heart-disease control. *Bull World Health Organ*. 2014;92(10):768-70.
33. Ralph AP, Fittock M, Schultz R, Thompson D, Dowden M, Clemens T, et al. Improvement in rheumatic fever and rheumatic heart disease management and prevention using a health centre-based continuous quality improvement approach. *BMC Heal Serv Res*. 2013 Dec 18;13:525.
34. Islam AK, Majumder AA. Rheumatic fever and rheumatic heart disease in Bangladesh: a review. *Indian Heart J*. 2016;68(1):88-98.
35. Watkins D, Lubinga SJ, Mayosi B, Babigumira JB. A cost-effectiveness tool to guide the prioritization of interventions for rheumatic fever and rheumatic heart disease control in African Nations. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(8):e0004860.
36. Watkins D, Zuhlke L, Engel M, Daniels R, Francis V, Shaboodien G, et al. Seven key actions to eradicate rheumatic heart disease in Africa: the Addis Ababa communiqué. *Cardiovasc J Afr*. 2016;27(3):184-7.
37. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Posicionamento do Ministério da Saúde acerca da integridade da saúde do homem no contexto do Novembro Azul. Nota Técnica Conjunta 2015. [acesso em 08 fev 2018]. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2015/novembro/09/Integralidade-sa--de-homens.pdf>
38. Tchou J, Wang LC, Selven B, Zhang H, Conejo-Garcia J, Borghaei H, et al. Mesothelin, a novel immunotherapy target for triple negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;133(2):799-804.
39. Watkins DA, Roth GA. Global burden of rheumatic heart disease. *N Engl J Med*. 2018;378(1):e2.
40. Santos JPA, Carmo GALD, Beaton AZ, Lourenço TV, Diamantino AC, Nunes MDPC, et al. Challenges for the implementation of the first large-scale rheumatic heart disease screening program in Brazil: the PROVAR study experience. *Arq Bras Cardiol*. 2017;108(4):370-4.

