

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

**Fundação Oswaldo Cruz**

**Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher**



**IFF**

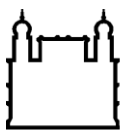
INSTITUTO NACIONAL | FERNANDES FIGUEIRA  
DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

Cardiopatia reumática com lesão valvar em crianças e  
adolescentes: fatores associados ao tempo até a  
terapêutica cirúrgica

Regina Elizabeth Müller

Rio de Janeiro

Dezembro de 2011



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher



IFF

INSTITUTO NACIONAL  
DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE | FERNANDES FIGUEIRA

Cardiopatia reumática com lesão valvar em crianças e  
adolescentes: fatores associados ao tempo até a  
terapêutica cirúrgica

Regina Elizabeth Müller

Tese apresentada à Pós-Graduação em  
Saúde da Criança e da Mulher, como  
parte dos requisitos para obtenção do  
título de Doutor em Ciências

Orientadora Prof<sup>a</sup>. Dra Maria Virginia Marques Peixoto

Co-orientadora Prof<sup>a</sup>. Dra. Dayse Pereira Campos

Rio de Janeiro

Dezembro de 2011

Aos pacientes portadores de cardiopatia reumática, que  
lutam por uma vida com qualidade

Aos profissionais que prestam cuidados aos pacientes com  
cardiopatia reumática

## Agradecimentos Afetivos

A Deus, pelo milagre da vida e do renascer a cada dia.

A meu marido Luis Antonio dos Santos Diego, companheiro amoroso, pelo seu carinho e incentivo permanentes.

Ao meu pai, Norberto Eugenio Müller e à minha mãe Ielda Augustin Müller (*In Memorium*), por terem me ensinado a não desistir dos sonhos. À Maria José Alves Müller, pela companhia carinhosa.

Ao meu irmão, Roberto Emilio Müller, minha cunhada Marly Veloso Müller e meus sobrinhos Roberto Emilio Müller Filho e Karin Yasmin Veloso Müller pelo amor que sempre me dedicaram, e por sempre terem respeitado e incentivado a minha vida acadêmica.

À minha sogra Ruth Gil dos Santos Diego, pelo exemplo de amor e perseverança no cuidado para com os que a cercam.

A Marcelo, Carolina e Fernanda da Rocha Lima Diego por tudo o que me ensinaram na convivência de amor e harmonia.

A Zilnete Andrade Gomes pela presença amiga e ajuda inestimável ao longo dos anos de trabalho que possibilitaram a realização deste projeto.

## Agradecimentos

À Prof<sup>a</sup> Dra. Maria Virgínia Marques Peixoto, orientadora, amiga e companheira incansável na busca de respostas, que me acompanhou ao longo desta jornada.

À Prof<sup>a</sup> Dayse Pereira Campos, co-orientadora desta tese, que aceitou o desafio de colaborar na orientação e finalização das análises desta pesquisa em curto espaço de tempo.

À banca de examinadores desta tese: Prof<sup>a</sup> Marília Sá Carvalho, Prof<sup>a</sup> Maria Cristina Caetano Kuschnir, Prof<sup>a</sup> Gesmar Volga Haddad Herdy, Prof<sup>a</sup> Vânia de Matos Fonseca, Prof. Guilherme Sobreira Spina e Prof. Fábio Bastos Russomano pela leitura atenta, sugestões e críticas ao trabalho.

Aos professores da Pós-graduação deste Curso de Doutorado pelos conhecimentos transmitidos e o apoio ao meu projeto.

Aos membros da Secretaria Acadêmica, pela orientação e ajuda no cumprimento das formalidades acadêmicas.

Aos meus colegas do Curso de Doutorado, e em especial à Dra. Laurinda Higa, e à doutoranda Ana Cláudia de Almeida pela companhia discreta e amiga e inestimável ajuda.

Ao Prof. Antonio Carlos Campos de Carvalho e à Dra. Regina Maria de Aquino Xavier pelo apoio ao trabalho com pacientes reumáticos, e incentivo à vida acadêmica.

À equipe multidisciplinar do Programa PREFERE: Prof<sup>a</sup> Fabiana Ferreira do Nascimento, Enf<sup>a</sup> Maria José Lucas Mercês da Silva, às assistentes sociais Melissa Cavalcanti Yaakoub e Aline Souto Maior, à psicóloga Vanessa Beatriz Passos Espíndola, e em especial a Maria Lúcia Vilela Teixeira pelo constante incentivo e prestimosa ajuda.

Aos colegas e amigos(as) do Instituto Nacional de Cardiologia, em especial às equipes do GESC, do Serviço de Cardiologia da Criança e do Adolescente e do Serviço de Doenças Oroalvares, pela ajuda e orientação no encaminhamento e cuidado aos pacientes reumáticos.

Aos colegas e amigos(as) do Grupo de Trabalho em Febre Reumática da SOPERJ, com quem tenho dividido os desafios e angústias da busca de um melhor cuidado aos pacientes com cardiopatia reumática.

A Marcelo da Rocha Lima Diego pela revisão cuidadosa e orientação na redação desta tese.

A Francisco das Chagas Oliveira Tomaz pelo companheirismo na criação, reformulação e manutenção dos bancos de dados que possibilitaram esta pesquisa.

Agradecimento especial aos funcionários do Arquivo Médico do Instituto Nacional de Cardiologia pela ajuda na busca incansável aos prontuários médicos para a realização deste trabalho.

## Resumo

**Introdução:** A cardiopatia reumática persiste como a principal doença cardiovascular adquirida em crianças e adultos jovens em todo o mundo, sendo responsável por altas taxas de morbimortalidade e evoluindo com frequência para a necessidade de cirurgia cardíaca valvar em pacientes na fase aguda ou crônica da doença.

**Objetivo:** Estimar os fatores associados e o tempo desde o diagnóstico até a cirurgia cardíaca valvar em crianças e adolescentes portadores de cardiopatia reumática, em um centro cardiológico de referência terciária no Rio de Janeiro.

**Material e Métodos:** estudo observacional longitudinal de base hospitalar, utilizando metodologia de análise de sobrevivência, para estimativa do tempo até a cirurgia, e modelo de regressão de Cox, para avaliar as razões de risco associadas segundo as covariáveis. A coorte foi composta por pacientes com 3 a 20 anos, cadastrados no Instituto Nacional de Cardiologia no Rio de Janeiro entre julho de 1986 e junho de 2006 e acompanhados até setembro de 2011. O diagnóstico da lesão valvar foi confirmado pelo exame Doppler-ecocardiográfico. As covariáveis, avaliadas no início do acompanhamento, foram reunidas em três dimensões: sociodemográfica (sexo, grupo etário, cor da pele, região de moradia e década do diagnóstico); clínica (apresentação clínica, classe funcional, número de surtos anteriores, profilaxia secundária, endocardite infecciosa e fibrilação atrial); e ecocardiográfica (lesão valvar por tipo e gravidade; diâmetro do átrio esquerdo, diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo, função ventricular esquerda, hipertensão arterial pulmonar, e ruptura

de cordoalha mitral). O banco de dados foi elaborado com o programa ACCESS 2000 e a análise estatística foi realizada pelo programa R versão 2.13.1. Foi considerado significativo o valor de  $\alpha$ - 0,05.

**Resultados:** a coorte foi composta por 348 pacientes, 58% do sexo feminino, com idade mediana ao cadastro de 12,5 anos, e de 21,5 anos ao final do acompanhamento. O tempo médio de seguimento foi de 9,0 anos (2-21 anos). O evento cirurgia cardíaca ocorreu em 39% da amostra, com tempo mediano até a cirurgia de 22,3 anos. Na análise univariada todas as covariáveis das três dimensões (socioedemográfica, clínica e ecocardiográfica) apresentaram significância estatística e risco para realização de cirurgia cardíaca (*hazard ratio*>1), com exceção apenas da covariável região de moradia ( $p>0,5$ ). Na análise multivariada, o modelo final incluiu as variáveis: década do diagnóstico, classe funcional, número de surtos anteriores, endocardite infecciosa, lesão valvar por tipo e gravidade, diâmetro do átrio esquerdo, diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo e ruptura de cordoalha mitral.

**Conclusões:** A realização da cirurgia cardíaca em pacientes com cardiopatia reumática está associada a fatores sociodemográficos, clínicos e ecocardiográficos.

**Palavras chaves:** cardiopatia reumática, cirurgia torácica, febre reumática, criança, adolescente, coorte, análise de sobrevivência, estimativa de Kaplan-Meier, fatores de risco, análise multivariada, recidiva, insuficiência da válvula mitral, endocardite.

## Abstract

**Introduction:** Rheumatic heart disease remains as the most common acquired heart disease in children and young adults all over the world, being responsible for high mortality and morbidity rates and often demanding valve surgery in the acute or chronic phase of the disease.

**Objective:** To estimate the time from diagnosis until valve operation and the associated factors in children and young adults with rheumatic heart disease followed up in a tertiary center for cardiovascular care in Rio de Janeiro.

**Methods** – It is a longitudinal observational study of a hospital based population, using survival analysis methodology for time estimation and Cox regression model for hazard risk evaluation of associated variables. Cohort was composed by 3 to 20 years old patients, registered in the National Institute of Cardiology (Instituto Nacional de Cardiologia), in Rio de Janeiro, between July 1986 and June 2006, and followed up until September 2011. Valve disease diagnosis was confirmed through Doppler echocardiography examination. Variables were evaluated at the patient's first visit and separated in three dimensions: socio demographic (gender, age group, skin color, residence region, decade of diagnosis); clinic (disease status at presentation, functional class, number of previous rheumatic episodes, secondary prophylaxis, infectious endocarditis, atrial fibrillation); echocardiographic (valve lesion and severity, left atrium diameter, systolic left ventricle diameter, left ventricle function, pulmonary hypertension, rupture of mitral chordae). The database was



based on the program ACCESS 2000 and statistical analysis was performed using the R Program version 2.13.1. For statistical analysis was considered as significant values for  $\alpha$  value 0.05.

**Results** – 348 patients were included in the cohort, 58% female. Median age at the register was 12.5 years, and 21.5 years at the end of follow up. Median follow-up time was 9.0 years (2 to 21 years). 39% underwent valve operation and the median time until surgery was 22.3 years. In the univariate analysis all the variables from the three dimensions (socio demographic, clinic and echocardiographic) presented statistical significance as hazard risk in predicting valve operation (hazard ratio>1), with only one exception, that was residence region ( $p>0.5$ ). In the multivariate analysis the final model included the following variables: decade of diagnosis, functional class, number of anterior rheumatic episodes, infectious endocarditis, valve lesion and severity, left atrium diameter, systolic left ventricle diameter and rupture of mitral chordate.

**Conclusions:** Valve surgery in patients with rheumatic heart disease is associated with socio demographic, clinic and echocardiographic factors.

**Keywords:** rheumatic heart disease, thoracic surgery, rheumatic fever, child, young adult, cohort, survival analysis, Kaplan-Meier estimate, risk factors, multivariate analysis, recurrence, mitral valve insufficiency, endocarditis.

**Lista de Siglas e Abreviaturas**

|         |  |
|---------|--|
| ACC     | <i>American College of Cardiology</i> – Colégio Americano de Cardiologia                             |
| AE      | átrio esquerdo   |
| AHA     | <i>American Heart Association</i> - Associação Americana de Cardiologia                              |
| ASO     | título de anticorpos anti-estreptocócicos  |
| AVE     | acidente vascular encefálico   |
| BA      | Estado da Bahia  |
| ca.     | <i>circa</i> – cerca de  |
| CAAE    | Certificado de Apresentação para Apreciação Ética  |
| CEP     | Código de Endereçamento Postal   |
| CF      | classe funcional   |
| CR      | cardiopatia reumática  |
| CRC     | cardiopatia reumática crônica  |
| DALYs   | <i>disability-adjusted life years</i> - anos potenciais de vida perdidos ajustados para incapacidade |
| DATASUS | Departamento de Informática do SUS   |
| DOU     | Diário Oficial da União  |
| DLM     | dupla lesão mitral   |
| EBHGA   | estreptococo $\beta$ -hemolítico do grupo A, ou <i>Streptococcus pyogenes</i>                        |
| ECA     | Estatuto da Criança e do Adolescente   |
| ECG     | eletrocardiograma  |
| Eco 2D  | ecocardiograma bidimensional   |
| ECO     | ecocardiograma transtorácico com Doppler   |

|              |  |
|--------------|--|
| Eds          | editores   |
| EI           | endocardite infecciosa   |
| EM           | estenose mitral  |
| ERERJ        | Escritório de Representação do Rio de Janeiro do Ministério da Saúde                 |
| <i>et al</i> | e colaboradores, e outros ou entre outros  |
| ETE          | eco transesofágico   |
| FA           | fibrilação atrial  |
| FE           | fração de ejeção do ventrículo esquerdo  |
| FIOCRUZ      | Fundação Oswaldo Cruz  |
| FR           | febre reumática  |
| GT-FR        | Grupo de Trabalho de Febre Reumática do Rio de Janeiro                               |
| HAP          | hipertensão arterial pulmonar, ou hipertensão pulmonar                               |
| HR           | <i>Hazard Ratio</i> – razão de risco   |
| IAo          | insuficiência aórtica  |
| IBGE         | Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística                                      |
| IC           | intervalo de confiança   |
| ICC          | insuficiência cardíaca congestiva  |
| IDH          | Índice de Desenvolvimento Humano   |
| IFF          | Instituto Fernandes Figueira   |
| IM           | insuficiência mitral   |
| IMC          | índice de massa corpórea   |
| INC          | Instituto Nacional de Cardiologia  |
| INCL         | Instituto Nacional de Cardiologia Laranjeiras – antiga<br>denominação da instituição |

|                 |  |
|-----------------|--|
| INPS            | Instituto Nacional de Previdência Social                                     |
| intervalo PR    | intervalo entre as ondas P e R   |
| IT              | insuficiência tricúspide   |
| KM              | <i>Kaplan Meier</i>  |
| <i>M-mode</i>   | ecocardiograma unidimensional  |
| MS              | Ministério da Saúde  |
| NA              | <i>not available</i> – informação não disponível                             |
| Nº ou n         | número   |
| NYHA            | <i>New York Heart Association</i> – Associação de Cardiologia de Nova Iorque |
| OMS             | Organização Mundial da Saúde   |
| p.              | página   |
| PREFERE         | Programa de Prevenção à Febre Reumática                                      |
| PSAP            | pressão sistólica da artéria pulmonar  |
| RJ              | Rio de Janeiro   |
| RX              | radiografia  |
| SIM             | Sistema de Informação de Mortalidade   |
| SISNEP          | Sistema Nacional de Informação sobre Ética em Pesquisa                       |
| SOPERJ          | Sociedade de Pediatria do Estado do Rio de Janeiro                           |
| suppl           | <i>supplement</i> - suplemento   |
| SUS             | Sistema Único de Saúde   |
| VE              | ventrículo esquerdo  |
| VE <sub>d</sub> | diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo                                   |
| VE <sub>s</sub> | diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo                                    |
| WHO             | <i>World Health Organization</i>   |

## Figuras

|  |    |
|--|----|
| Figura 2.1 – Mecanismo fisiopatológico para FR e CRC .....   | 11 |
| Figura 2.2 – Representação esquemática da evolução da valvopatia reumática mitral. Na parte superior durante a história natural o ponteiro do pêndulo pode parar em qualquer ponto do seu arco. Na parte inferior, as alterações patológicas das cordas tendíneas e dos folhetos da válvula mitral que correspondem ao grau de estenose ou regurgitação. Adaptado de Minich <i>et al.</i> (1999) ..... | 19 |
| Figura 2.3 - Análise da progressão temporal da prevalência relativa das lesões da válvula mitral: IM isolada, DLM e EM isolada, segundo a idade em décadas. Adaptado de Marcus <i>et al.</i> , 1994 .....  | 20 |
| Figura 2.4 – Representação esquemática do conceito do momento ideal para a indicação de cirurgia de troca valvar. Adaptado de Schoen FJ, 1987 <i>apud</i> Braunwald, 2001 .....  | 37 |
| Figura 2.5 – Proposta de modelo teórico para o estudo da sobrevivência até a cirurgia para a coorte de pacientes com CR do INC .....   | 39 |
| Figura 4.1 – Fluxograma da população de estudo com as etapas do processo de formação da coorte de pacientes com CR (n=348) do INC RJ.....  | 45 |
| Figura 5.1 - Curva de sobrevivência (linha cheia) com respectivos intervalos de confiança de 95% (linhas tracejadas) do tempo desde o diagnóstico até a cirurgia (em anos), estimada por Kaplan Meier para a coorte de pacientes com CR (n=348) do INC RJ.....   | 66 |
| Figura 5.2 - Curva de sobrevivência do tempo desde o diagnóstico até a cirurgia para a coorte de pacientes com CR (n=348) do INC RJ, estratificada por sexo e estimada por Kaplan Meier (tempo em anos).....   | 69 |
| Figura 5.3 - Curva de sobrevivência do tempo desde o diagnóstico até a cirurgia para a coorte de pacientes com CR (n=348) do INC RJ, estratificada por grupo etário e estimada por Kaplan Meier (tempo em anos) .....  | 70 |
| Figura 5.4 - Curva de sobrevivência do tempo desde o diagnóstico até a cirurgia para a coorte de pacientes com CR (n=348) do INC RJ, estratificada pela cor da pele e estimada por Kaplan Meier (tempo em anos) .....  | 71 |
| Figura 5.5 - Curva de sobrevivência do tempo desde o diagnóstico até a cirurgia para a coorte de pacientes com CR (n=348) do INC RJ, estratificada por região de moradia e estimada por Kaplan Meier (tempo em anos) .....   | 72 |

|  |    |
|--|----|
| Figura 5.6 - Curva de sobrevivência do tempo desde o diagnóstico até a cirurgia para a coorte de pacientes com CR (n=348) do INC RJ, estratificada pela década do diagnóstico e estimada por Kaplan Meier (tempo em anos).....   | 73 |
| Figura 5.7 - Curva de sobrevivência do tempo desde o diagnóstico até a cirurgia para a coorte de pacientes com CR (n=346) do INC RJ, estratificada pela apresentação clínica ao diagnóstico e estimada por Kaplan Meier (tempo em anos).....   | 75 |
| Figura 5.8 - Curvas de sobrevivência do tempo desde o diagnóstico até a cirurgia para a coorte de pacientes com CR (n=348) do INC RJ, estratificadas pela classe funcional ao diagnóstico (a) em 3 categorias (CFI / CFII / CFIII e IV) e (b) em 2 categorias (CF I / CF II-IV) e estimada por Kaplan Meier (tempo em anos)..... | 76 |
| Figura 5.9 - Curva de sobrevivência do tempo desde o diagnóstico até a cirurgia para a coorte de pacientes com CR (n=348) do INC RJ, estratificada pelo número de surtos reumáticos anteriores ao diagnóstico e estimada por Kaplan Meier (tempo em anos). No gráfico a, estimativa em 4 categorias, e em b, 3 categorias.....   | 77 |
| Figura 5.10 - Curva de sobrevivência do tempo desde o diagnóstico até a cirurgia para a coorte de pacientes com CR (n=346) do INC RJ, estratificada pela profilaxia secundária ao diagnóstico e estimada por Kaplan Meier (tempo em anos).....   | 78 |
| Figura 5.11 - Curva de sobrevivência do tempo desde o diagnóstico até a cirurgia para a coorte de pacientes com CR (n=348) do INC RJ, estratificada pela ocorrência de endocardite infecciosa e estimada por Kaplan Meier (tempo em anos).....   | 79 |
| Figura 5.12 - Curva de sobrevivência do tempo desde o diagnóstico até a cirurgia para a coorte de pacientes com CR (n=346) do INC RJ, estratificada pela presença de fibrilação atrial ao diagnóstico e estimada por Kaplan Meier (tempo em anos).....   | 80 |
| Figura 5.13 - Curva de sobrevivência do tempo desde o diagnóstico até a cirurgia para a coorte de pacientes com CR (n=343) do INC RJ, estratificada pelo diâmetro do átrio esquerdo (AE) ao diagnóstico e estimada por Kaplan Meier (tempo em anos).....   | 84 |
| Figura 5.14 - Curva de sobrevivência do tempo desde o diagnóstico até a cirurgia para a coorte de pacientes com CR (n=342) do INC RJ, estratificada pelo diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo – VEs - ao diagnóstico e estimada por Kaplan Meier (tempo em anos).....   | 84 |
| Figura 5.15 - Curvas de sobrevivência do tempo desde o diagnóstico até a cirurgia para a coorte de pacientes com CR do INC RJ, estratificadas pela   |    |

|   |     |
|---|-----|
| função do ventrículo esquerdo ao diagnóstico e estimada por Kaplan Meier (tempo em anos). No gráfico a, estimativa pela fração de ejeção (FE) (n=342) e, em b, pela avaliação subjetiva do examinador ao ecocardiograma (n=348).....  | 85  |
| Figura 5.16 - Curva de sobrevivência do tempo desde o diagnóstico até a cirurgia para a coorte de pacientes com CR (n=348) do INC RJ, estratificada pela ocorrência de hipertensão arterial pulmonar (HAP) ao diagnóstico e estimada por Kaplan Meier (tempo em anos).....  | 86  |
| Figura 5.17 - Curva de sobrevivência do tempo desde o diagnóstico até a cirurgia para a coorte de pacientes com CR (n=348) do INC RJ, estratificada pela ocorrência de ruptura de cordoalha mitral ao diagnóstico e estimada por Kaplan Meier (tempo em anos).....  | 87  |
| Figura 5.18 - Curva de sobrevivência do tempo desde o diagnóstico até a cirurgia para a coorte de pacientes com CR (n=348) do INC RJ, estratificada pelo tipo de lesão valvar ao diagnóstico e estimada por Kaplan Meier (tempo em anos).....   | 89  |
| Figura 5.19 - Curva de sobrevivência do tempo desde o diagnóstico até a cirurgia para a coorte de pacientes com CR (n=348) do INC RJ, estratificada pelo tipo e gravidade da lesão valvar ao diagnóstico e estimada por Kaplan Meier (tempo em anos).....   | 90  |
| Figura 5.20 - Gráficos dos resíduos de Schoenfeld do modelo final (modelo D) desde o diagnóstico até a cirurgia da coorte de pacientes com CR do INC-RJ (n=342), com as seguintes covariáveis: década de diagnóstico, classe funcional, endocardite e número de surtos anteriores (1 surto anterior) .....  | 101 |
| Figura 5.21 - Gráficos dos resíduos de Schoenfeld do modelo final (modelo D) desde o diagnóstico até a cirurgia da coorte de pacientes com CR do INC-RJ (n=342), com as seguintes covariáveis: número de surtos anteriores (2 ou mais surtos), diâmetro do átrio esquerdo, e tipo e gravidade de lesão valvar: IM + IAo graves e IM ou IAo graves ..... | 103 |
| Figura 5.22 - Gráficos dos resíduos de Schoenfeld do modelo final (modelo D) desde o diagnóstico até a cirurgia da coorte de pacientes com CR do INC-RJ (n=342), com as seguintes covariáveis: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo e ruptura de cordoalha mitral .....  | 104 |
| Figura 5.23 - Gráficos dos resíduos de Martingale do modelo global de Cox desde o diagnóstico até a cirurgia da coorte de pacientes com CR do INC RJ (n=342). O gráfico b representa a identificação dos <i>outliers</i> .....  | 105 |
| Figura 5.24 - Gráfico dos resíduos de Martingale do modelo nulo contra covariável idade (variável contínua) para investigação da forma funcional da coorte de pacientes com CR do INC RJ (n=348) .....  | 106 |

## Tabelas

|  |    |
|--|----|
| Tabela 5.1 - Dados referentes à coorte de pacientes com CR, INC RJ (n=348), segundo covariáveis sociodemográficas, incluindo estimativa dos tempos medianos até a cirurgia por KM e dos coeficientes dos modelos de risco proporcionais de Cox ( <i>Hazard Ratio</i> – IC 95%).....                              | 68 |
| Tabela 5.2 - Dados referentes à coorte de pacientes com CR, INC RJ (n=348), tempo mediano até a cirurgia estimado por KM segundo covariáveis clínicas avaliadas ao diagnóstico, incluindo estimativa dos coeficientes dos modelos de risco proporcionais de Cox ( <i>Hazard Ratio</i> – IC 95%).....             | 74 |
| Tabela 5.3 - Dados referentes à coorte de pacientes com CR, INC RJ (n=348), segundo covariáveis ecocardiográficas avaliadas ao diagnóstico em relação ao desfecho cirurgia, incluindo estimativa dos coeficientes dos modelos de risco proporcionais de Cox ( <i>Hazard Ratio</i> – IC 95%).....                 | 82 |
| Tabela 5.4 – Distribuição dos pacientes com cardiopatia reumática da coorte do INC RJ (n=348) segundo tipo de lesão valvar.....  | 88 |
| Tabela 5.5 – Análise univariada e multivariada dos fatores associados à cirurgia segundo covariáveis sociodemográficas na coorte de pacientes com CR, INC RJ (n=348), estimativa dos coeficientes dos modelos de risco proporcionais de Cox ( <i>Hazard Ratio</i> –IC 95%), teste de Wald e R <sup>2</sup> ..... | 92 |
| Tabela 5.6 – Análise univariada e multivariada dos fatores associados à cirurgia segundo covariáveis clínicas na coorte de pacientes com CR, INC RJ (n=348), estimativa dos coeficientes dos modelos de risco proporcionais de Cox ( <i>Hazard Ratio</i> – IC 95%), teste de Wald e R <sup>2</sup> .....         | 94 |
| Tabela 5.7 – Análise univariada e multivariada dos fatores associados à cirurgia segundo covariáveis ecocardiográficas na coorte de pacientes com CR, INC RJ (n=348), estimativa dos coeficientes dos modelos de risco proporcionais de Cox ( <i>Hazard Ratio</i> –IC 95%), teste de Wald e R <sup>2</sup> ..... | 96 |
| Tabela 5.8 – Análise multivariada dos fatores associados à cirurgia dos modelos parciais (modelos A a D) na coorte de pacientes com CR, INC RJ (n=348), estimativa dos coeficientes dos modelos de risco proporcionais de Cox ( <i>Hazard Ratio</i> – IC 95%), teste de Wald e R <sup>2</sup> .....              | 98 |
| Tabela 5.9 – Comparação pela ANOVA entre os modelos (nulo, saturado, A a D) da análise multivariada dos fatores associados à cirurgia na coorte de pacientes com CR, INC RJ (n=348). Análise de <i>deviance</i> , teste da razão de verossimilhança e R <sup>2</sup> explicativo.....                            | 99 |



|  |     |
|--|-----|
| Tabela 5.10 – Dados referentes ao teste da correlação linear das covariáveis com o tempo pelos resíduos de Schoenfeld, segundo os fatores de risco do modelo final (modelo D), onde a primeira coluna é o nome da covariável, a segunda o coeficiente de correlação ( $\rho$ ) linear, a terceira a estatística qui-quadrado (chisq) e a última o p-valor da estatística (p) ..... | 102 |
| Tabela 5.11 – Dados referentes aos pacientes identificados como <i>outliers</i> pelos resíduos de Martingale, segundo os fatores de risco do modelo final (modelo D) (n=4).....  | 106 |

## Quadros

|   |    |
|---|----|
| Quadro 2.1 – Principais manifestações clínicas da FR de acordo com os critérios diagnósticos maiores de Jones (cardite, artrite e coreia). Comparação das frequências percentuais em estudos publicados entre 1999 e 2011 ..... | 13 |
| Quadro 2.2 – Comparação das frequências percentuais das principais lesões orovalvares em pacientes com CR segundo diagnóstico Doppler-ecocardiográfico em estudos publicados entre 1999 e 2011 .....                            | 15 |
| Quadro 2.3 – Critérios Diagnósticos de Jones (adaptado de OMS 2004) .....   | 23 |
| Quadro 2.4 – Mecanismo causal e potenciais medidas preventivas para a febre reumática e cardiopatia reumática crônica. Traduzido e adaptado de Carapetis JR, 2007 .....   | 27 |

**SUMÁRIO**

|    |  |    |
|----|--|----|
| 1. | INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA.....                                      | 01 |
| 2. | REVISÃO TEÓRICA DA FR E CR .....                                     | 10 |
|    | 2.1 – Conceito fisiopatológico .....                                 | 10 |
|    | 2.2 – Manifestações clínicas.....                                    | 12 |
|    | 2.3 – Diagnóstico.....   | 21 |
|    | 2.3.1 – Critérios diagnósticos de Jones .....                        | 22 |
|    | 2.3.2 – Avaliação pela Doppler-ecocardiografia .....                 | 23 |
|    | 2.4 – Prevenção da febre reumática .....                             | 26 |
|    | 2.5 – Endocardite infecciosa .....                                   | 30 |
|    | 2.6 – A terapêutica cirúrgica na cardiopatia reumática .....         | 32 |
|    | 2.6.1– A sobrevivência ou a estimativa do tempo até a cirurgia       | 36 |
|    | 2.7 – Modelo para o estudo da sobrevivência até a cirurgia na CR.... | 38 |
| 3. | HIPÓTESE, OBJETIVOS E ASPECTOS ÉTICOS .....                          | 40 |
|    | 3.1 – Hipótese .....   | 40 |
|    | 3.2 – Objetivos .....  | 40 |
|    | 3.2.1 – Objetivo geral .....   | 40 |
|    | 3.2.2 – Objetivos específicos .....                                  | 40 |
|    | 3.3 – Aspectos éticos .....  | 41 |
| 4. | MATERIAL E MÉTODOS .....   | 42 |
|    | 4.1 – Delineamento do estudo .....                                   | 42 |
|    | 4.2 – Local do estudo .....  | 42 |
|    | 4.3 – População de estudo .....                                      | 42 |
|    | 4.3.1 – Base .....   | 42 |
|    | 4.3.2 – Elegibilidade da população .....                             | 43 |
|    | 4.3.3 – Critérios de inclusão .....                                  | 43 |
|    | 4.3.4 – Critérios de exclusão .....                                  | 43 |
|    | 4.3.5 – Período de observação da coorte.....                         | 46 |

|  |     |
|--|-----|
| 4.4 – Banco de dados .....   | 46  |
| 4.4.1 – Construção do banco de dados .....   | 46  |
| 4.4.2 – Coleta de dados .....  | 47  |
| 4.4.3 – Análise de consistência .....  | 47  |
| 4.5 – Variáveis do estudo .....  | 48  |
| 4.5.1 – Desfecho .....   | 48  |
| 4.5.2 – Censura .....  | 49  |
| 4.5.3 – Estimativa do tempo até o desfecho ou censura .....                                  | 49  |
| 4.5.4 – Covariáveis .....  | 50  |
| 4.5.4.1 – Covariáveis sociodemográficas.....   | 51  |
| 4.5.4.2 – Covariáveis clínicas.....  | 52  |
| 4.5.4.3 – Covariáveis ecocardiográficas .....  | 58  |
| 4.6 – Análise dos dados.....   | 61  |
| 4.6.1 – Modelo de regressão de Cox.....  | 62  |
| 5. RESULTADOS .....  | 65  |
| 5.1 – Análise descritiva .....   | 65  |
| 5.2 – Estimativas segundo Kaplan Meier e modelo de Cox .....                                 | 65  |
| 5.2.1 – Covariáveis sociodemográficas .....  | 67  |
| 5.2.2 – Covariáveis clínicas .....   | 73  |
| 5.2.3 – Covariáveis ecocardiográficas .....  | 81  |
| 5.3 – Análise multivariada.....  | 91  |
| 5.3.1 – Modelos baseados em covariáveis da dimensão socio-<br>demográfica (modelo 1-3) ..... | 91  |
| 5.3.2 – Modelos baseados em covariáveis da dimensão clínica<br>(modelo 4-7).....             | 93  |
| 5.3.3 – Modelos baseados em covariáveis da dimensão eco-<br>cardiográfica (modelo 8-10)..... | 95  |
| 5.3.4 – Seleção do modelo final.....   | 97  |
| 5.3.5 – Análise de resíduos .....  | 100 |
| 5.3.5.1 – Resíduos de Schoenfeld .....   | 100 |
| 5.3.5.2 – Resíduos de Martingale .....   | 104 |

|       |   |     |
|-------|---|-----|
| 6.    | DISCUSSÃO .....   | 107 |
| 6.1   | – A estimativa do tempo até a cirurgia .....  | 107 |
| 6.2   | – A influência dos fatores de risco no tempo até a cirurgia<br>estimado pelo KM e no modelo de Cox .....  | 110 |
| 6.2.1 | – A influência dos fatores de risco da dimensão socio-<br>demográfica .....                               | 110 |
| 6.2.2 | – A influência dos fatores de risco da dimensão clínica....   | 117 |
| 6.2.3 | – A influência dos fatores de risco da dimensã eco-<br>cardiográfica .....                                | 124 |
| 6.3   | – O modelo final .....  | 128 |
| 6.4   | – Limitações do estudo .....  | 129 |
| 6.5   | – Conclusões .....  | 130 |
| 7.    | CONSIDERAÇÕES FINAIS .....  | 131 |
|       | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....  | 133 |
|       | APÊNDICE 1 - O papel precursor dos bancos de dados de<br>pacientes com cardiopatia reumática no INC ..... | 150 |

*A pré-condição para que alguma coisa exista  
é a capacidade de cuidar*

*Leonardo Boff*

## 1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

No início do século XXI, a cardiopatia reumática (CR) continua ainda a figurar como a principal causa de doença cardiovascular adquirida em crianças e adultos jovens em todo o mundo (WHO, 2004). Estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2005 apontavam 15,6 milhões de portadores e 233.000 mortes por ano diretamente atribuíveis à CR no mundo (Carapetis *et al.*, 2005a). No Brasil, utilizando-se o modelo epidemiológico da OMS e tomando-se como base os dados do censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) do ano de 2010, estima-se que ocorram cerca de 38.500 novos casos de febre reumática (FR) e 19.000 de cardite reumática a cada ano, dos quais 12.800 evoluem para CR crônica (CRC).

A FR é uma doença inflamatória e multissistêmica, que ocorre por uma resposta imunológica exacerbada em crianças e adolescentes, após um quadro de faringoamigdalite de etiologia estreptocócica (Décourt, 1969), em indivíduos geneticamente predispostos (Guilherme *et al.*, 2007).

As manifestações clínicas ocorrem entre uma e cinco semanas após a infecção estreptocócica não tratada ou tratada de forma inadequada, com o desencadeamento do processo imunológico, que resulta no surto agudo, com acometimento inflamatório cardíaco – cardite reumática – em cerca de 50 a 70% dos casos (Silva *et al.*, 1999; Vasan & Selvaraj, 1999; Diógenes & Carvalho, 2005; Seckeler & Hoke, 2011), podendo este evoluir para cura, óbito ou, mais

frequentemente, para sequelas nas válvulas cardíacas, denominado CRC (Meira *et al.*, 2005).

A doença possui um caráter recidivante, e sempre que o indivíduo tiver contato com a bactéria, na ausência de prevenção e tratamento da nova infecção, reinicia-se o ciclo, com a ocorrência das recidivas, ou seja, novos surtos agudos da doença. A maioria das manifestações clínicas mimetiza o primeiro surto, mas observa-se agravamento progressivo das lesões valvares subsequentes (Taranta & Markowitz, 1989; Vasan & Selvaraj, 1999; Meira *et al.*, 2008).

Após a fase aguda e a finalização do surto inflamatório, ocorre um processo progressivo de fibrose e calcificação das válvulas acometidas. Esse processo pode levar até décadas para ocorrer e sofre a influência dos novos agravos, como novos surtos reumáticos ou episódios de endocardite infecciosa (EI), que contribuem para o agravamento do quadro (Bland & Jones, 1951).

O prognóstico do paciente com cardite pode ser muito favorável - 65 a 75% dos pacientes evoluem sem complicações futuras (Lee *et al.*, 2009). Entretanto, a resolução da cardite depende da gravidade do acometimento cardíaco no primeiro surto (Meira *et al.*, 2005), como também da ocorrência das recidivas da doença (Vasan & Selvaraj, 1999; Carapetis, 2005b).

Por outro lado, a prevenção de novos surtos, através da profilaxia secundária, com a administração regular de penicilina injetável, é reconhecida como um fator de proteção para a ocorrência de recidivas (Manyemba & Mayosi, 2008) e também como um fator que contribui para a redução da gravidade das lesões nas válvulas cardíacas ao longo do acompanhamento desses pacientes (Tompkins *et al.*, 1972).



Todavia, o desafio é garantir a adesão por parte dos pacientes à realização da profilaxia secundária, por se tratar de um tratamento doloroso, prolongado, com medicação injetável, sendo frequente a irregularidade na aplicação das injeções e a consequente recidiva da doença (Herdy, 1996; Borges *et al.*, 2005; Pelajo *et al.*, 2010; Breda *et al.*, 2011). Convive-se ainda com o temor da equipe de saúde em relação à possibilidade de ocorrerem reações alérgicas à administração da penicilina, o que faz com que sejam criadas dificuldades para a realização desse tratamento na rede básica de saúde (Lue *et al.*, 1979; Nordet *et al.*, 2008).

A indicação da terapêutica cirúrgica se faz necessária quando, na fase aguda da doença, evidencia-se insuficiência grave da válvula mitral e/ou aórtica, com quadro de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) não responsiva ao tratamento clínico; ou quando há complicação anatômica envolvendo a mecânica valvar que impossibilita a compensação hemodinâmica, como ruptura de cordoalha ou perfuração da válvula mitral (Barbosa *et al.*, 2009). Nesses casos será avaliada a possibilidade de realização de plastia da válvula e/ou troca valvar com implante de próteses artificiais.

A cirurgia cardíaca é indicada também para os pacientes que apresentam lesões valvares graves, com aumento progressivo da área cardíaca e/ou disfunção miocárdica progressiva (Argüelles *et al.*, 2002), ainda que estejam assintomáticos, para evitar evolução para óbito por morte súbita. Nesses casos deve-se garantir que a cirurgia seja realizada em centros com comprovada experiência em avaliação e tratamento cirúrgico de pacientes com lesões valvares (Bonow *et al.*, 2008).

A tomada de decisão para indicação cirúrgica é habitualmente realizada sob critérios clínicos de dificuldade de estabilização do quadro hemodinâmico na fase aguda da cardite (Cilliers, 2006; Barbosa *et al.*, 2009). Todavia, trata-se de uma difícil decisão, já que a cirurgia de reparo ou plastia valvar nem sempre é bem sucedida em válvulas reumáticas com fibrose ou calcificação (Antunes *et al.*, 1987; Lucchese *et al.*, 1992; Duran *et al.*, 1994; Pomerantzeff, 2009), e os seus resultados cirúrgico e prognóstico a longo prazo podem ser influenciados por novos surtos da doença (Gitlinov *et al.*, 1997) e pela ocorrência de EI, principalmente antes dos 30 anos de idade (Aoun *et al.*, 1997).

Além disso, próteses biológicas implantadas em crianças e adolescentes tornam-se calcificadas em poucos anos (Snitcowsky, 1983; Atik *et al.*, 1999); e próteses mecânicas trazem consigo a necessidade da utilização de anticoagulantes orais por toda a vida (John *et al.*, 1990; Travancas *et al.*, 2009). Ambas as próteses acabam se tornando fatores de risco que devem ser considerados na tomada de decisão (Victor, 1999).

Através dos dados do sistema DATASUS, verifica-se que no período de 2005 a 2007 foram registradas 23.482 internações por CR e 29.126 cirurgias valvares no Brasil, com o custo de tratamento clínico e de procedimentos intervencionistas de cirurgia valvar e valvuloplastia com cateter balão de 393,5 milhões de reais (DATASUS, 2011).

Apesar da FR ser considerada "*das doenças cardíacas, a mais passível de prevenção!*" (Snitcowisky, 1993; Spina, 2008), e sua profilaxia ter sido reconhecida como prioridade para a OMS há mais de uma década (WHO, 1999), além do custo

benefício favorável dos programas de prevenção ser reconhecido há décadas (WHO, 2004; Carapetis *et al.*, 2005b; McDonald *et al.*, 2005; Marijon *et al.*, 2008), o seu controle permanece um desafio para muitos países menos desenvolvidos, onde se encontram 95% dos pacientes com CRC (Carapetis *et al.*, 2005b) e onde os efeitos mais devastadores da doença se evidenciam em crianças e adultos jovens nos anos mais produtivos de suas vidas (WHO, 2004).

Sabe-se que fatores socioeconômicos e ambientais, como a escassez de recursos para prover a assistência médica adequada, a falta de conhecimento sobre a doença na comunidade e a falta de treinamento das equipes de saúde são determinantes da magnitude da doença na comunidade (WHO, 2004) e influenciam a gravidade da FR e da CR.

Existe ainda um impacto social e econômico adicional, quando são analisados os custos indiretos, como o nível de repetência escolar e perda de dias de trabalho pelos pacientes e seus familiares, chegando esses a atingir 1,3% da renda familiar anual (Terrerri *et al.*, 2002).

Na análise de morbidade pelo cálculo do índice *DALYs - disability-adjusted life years* (anos potenciais de vida perdidos ajustados para incapacidade) Murray (1994) demonstrou o total de 55.000 anos de vida perdidos em decorrência da FR, ou seja, 26 anos por paciente por ano no Brasil, baseado em dados do ano 2000.

No entanto, a FR ainda não foi considerada dentro das ações prioritárias na saúde pública brasileira, apesar dos esforços envidados por profissionais que atuam no cuidado dos pacientes portadores de CR e que têm buscado sensibilizar os gestores para a necessidade de programas de prevenção para o controle da doença desde a década de 1980 (Torres, 1994; Snitcowsky, 1996, Gracie e Sbaffi,

1996; Müller e Goldenzon, 2006). Por outro lado, a formulação da Política Nacional de Atenção Cardiovascular de Alta Complexidade do Ministério da Saúde (MS) com a regulamentação da cirurgia cardiovascular pediátrica no Brasil só se deu em 2004 (Pinto Júnior *et al.*, 2009).

Embora a CR seja uma doença prevalente no nosso meio, que gera alto custo social e econômico para o país, uma vez que incide no indivíduo em idade produtiva, levando a uma situação de repetidas internações e afastamento das atividades educacionais e laborativas (Terrerri *et al.*, 2002), são escassos os estudos que avaliam o risco de acordo com intervalo de tempo decorrido do momento do diagnóstico até a realização de cirurgia cardíaca nessa população.

Em sua dissertação de mestrado, Müller (2008a) avaliou uma amostra de conveniência de 139 crianças e adolescentes com CR, acompanhados pelo período mínimo de dois anos no Instituto Nacional de Cardiologia (INC), entre julho de 1986 e dezembro 2005. Nesta população, 42,4% foram submetidos a cirurgia cardíaca valvar. O tempo de seguimento médio foi de 9,9 anos (2-21 anos) e a taxa de mortalidade foi de 4,3%. Todos os pacientes que evoluíram para óbito eram portadores de próteses valvares. A EI foi uma complicação grave, presente em 8,6% da população estudada, com uma taxa de letalidade de 25%.

O presente estudo avalia a coorte de pacientes – crianças e adolescentes - portadores de CR em seguimento no INC nas últimas duas décadas, através de técnicas de análise de sobrevivência, que permitem estimar o tempo até a realização de cirurgia cardíaca e o efeito dos fatores associados a esse desfecho. As técnicas estatísticas de análise de sobrevivência, que têm como foco de

investigação exatamente o tempo decorrido entre a observação de um evento inicial e a ocorrência de um desfecho, ou evento final, apresentaram-se como a metodologia mais adequada para o estudo deste tema em questão.

Tais técnicas têm sido muito utilizadas para o estudo de seguimento a longo prazo de pacientes submetidos a cirurgia cardíaca e para a comparação entre as diversas técnicas aplicadas. Contudo, a avaliação do tempo até a realização da cirurgia valvar não tem sido objeto de estudo e publicação disponível na literatura médica. Mesmo considerando o importante incremento nos estudos de sobrevivência com utilização do método de Kaplan-Meier e dos modelos de Cox nas últimas décadas, os poucos estudos encontrados (4 artigos sobre "*Kaplan-Meier and Cox and rheumatic fever*" e 6 artigos sobre "*Kaplan-Meier and Cox and rheumatic heart disease*") indicam ser oportuna a aplicação do método para o estudo da CR em particular.

A realização de cirurgia cardíaca é procedimento de alta complexidade que requer infraestrutura e equipe multidisciplinar e que só pode ser realizado em centros especializados que disponham de recursos humanos capacitados e dos recursos tecnológicos mais avançados. Este estudo foi realizado no INC, que é originário do antigo Hospital Nossa Senhora das Vitórias. Foi fundado em 1973, com o nome de Hospital de Cardiologia de Laranjeiras, vinculado ao Instituto Nacional de Previdência Social (INPS). Em 2000, tornou-se o Instituto Nacional de Cardiologia Laranjeiras (INCL), vinculado diretamente ao MS; em 2004, foi designado como Centro de Referência em Doenças Cardiovasculares do MS. Tendo sido originalmente um hospital cardiológico com foco em diagnóstico e cuidados clínicos, realizou a primeira cirurgia cardíaca em adultos em 1979, e

pediátrica, em 1986. A partir de 2000 passou a priorizar o atendimento a pacientes com indicação de procedimentos hemodinâmicos intervencionistas e cirurgia.

Em relação à CR, o INC foi designado formalmente como Centro de Referência para atendimento dos pacientes portadores de FR em dezembro de 1995, pela Portaria nº 4905 do MS. Em 2003 o Instituto criou o Programa de Prevenção à Febre Reumática (PREFERE), com o que consolidou junto à comunidade cardiológica o seu compromisso com os pacientes portadores de CR (Xavier *et al.*, 2004; Müller *et al.*, 2008b; Nascimento *et al.*, 2009; Herdy *et al.*, 2011). Esta autora participou pessoalmente dos processos envolvidos no cuidado aos pacientes reumáticos no INC desde a década de 1980, quando participou da organização do Serviço de Pós-operatório Infantil, e de suas rotinas; posteriormente representou o INC no Grupo de Trabalho em Febre Reumática do Rio de Janeiro (GT-FR); implantou o programa de dispensação de penicilina benzatina no ambulatório geral e infantil; criou o “Clube da Prótese” e colaborou na organização do Ambulatório de Controle de Anticoagulação. Foi autora do Projeto PREFERE e tem coordenado o programa nos últimos anos. Finalmente é uma das responsáveis pela criação dos bancos de dados dos pacientes com patologias orovalvares no INC, conforme explicitado no Apêndice 1.

As informações obtidas e analisadas nesta investigação revelam a gravidade da população acometida pela CR no nosso meio e as dificuldades para a manutenção da prevenção secundária, acarretando novos surtos da doença e complicações, com conseqüente necessidade de internação e/ou cirurgia cardíaca. Revelam, ainda, o desafio decorrente das dificuldades e problemas para

os centros de referência no acompanhamento desses pacientes, seja no tratamento clínico ou cirúrgico da CR. Este estudo traz subsídios para o estudo da CR e sua carga de doença, e fornece elementos fundamentais para os gestores responsáveis pela elaboração de políticas e pelo planejamento de ações específicas para o controle da FR e da CR no Brasil.

## 2 – REVISÃO TEÓRICA DA FR E CR

### 2.1 - Conceito fisiopatológico

A FR é uma doença sistêmica do tecido conjuntivo, de natureza inflamatória, desencadeada entre uma e cinco semanas após uma infecção da orofaringe causada pelo estreptococo  $\beta$ -hemolítico do grupo A (EBHGA) nos indivíduos suscetíveis.

Embora ainda não completamente compreendida, sabe-se atualmente que a patogênese da FR e da CRC é decorrente de uma rede complexa de interações imunes desencadeada pelo EBHGA ou *Streptococcus pyogenes*, as quais levam a lesões auto-imunes, órgão-específicas, progressivas e permanentes, mediadas por linfócitos T e citocinas inflamatórias.

Estudos populacionais demonstraram que há uma associação da doença com os antígenos de classe II e que cada população tem seu próprio marcador (HLA-DR) para suscetibilidade à FR. O alelo encontrado com maior frequência é o HLA-DR7, independentemente da etnia. A incidência de FR após faringoamigdalite estreptocócica é praticamente a mesma em todo o mundo (entre 1%-5%), não variando em populações diferentes. No Brasil são identificados com maior frequência os alelos HLA-DR7 e DR53 (Guilherme *et al.*, 1991; Guilherme *et al.*, 2007).

O mecanismo patogênico se dá por mimetismo molecular, em que linfócitos T reconhecem simultaneamente segmentos da proteína M do estreptococo e proteínas do tecido cardíaco, incluindo a miosina e a vimentina, entre outras.



Recentes estudos genéticos sugerem a associação de diferentes alelos com lesões valvares específicas, como a estenose mitral (EM) e a insuficiência aórtica (IAo) (Guilherme *et al.*, 2011a e 2011b).

A doença ocorre em episódios (surto) repetidos, denominados de recidivas, a partir do segundo surto, desencadeados a partir de novas infecções estreptocócicas e que levam a agravamento progressivo das lesões valvares (Bland & Jones, 1951; Vasan & Selvaraj, 1999; Carapetis, 2005b), conforme representado de forma esquemática na Figura 2.1.

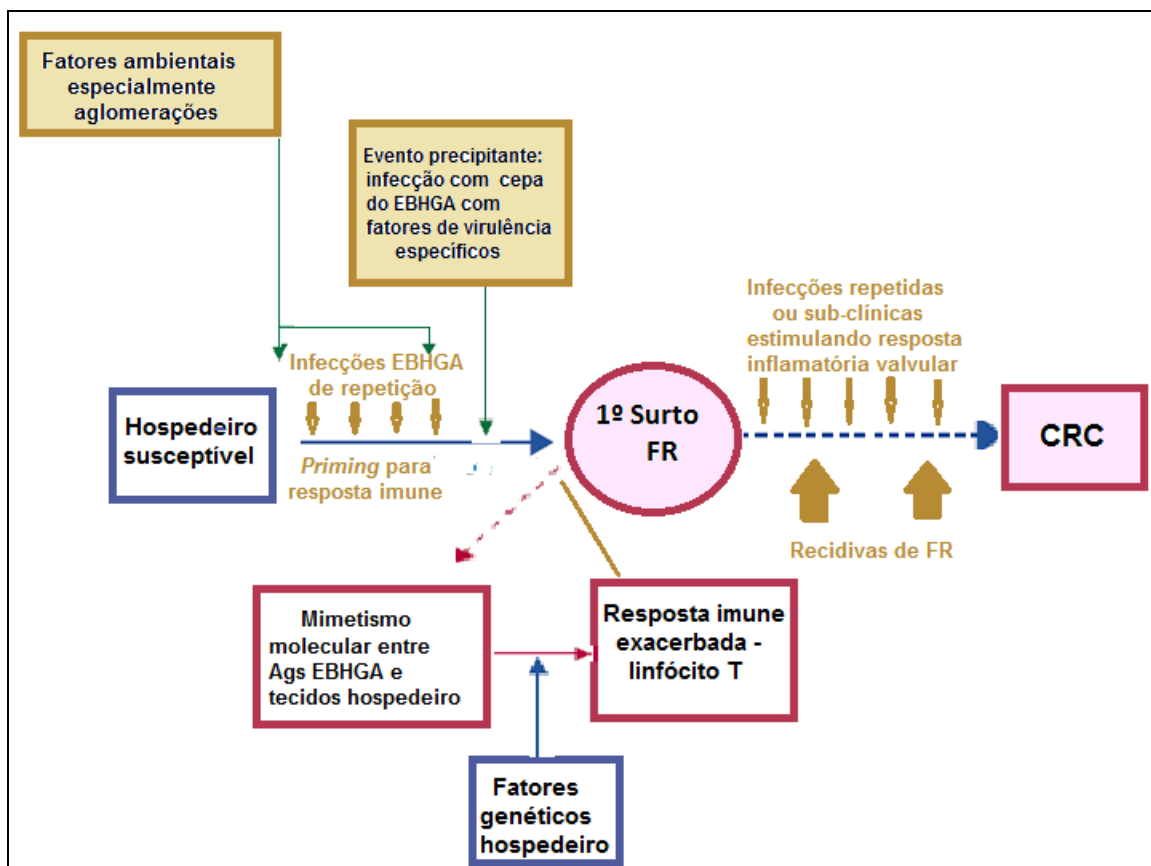


Figura 2.1 – Mecanismo fisiopatológico para FR e CRC. Adaptado de Carapetis *et al.* (2005b).

## 2.2 - Manifestações clínicas

O EBHGA é responsável por 15-30% das faringoamigdalites em crianças e 5-10% em adultos (Bisno *et al.*, 2002). A FR acomete mais frequentemente pacientes na faixa etária de 5 a 15 anos (Lue *et al.*, 1979; Aziz *et al.*, 1992; Mota *et al.*, 1992; Silva *et al.*, 1999; Bitar *et al.*, 2000), mas são relatados casos a partir de 2 anos de idade, que apresentam maior gravidade clínica quando cursam com cardite (Tani *et al.*, 2003; Breda *et al.*, 2011; Herdy *et al.*, 2011). Em relação ao sexo, não se observam diferenças de incidência da doença entre os gêneros (Mota *et al.*, 1992; Silva *et al.*, 1999; Marijon *et al.*, 2008; Herdy *et al.*, 2011).

A doença cursa com apresentações clínicas diversas, tendo como principais órgãos acometidos as articulações, o coração e o cérebro.

A poliartrite é a manifestação encontrada com maior frequência, podendo estar presente em 60 a 80% dos episódios de FR aguda (Silva *et al.*, 1999; Ravisha *et al.*, 2003; Pereira *et al.*, 2007), mas, relatos mais recentes referem frequências semelhantes para artrite e cardite (Mota *et al.*, 2010), provavelmente em função da utilização do ecocardiograma como método diagnóstico de rotina para esses pacientes (Quadro 2.1). Já a coreia é de ocorrência menos comum, sendo relatada em cerca de 20% a 40% dos pacientes (Silva *et al.*, 1999; Dajani, 2001), mas é frequentemente associada à cardite, que pode passar despercebida na fase aguda e evoluir tardiamente para CRC (Vasan e Selvaraj, 1999; Carapetis & Currie, 1999).

A cardite é a manifestação mais temida, pela sua morbimortalidade seja na fase aguda da doença seja pela evolução para lesões valvares residuais a longo

prazo (Taranta e Markowitz, 1989). Já em 1840, Jean Baptiste Bouillot afirmou que: “a febre reumática lambe as articulações, mas morde o coração” (Bouillot *apud* Guilherme *et al.*, 2005a). Meira e colaboradores (2005) relataram a evolução para CRC na maioria dos pacientes acompanhados (72%), além de óbito na fase aguda da doença em 3% da população estudada.

Quadro 2.1 – Principais manifestações clínicas da FR de acordo com os critérios diagnósticos maiores de Jones (cardite, artrite e coreia). Comparação das frequências percentuais em estudos publicados entre 1999 e 2011.

| <b>Autor e ano</b>                        | <b>n</b> | <b>Cardite<br/>%</b> | <b>Artrite<br/>%</b> | <b>Coréia<br/>%</b> |
|---|----------|----------------------|----------------------|---------------------|
| <i>Silva et al. - 1999</i>                | 786      | 50,4                 | 57,6                 | 34,8                |
| <i>Mota e Meira - 1999</i>                | 402      | 71,4                 | 72,9                 | 11,9                |
| <i>Karaaslan et al. - 2000</i>            | 274      | 60,9                 | 81,4                 | 17,9                |
| <i>Bitar et al., 2000</i>                 | 91       | 93,0                 | 39,0                 | 2,0                 |
| <i>Ravisha et al. – 2003<br/>1º surto</i> | 250      | 67,6                 | 42,0                 | 18,8                |
| <i>Ravisha et al. – 2003<br/>Recidiva</i> | 224      | 79,5                 | 48,6                 | 5,8                 |
| <i>Chagani e Aziz - 2003<br/>1º Surto</i> | 57       | 61,4                 | 61,4                 | 15,8                |
| <i>Chagani e Aziz – 2003<br/>Recidiva</i> | 104      | 96,2                 | 36,5                 | 3,8                 |
| <i>Borges et al. - 2005</i>               | 99       | 69,7                 | 21,4                 | 6,1                 |
| <i>Terreri et al., 2006</i>               | 193      | 50,8                 | 70,5                 | 35,2                |
| <i>Pereira et al. - 2007</i>              | 81       | 80,2                 | 58,0                 | 34,6                |
| <i>Müller – 2008a</i>                     | 139      | 83,9                 | 45,2                 | 14,0                |
| <i>Brenda et al., 2011</i>                | 88       | 48,9                 | 59,1                 | 5,7                 |

Na cardite, todo o coração é atingido pelo processo inflamatório (pancardite), mas é o comprometimento valvar que mais chama a atenção, já que o processo de fibrose (cicatrização) após a inflamação determina as sequelas valvares, principalmente da valva mitral (90% dos casos), seguida pela da valva aórtica (35% dos casos). A lesão da válvula aórtica é mais frequente no sexo masculino e pode ocorrer em associação com a lesão mitral ou isolada, aumentando com a idade (Vasan e Selvaraj, 1999; Diógenes e Carvalho, 2005). O acometimento tricúspide é mais raro, em geral associado à doença da valva mitral (Bonow *et al.*, 1998), e o da valva pulmonar é excepcional (Talwar *et al.*, 2006). O Quadro 2.2 apresenta as principais lesões orovalvares na CR de acordo com estudos publicados na literatura.

Nos surtos iniciais da FR são encontradas lesões regurgitantes de insuficiência valvar, principalmente a insuficiência mitral (IM), decorrentes do espessamento das cúspides, de nódulos valvulares e da diminuição de mobilidade dos folhetos, levando a falhas de coaptação e, por vezes, à ruptura de cordoalhas (Diógenes e Carvalho, 2005), que pode ocasionar insuficiência cardíaca grave e necessidade de tratamento cirúrgico precoce (Barbosa *et al.*, 2009).

Quadro 2.2 – Comparação das frequências percentuais das principais lesões orovalvares em pacientes com CR segundo diagnóstico Doppler-ecocardiográfico em estudos publicados entre 1999 e 2011.

| Autor e ano                                     | n   | Válv.  | IM   | Válv.   | IM + |      |      |      |
|---|-----|--------|------|---------|------|------|------|------|
|   |     | Mitral | %    | Aórtica | IAo  | IAo  | IT   | DLM  |
|   |     | %      | %    | %       | %    | %    | %    | %    |
| <i>Silva et al. - 1999</i>                      | 786 |        | 75,7 |         | 25,2 |      | 9,0  |      |
| <i>Mota e Meira - 1999</i>                      | 402 | 99,3   | 78,8 | 28,5    |      | 19,9 | 5,4  |      |
| <i>Karaaslan et al. - 2000</i>                  | 274 | 95,8   | 57,5 | 40,1    | 4,2  | 35,9 | 4,4  | 2,4  |
| <i>Bitar et al., - 2000</i>                     | 91  | 86,0   | 67,0 | 35,0    | 5,0  | 30,0 | 3,0  |      |
| <i>Ravisha et al. – 2003</i>                    | 250 |        | 60,0 | 25,6    | 1,2  | 16,0 | 14,3 | 39,2 |
| <i>Chagani e Aziz - 2003</i><br><i>1º Surto</i> | 57  | 94,0   | 80,0 | 20,0    |      | 14,0 | 6,0  |      |
| <i>Chagani e Aziz – 2003</i><br><i>Recidiva</i> | 104 | 85,0   | 13,0 | 54,0    |      | 43,0 | 11,0 |      |
| <i>Borges et al. - 2005</i>                     | 99  | 54,5   | 36,6 | 23,2    | 8,1  | 9,1  | 5,0  |      |
| <i>Müller – 2008a</i>                           | 139 | 97,1   | 82,7 | 56,1    | 10,8 | 45,3 | 35,9 |      |
| <i>Breda - 2011</i>                             | 88  | 42,0   | 28,4 | 17,1    | 5,0  | 12,5 | 3,4  |      |

A cardite é classificada em 3 categorias, conforme proposto por Décourt (1969) e adaptado posteriormente por Meira (2000), levando em consideração a gravidade do quadro clínico, dos achados radiológicos, eletrocardiográficos e Doppler-ecocardiográficos em:

Cardite leve: presença de taquicardia desproporcional à febre, abafamento da primeira bulha, sopro sistólico mitral, área cardíaca normal, radiografia de tórax (RX tórax) e eletrocardiograma (ECG) normais, com exceção do prolongamento do intervalo entre as ondas P e R (intervalo PR); IM e IAo leves ou leves/moderadas ao Eco 2D Doppler, com ventrículo esquerdo (VE) de dimensões normais;

Cardite moderada: taquicardia persistente e sopro de regurgitação mitral mais intenso, porém sem frêmito, associado ou não ao sopro aórtico diastólico; sopro de Carey Coombs pode estar presente; sinais incipientes de insuficiência cardíaca, aumento leve da área cardíaca e congestão pulmonar discreta podem ser encontrados no RX tórax; no ECG, extrassístoles, alterações no segmento de onda ST-T, baixa voltagem, aumento dos intervalos PR e entre as ondas Q e T; ao Eco 2D Doppler, IM leve a moderada, isolada ou associada à IAo leve a moderado e aumento leve a moderado do átrio esquerdo (AE) e VE;

Cardite grave: sinais e sintomas de insuficiência cardíaca; arritmias, pericardite e sopros de IM grave e/ou IAo grave; ao RX tórax, cardiomegalia e sinais de congestão pulmonar; no ECG, sobrecarga do VE e, às vezes, do ventrículo direito; ao Eco 2D Doppler, IM e/ou IAo grau moderado/grave, e aumento do AE e VE, além de sinais de hipertensão arterial pulmonar (HAP).

A avaliação do paciente cardiopata tem sido realizada através da estratificação pela classe funcional (CF) de acordo com a orientação da *New York Heart Association* - NYHA (American Heart Association, 1994)<sup>1</sup>, que é utilizada universalmente para a classificação dos pacientes cardiopatas em relação à

---

<sup>1</sup> Classificação publicada pela NYHA em 1928 para pacientes cardiopatas, baseada na gravidade do quadro clínico e prognóstico. Foi revista e atualizada várias vezes, sendo a última publicação de 1994 após revisão pelo *Criteria Committee of the American Heart Association*.

presença de sintomas que traduzem o grau de insuficiência cardíaca independente da etiologia da doença de base. Essa estratificação pode ser utilizada tanto para a fase aguda como para a fase crônica da doença e divide os pacientes em 4 categorias, segundo a gravidade do quadro clínico e prognóstico, conforme discriminado a seguir:

CF I – sem sintomas aos esforços físicos e sem limitação para atividade física;

CF II – sem sintomas em repouso, sintomas aos médios esforços: fadiga, palpitação ou dispneia, com limitação leve à atividade física;

CF III – sem sintomas em repouso, sintomas aos pequenos esforços: fadiga, palpitação ou dispneia, com limitação importante à atividade física;

CF IV – sintomas de insuficiência cardíaca mesmo em repouso, com piora dos sintomas ao realizar qualquer atividade física.

Na FR aguda, o quadro de insuficiência cardíaca está, portanto, associado a cardite de grau no mínimo moderado, o que corresponde a pacientes em CF II (insuficiência cardíaca leve); CF III (insuficiência cardíaca moderada); ou CF IV (insuficiência cardíaca grave). Sua frequência é relatada entre 36% e 44% dos casos (Aziz *et al.*, 2003; Bitar *et al.*, 2000). Na cardite moderada e grave, está indicado: internação hospitalar, repouso no leito, tratamento com medicação anticongestiva e uso de corticosteróides, para controle do processo inflamatório, que pode ser administrado por via oral ou endovenoso (pulsoterapia) nos pacientes mais graves (Human *et al.*, 1984; Snitcowsky, 1992; Herdy *et al.*, 1999; Camara *et al.*, 2001; Barbosa *et al.*, 2009; Cilliers *et al.*, 2009; Herdy *et al.*, 2011).

O quadro da insuficiência cardíaca pode ser agravado ainda mais pela ruptura de cordoalha mitral, complicação anatômica secundária à intensa inflamação da válvula, podendo ocorrer em graus variados e que causa aumento da regurgitação pela válvula mitral e descompensação hemodinâmica de difícil controle (Hwang & Lam, 1968; al Kasab *et al.*, 1988; Pomerantzeff *et al.*, 1992; Herdy *et al.*, 1996; Hillman *et al.*, 2004; Herdy *et al.*, 2011).

Uma vez cessado o surto agudo, a lesão valvar pode evoluir para melhora e resolução, ou, para CRC, caso este em que na válvula mitral (mais acometida) observam-se graus variados de espessamento valvar e sub-valvar, redução de mobilidade e retração dos folhetos, fusão comissural e calcificação, associados a um quadro variado de insuficiência, estenose ou dupla lesão mitral (DLM) (Vasan *et al.*, 1996).

Esse processo pode ser compreendido tomando-se como exemplo a história natural da lesão mitral. Esta pode ser comparada a um pêndulo, movendo-se desde a situação de regurgitação (insuficiência) até a resolução e normalização funcional, como no caso dos pacientes em profilaxia regular e sem surtos adicionais. Outros pacientes podem evoluir para o desenvolvimento de DLM (insuficiência e estenose), com o passar do tempo, e a ocorrência de recidivas.

O pêndulo pode mover-se para a extrema esquerda – IM grave, no caso de um surto grave, retornar e se manter na posição neutra. Da mesma forma, pode mover-se para a extrema direita – estenose mitral – sem nenhuma evidência de ter se movido para a esquerda, caso encontrado nos 30 a 40% de pacientes adultos portadores de EM, que referem não se lembrar de nenhuma sintomatologia anterior sugestiva de FR (Bland & Jones, 1951). Esses pacientes



são reconhecidos hoje como portadores de cardite subclínica, insidiosa ou silenciosa. Para um determinado paciente, o pêndulo pode iniciar ou parar em qualquer ponto do arco (Minich *et al.*, 1999), como representado na Figura 2.2.

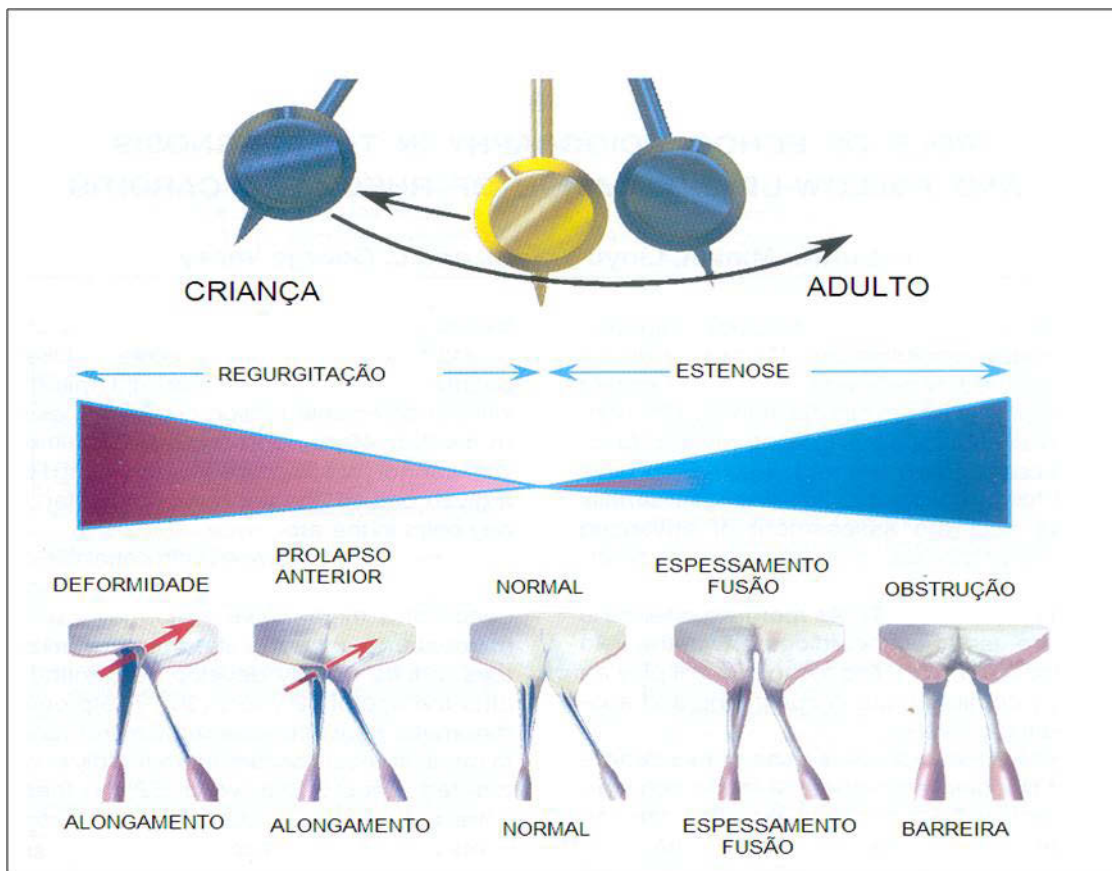


Figura 2.2 – Representação esquemática da evolução da valvopatia reumática mitral. Na parte superior durante a história natural o ponteiro do pêndulo pode parar em qualquer ponto do seu arco. Na parte inferior, as alterações patológicas das cordas tendíneas e dos folhetos da válvula mitral que correspondem ao grau de estenose ou regurgitação. Adaptado de Minich *et al.*(1999).

A influência temporal da história natural da cardiopatia mitral foi representada graficamente por Marcus e colaboradores (1994), baseado no diagnóstico cirúrgico da coorte de 714 pacientes com CR de Soweto na África do Sul, submetidos a cirurgia cardíaca no período entre 1983 e 1986 (Figura 2.3). Observa-se que 89% dos pacientes com IM isolada tinham menos de 30 anos, enquanto apenas 20% dos pacientes com EM tinham idade inferior a 20 anos.

são reconhecidos hoje como portadores de cardite subclínica, insidiosa ou silenciosa. Para um determinado paciente, o pêndulo pode iniciar ou parar em qualquer ponto do arco (Minich *et al.*, 1999), como representado na Figura 2.2.

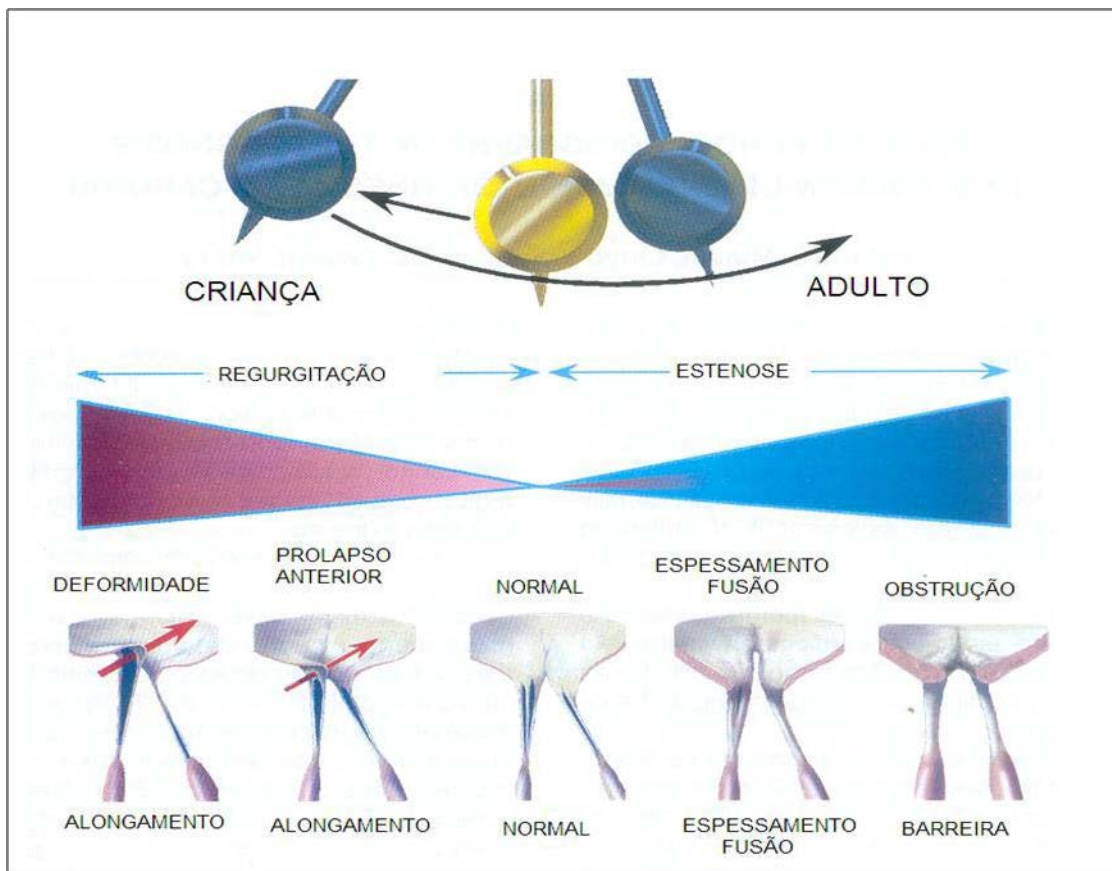


Figura 2.2 – Representação esquemática da evolução da valvopatia reumática mitral. Na parte superior durante a história natural o ponteiro do pêndulo pode parar em qualquer ponto do seu arco. Na parte inferior, as alterações patológicas das cordas tendíneas e dos folhetos da válvula mitral que correspondem ao grau de estenose ou regurgitação. Adaptado de Minich *et al.*(1999).

A influência temporal da história natural da cardiopatia mitral foi representada graficamente por Marcus e colaboradores (1994), baseado no diagnóstico cirúrgico da coorte de 714 pacientes com CR de Soweto na África do Sul, submetidos a cirurgia cardíaca no período entre 1983 e 1986 (Figura 2.3). Observa-se que 89% dos pacientes com IM isolada tinham menos de 30 anos, enquanto apenas 20% dos pacientes com EM tinham idade inferior a 20 anos.

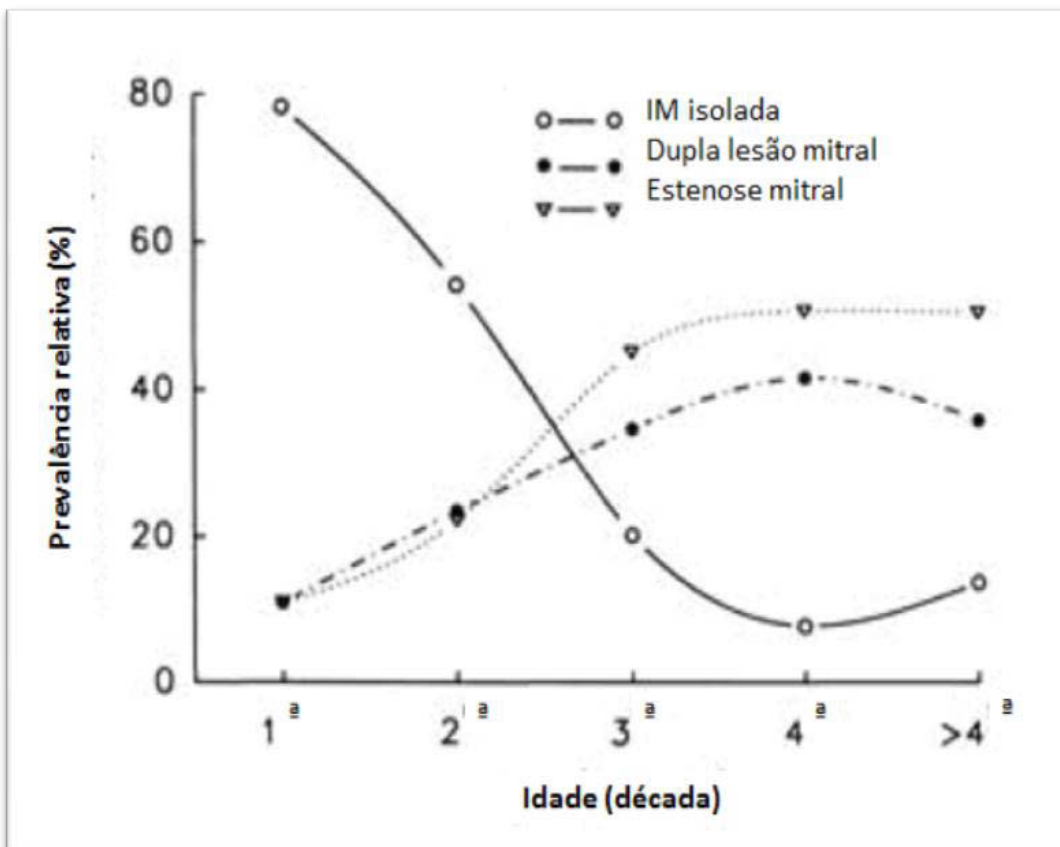


Figura 2.3 - Análise da progressão temporal da prevalência relativa das lesões da válvula mitral: IM isolada, DLM e EM isolada, segundo a idade em décadas. Adaptado de Marcus *et al.*, 1994

As lesões de insuficiência valvar determinam, do ponto de vista hemodinâmico, sobrecarga de volume, causando dilatação das cavidades esquerdas (AE e VE) e disfunção ventricular esquerda; enquanto que as lesões de estenose levam a sobrecarga de pressão, para o qual a resposta do músculo cardíaco é o grande aumento do AE no caso da EM.

Ocorre, entretanto, que a sobrecarga de volume da IM crônica pode ser bem tolerada por muitos anos, permanecendo o paciente assintomático, em CF I, o que retarda o reconhecimento da disfunção ventricular, divisor de águas para a indicação cirúrgica. Os pacientes com IM grave podem evoluir com grande aumento do AE - átrio esquerdo gigante – e apresentar fibrilação atrial (FA) como

complicação. Esses, porém, estão menos propensos a cursar com tromboembolismo e acidentes vasculares encefálicos (AVE) associado à FA, o que é uma complicação bem mais frequente nos pacientes com EM (WHO 2004).

No quadro de EM, os pacientes estão particularmente suscetíveis a desenvolver FA, pela grande dilatação do AE. Quando isso ocorre, observa-se que além do risco de tromboembolismo e de possível embolia sistêmica, os pacientes em geral cursam com piora da sintomatologia e da CF pela diminuição do débito cardíaco causado pela arritmia atrial. A incidência de embolia sistêmica tem sido estimada em 1,5 a 4,7% por ano para os pacientes com CRC mitral, incluindo os AVE. Essa incidência aumenta de forma significativa após o início da FA, e é consideravelmente maior para os pacientes com EM, comparados aos com IM pura (WHO, 2004).

Outra complicação das lesões mitrales, mas principalmente da EM é o desenvolvimento de HAP secundária ao aumento de pressão no AE, seguida nos casos mais graves por falência do coração direito, edema e ascite.

Muitos pacientes evoluem para DLM, na qual ocorrem os dois tipos de mecanismos patológicos simultaneamente, levando a graus variados de insuficiência e estenose combinados. Uma das lesões pode ser grave e predominar, ou ambas podem se manter num equilíbrio balanceado e causando pouca ou nenhuma sintomatologia.

### **2.3 - Diagnóstico**

### 2.3.1 – Critérios diagnósticos de Jones

Devido à possibilidade de apresentações clínicas variadas e à não existência de um sinal, sintoma ou prova diagnóstica patognomônica da doença, o diagnóstico da FR deve ser realizado em bases clínicas e com apoio de provas laboratoriais. Em 1944, Jones propôs critérios para auxiliar no diagnóstico da FR aguda, que passaram a ser utilizados universalmente e que foram posteriormente revisados, modificados e finalmente revalidados pela *American Heart Association* (AHA) em 2002 (Ferrieri *et al.*) e pela OMS, que manteve as orientações da AHA (WHO 2004).

Esses critérios se dividem em maiores e menores e devem ser acompanhados da evidência da infecção estreptocócica prévia (Quadro 2.3). A presença de dois sinais maiores ou de um sinal maior e dois menores, associados à evidência de infecção estreptocócica recente, indica alta probabilidade diagnóstica de FR aguda. No entanto, no caso de recidiva com lesão valvar prévia, o diagnóstico pode ser realizado apenas com dois critérios menores associados à evidência da infecção estreptocócica prévia; e na cardite insidiosa e em lesões crônicas típicas (EM isolada, DLM e/ou valvopatia aórtica), não é necessário nenhum outro critério para selar o diagnóstico (WHO, 2004).

Quadro 2.3 – Critérios Diagnósticos de Jones (adaptado de OMS 2004)

| <b>Manifestações maiores</b>  | <b>Manifestações menores</b>                       |
|---|--|
| Poliartrite   | <b><i>Clínicas:</i></b>                            |
| Cardite   | Febre  |
| Coréia  | Artralgia  |
| Eritema marginado   | <b><i>Laboratoriais:</i></b>                       |
| Nódulo subcutâneo   | Elevação dos níveis da proteína C reativa          |
|   | Aumento da velocidade de hemossedimentação         |
|   | Prolongamento no intervalo PR do eletrocardiograma |
| Evidências de infecção estreptocócica prévia (últimos 45 dias)  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Cultura de orofaringe positiva para estreptococo <math>\beta</math> hemolítico do grupo A</i></li> <li>- <i>Aumento dos títulos dos anticorpos anti-estreptocócicos (ASO) ou outro anticorpo estreptocócico</i></li> <li>- <i>Teste rápido para antígeno EBHGA</i></li> <li>- <i>História de episódio de escarlatina recente</i></li> </ul> |  |

### 2.3.2 - Avaliação pela Doppler-ecocardiografia

O ecocardiograma transtorácico com Doppler (ECO) – método complementar de imagem não invasivo – é um exame de grande utilidade na investigação das alterações morfológicas e funcionais decorrentes da FR, nas fases aguda e crônica (Narula *et al.*, 1999; Diógenes e Carvalho, 2005; Vijayalakshmi *et al.*, 2005; Meira *et al.*, 2006; Marijon *et al.*, 2007). Apesar da ecocardiografia ser considerada hoje ferramenta indispensável na investigação dos pacientes com suspeita de acometimento reumático, ainda não existe consenso quanto à sua incorporação aos critérios diagnósticos de Jones (Ferrieri *et al.*, 2002; WHO, 2004; Marijon *et al.*, 2008).

O ecocardiograma unidimensional (*M-mode*) nas décadas de 1960 e 1970 já possibilitava avaliar os diâmetros das câmaras cardíacas e a função sistólica ventricular; evidenciar a presença de derrame pericárdico, e demonstrar a presença de estenose ou insuficiência valvar. Sua utilização estava limitada, no entanto, por apresentar baixa sensibilidade e especificidade para a avaliação das lesões reumáticas (Feigenbaum, 1986; Minich *et al.*, 1999).

Seguiu-se então, na década de 1980, o advento do ecocardiograma bidimensional, que possibilitou evidenciar as características anatômicas das valvas e sua movimentação em tempo real; e a implementação do Doppler, capaz de captar as ondas geradas pelo fluxo sanguíneo em contato com as estruturas cardíacas e de traduzi-las em imagem de curvas e em som (Vermilion, 1997). Ainda na década de 1980 o Doppler colorido foi desenvolvido, mas, é somente no final dos anos 1980 e na década de 1990 que começam a ser publicados trabalhos propondo sua utilização para a avaliação da gravidade das lesões valvares (Minich *et al.*, 1999). Atualmente já estão disponíveis a ecocardiografia tri- e tetradimensional, mas o Eco 2D com Doppler colorido é considerado suficiente e adequado para a avaliação das lesões reumáticas, por ter sensibilidade para detectar fluxo sanguíneo anormal e insuficiência valvar (WHO, 2004).

A realização do ecocardiograma, exame de rotina na avaliação do paciente portador de lesão orovalvar, busca portanto, analisar o tamanho das cavidades cardíacas - átrios e ventrículos; a presença de disfunção ventricular; e o aspecto anatômico-funcional das válvulas - espessamento valvar, prolapso de folhetos,

falha de coaptação entre os folhetos, além da restrição de mobilidade dos folhetos (WHO, 2004). Em 25% dos pacientes, na cardite aguda podem ser encontrados nódulos ao longo dos bordos dos folhetos, que desaparecem no seguimento (Vasan *et al.*, 1996), mas que podem ser confundidos com vegetações causadas pela EI.

Através da análise das curvas de Doppler, pode-se inferir a presença e o grau de regurgitação e/ou estenose das válvulas, além de cálculo das áreas valvares, dos gradientes e pressões intracavitárias e da pressão da artéria pulmonar (Bonow *et al.*, 2006; Douglas *et al.*, 2007). A avaliação do grau de insuficiência das válvulas mitral e aórtica baseia-se em critérios bem estabelecidos, que consideram a largura, o comprimento, e a localização do jato da insuficiência, publicados desde a década de 1980, que classifica a insuficiência em leve, moderada e grave (Helmcke *et al.*, 1987; Perry *et al.*, 1987).

Outra técnica ecocardiográfica disponível desde os anos 1980, mas utilizada mais amplamente só a partir dos anos 1990, é o ecocardiograma transesofágico (ETE). Esse método, considerado como semi-invasivo, possibilita a aquisição de imagens de excelente qualidade das estruturas cardíacas, mas não é isento de complicações. Tem sido muito utilizado como método de monitorização intra-operatória durante a realização de cirurgia cardíaca, quando pode evidenciar a competência das válvulas cardíacas submetidas à plastia cirúrgica, além de avaliar a função cardíaca (Tasca, 2002).

No acompanhamento dos pacientes portadores de CRC, o ETE tem-se mostrado de fundamental importância para uma avaliação mais precisa das estruturas da válvula mitral no caso de ruptura de cordalhas ou de folhetos da



válvula - complicação encontrada tanto na cardite reumática, como na EI -; para pesquisa de trombos na EM e FA; e para a avaliação das vegetações, na suspeita de EI, e seu diagnóstico diferencial com a cardite reumática, quando essa cursa com vegetações valvares (Gonçalves *et al.*, 2002a).

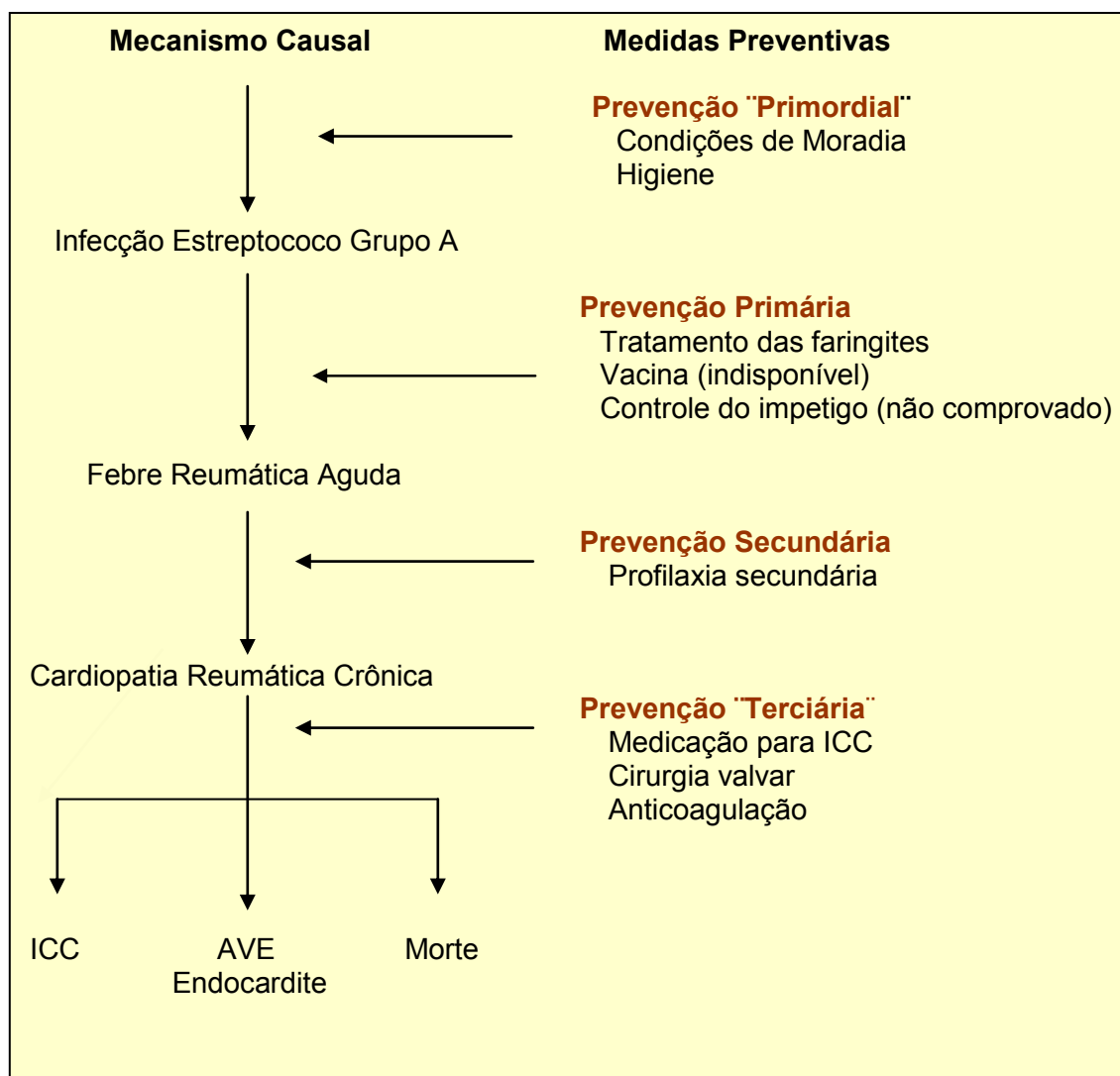
A ecocardiografia é considerada hoje essencial para determinar o momento ideal da indicação cirúrgica nos pacientes com CRC (Cilliers, 2006). A recomendação para a decisão cirúrgica de IM crônica, por exemplo, é feita atualmente levando-se em consideração o relato de sintomas pelo paciente, juntamente com a avaliação da disfunção e aumento dos diâmetros do VE medido ao Eco 2D Doppler (Enriquez-Sarano, 2002; Bonow *et al.*, 2008).

#### **2.4 - Prevenção da febre reumática**

Embora a história natural da FR e da CRC e suas complicações tenham sido modificadas com o desenvolvimento e a utilização em larga escala da penicilina no século passado, principalmente nos países desenvolvidos (Vasan e Selvaraj, 1999), “a inexistência de tratamentos efetivos para a FR aguda indica que o controle desta e da CRC pode depender muito mais de novas iniciativas de prevenção da doença” (Carapetis *et al.*, 2005b). O tratamento da fase aguda da FR, apesar de reduzir significativamente os índices de morbimortalidade, não tem propriedades curativas, pois como afirmado por Victor: “uma vez ocorrida a lesão na valva cardíaca, qualquer tratamento é paliativo” (Victor, 1999).

Atualmente são reconhecidos 4 níveis de prevenção para a FR e CRC, conforme representado no Quadro 2.4.

Quadro 2.4 – Mecanismo causal e potenciais medidas preventivas para a febre reumática e cardiopatia reumática crônica. Traduzido e adaptado de Carapetis JR, 2007.



A partir do reconhecimento dos determinantes sociais das doenças, cria-se o conceito de prevenção primordial, que na FR representaria a melhoria das condições de moradia e higiene, influenciando na diminuição da transmissão do

EBHGA e de novos casos. A profilaxia primária garante o controle da doença através do tratamento eficaz da infecção estreptocócica. Outra possibilidade seria a introdução na prática clínica de uma vacina anti-estreptocócica - várias já estão em fase de desenvolvimento pré-clínico, com perspectiva de serem aprovadas e disponibilizadas para uso nos próximos 10 a 20 anos (Carapetis, 2007; Guilherme *et al.*, 2011a).

O objetivo da profilaxia secundária é manter níveis séricos de quimioterápico em indivíduos com FR comprovada, suficientes para prevenir as recidivas da doença, e a progressão ou agravamento da lesão cardíaca (Carapetis *et al.*, 2005b), considerando-se que a presença de surto agudo prévio aumenta a possibilidade de episódios posteriores, principalmente nos primeiros dois a cinco anos após o surto inicial (Taranta e Markowitz, 1989; Tarasoutchi *et al.*, 2011). A profilaxia secundária deve ser, portanto, instituída para todos os pacientes com diagnóstico de FR, sendo realizada com a administração de penicilina benzatina intramuscular em intervalos regulares, que nas áreas de alta prevalência da doença, como o Brasil, deve ser pelo menos a cada 3 semanas (Meira *et al.*, 1993; Lue *et al.*, 1994; WHO, 2004; Manyemba & Mayosi, 2008; Barbosa *et al.*, 2009; Gerber *et al.*, 2009; Tarasoutchi *et al.*, 2011).

Os esquemas de profilaxia com quimioterápicos orais apresentam maior risco de recidivas, mesmo nos pacientes com adesão plena. Apesar de bons resultados experimentados por alguns autores (Herdy *et al.*, 2011); outros acreditam que eles só devem ser utilizados nos pacientes alérgicos, nos quais a

penicilina deve ser substituída pela sulfadiazina ou por eritromicina (Dajani *et al.*, 1995; Gerber *et al.*, 2009).

Um ponto de discussão permanente ainda é o tempo programado de manutenção da profilaxia secundária. Na literatura, nos documentos de diretrizes e/ou consensos, as orientações são divergentes, mas de forma geral, a tendência é a manutenção da profilaxia por mais tempo, principalmente para o paciente portador de CRC. A orientação da OMS manter a penicilina até 25 anos ou 10 anos após o último surto, para pacientes com cardiopatia leve ou "curada", e por toda a vida, para pacientes com cardiopatia moderada ou grave (WHO, 2004). No Brasil, as diretrizes de FR lançadas em 2009 e as de valvopatias recém publicadas, indicam a manutenção da profilaxia no paciente com CR até no mínimo 25 anos, para lesões leves, e até 40 anos, para lesões moderadas e a graves (Barbosa *et al.*, 2009; Tarasoutchi *et al.*, 2011).

A prevenção terciária é o conjunto de ações que visam reduzir a incapacidade do paciente de forma a permitir uma rápida e melhor reintegração do indivíduo na sociedade, aproveitando as suas capacidades remanescentes. Na FR e na CRC, é compreendida como a recuperação do indivíduo para a sociedade através da cirurgia, que se efetiva com elevados custos sociais e econômicos (Mota & Meira, 2002). Outros autores consideram também como profilaxia terciária medidas terapêuticas como medicação anticongestiva, para o controle da insuficiência cardíaca, e a utilização de anticoagulantes (Carapetis, 2007).

Em relação à prevenção quartenária, que é o conjunto de ações que visam evitar a iatrogenia associada às intervenções médicas, como a

sobremedicalização ou os "excessos preventivos", ainda não existem propostas ou recomendações publicadas na literatura.

## 2.5 – Endocardite infecciosa

A endocardite infecciosa – infecção da superfície endocárdica do coração – que implica na presença física de microorganismos na lesão, pode ser causada por bactérias, fungos e até por vírus, acometendo mais comumente as válvulas cardíacas (Gonçalves *et al.*, 2002b), na maioria das vezes com uma doença valvar predisponente (WHO, 2004). É uma complicação temida da CRC, pela sua alta morbimortalidade, variando a taxa de mortalidade entre 10 e 42% (Aoun *et al.*, 1997).

A doença ocorre mais frequentemente nas suas formas clássicas – aguda e sub-aguda -, cujos principais agentes etiológicos envolvidos são o *Staphylococcus aureus* (25% das infecções entre 2 meses e 15 anos) e o *Streptococcus viridans* (40-50% dos casos entre 2 meses e 15 anos), respectivamente. Todavia a identificação de bactérias gram-negativas, fungos e microorganismos do grupo HACEK<sup>2</sup> seja cada vez mais relatada na literatura (Karchmer, 2001; Gonçalves *et al.*, 2002b).

A EI aguda costuma se apresentar com febre elevada, mal estar intenso, toxemia, alterações pulmonares e pleurais, focos de artrite séptica e osteomielite, com rápida evolução e destruição valvar, levando a perfuração valvular, ruptura de

---

<sup>2</sup> Grupo HACEK – denominação de um grupo de coco-bacilos gram-negativos de crescimento lento, do qual fazem parte *Haemophilus sp*, *Actinobacillus sp*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella* e *Kingella* (Karchmer, 2001).

músculo papilar ou de cordoalha tendinosa, e conseqüente quadro de ICC, e arritmias cardíacas. São comuns as complicações locais, como abscessos valvares ou perivalvares e formação de fístulas para os ventrículos ou cavidades atriais, além de fenômenos embólicos para o sistema nervoso central, baço, rins e outras estruturas. (Gonçalves *et al.*, 2002b).

Já a forma subaguda da EI tem cerca de 6 a 12 semanas de evolução, com início insidioso, febre mais baixa, adinamia, prostração, sudorese noturna, perda de peso e palidez cutâneo-mucosa. Febre e sopro cardíaco estão presentes respectivamente em 95% e 85% dos casos, sendo os elementos primordiais para a suspeita clínica. Fenômenos tromboembólicos podem ocorrer em até 30% dos casos. Além disso, uma série de fenômenos vasculares, como petéquias, vasculites cutaneomucosas, nódulos de Osler<sup>3</sup>, entre outros, podem estar presentes em consequência de mecanismos imunológicos e não de fenômenos tromboembólicos (Gonçalves *et al.*, 2002b).

O diagnóstico da EI tem sido realizado segundo a orientação da *Duke Endocarditis Service (Duke University, Durham, North Carolina – USA)*, através da utilização dos critérios de Duke (Durack *et al.*, 1994), que incluem critérios maiores: hemoculturas e ecocardiograma positivos, e critérios menores: febre, doença cardíaca prévia, sopro cardíaco recente, fenômenos vasculares e imunológicos. Embora pelos critérios de Duke deva ser realizado ETE em todos os pacientes, esse não é um exame de uso corrente na faixa etária pediátrica. O Eco 2D transtorácico é capaz de detectar vegetações a partir de 2mm, especialmente

---

<sup>3</sup> Nódulos de Osler – nódulos subcutâneos pequenos e macios que se desenvolvem nas polpas digitais, persistindo por horas até vários dias (Karchmer, 2001).

vegetações pedunculadas e móveis; complicações locais, como abscessos e rupturas; lesões em outras válvulas e estruturas; e a situação hemodinâmica do paciente, só tendo seu valor diagnóstico questionado na avaliação da EI das próteses valvares (Gonçalves *et al.*, 2002a; Humpl *et al.*, 2003). Com a publicação dos critérios de Duke, atualmente considera-se que o diagnóstico de certeza da EI se faz através de hemoculturas múltiplas positivas para germes típicos e pela evidência, ao ECO, de lesões miocárdicas e/ou vegetações em válvulas cardíacas, abscessos intramiocárdios ou deiscência parcial recente de uma valva protética (Durack *et al.*, 1994).

O tratamento da EI é realizado com antimicrobianos por via parenteral por 4 a 6 semanas, sempre que possível seguindo a orientação de antibiogramas (Karchmer, 2001; WHO, 2004). Para o tratamento das complicações é indicado o tratamento cirúrgico.

## **2.6 – A terapêutica cirúrgica na cardiopatia reumática**

O tratamento cirúrgico na criança e no adolescente é considerado como tratamento de exceção na fase aguda, só sendo indicado para os pacientes com insuficiência cardíaca refratária ao tratamento clínico (Grinberg & Spina, 2005; Cilliers, 2006; Barbosa *et al.*, 2009). Essa decisão deve considerar que, na fase aguda da FR, há maior risco cirúrgico pela apresentação de estruturas friáveis, em decorrência do processo inflamatório vigente, e que, em geral, esse procedimento não trará uma solução definitiva, constituindo o primeiro de uma série de

procedimentos. A presença de cardite aguda no momento da cirurgia é reconhecida como um importante preditor de falência valvar e necessidade de reoperação (Skoularigis *et al.*, 1994).

O procedimento conservador através do reparo valvar deve ser a conduta de eleição, quando possível, já que demanda habilidade e capacitação especial da equipe cirúrgica, especialmente para procedimentos em válvulas com características reumáticas (Antunes, 1987; Snitcowsky, 1996; Chauvaud *et al.*, 2001; Hillman *et al.*, 2004; Yakoub & Cohn, 2004; Bonow *et al.*, 2008; Rocha e Silva *et al.*, 2009; Pomerantzeff *et al.*, 2009).

Por outro lado, o implante de próteses biológicas – de pericárdio bovino ou porcino - nessa faixa etária, leva à rápida calcificação e disfunção protética (Snitcowsky, 1983; Antunes, 1984; Atik *et al.*, 1999; Grinberg & Spina, 2005). Próteses mecânicas, por sua vez, requerem anticoagulação permanente, o que constitui um risco adicional, principalmente quando se consideram as condições socioeconômicas desfavoráveis e o acesso inadequado aos cuidados médicos (Deverall *et al.*, 1985; Lucchese *et al.*, 1992; Diógenes e Carvalho, 2005; Travancas *et al.*, 2009; Tarasoutchi *et al.*, 2011).

A utilização de homoenxerto<sup>4</sup> para substituição da válvula aórtica é uma opção interessante, por não necessitar de anticoagulação permanente, mas também sujeita a um processo de degeneração na faixa etária pediátrica e do adolescente, ainda não estando disponível em muitos serviços em nosso meio

---

<sup>4</sup> Homoenxerto ou aloenxerto – trata-se de válvulas aórticas retiradas de cadáveres e preservadas em baixas temperaturas (-196° C), que são utilizadas como substitutos das válvulas aórtica ou pulmonar, sendo inseridos diretamente, sem serem colocados em suporte protético (Braunwald, 1999).



(Barbosa Filho *et al.*, 2002). A cirurgia de Ross, técnica cirúrgica descrita por este autor em 1967, propõe a substituição da valva aórtica doente pela valva pulmonar do próprio paciente e o implante de homoenxerto na posição pulmonar. Tem sido considerada como um procedimento válido para a substituição da valva aórtica em crianças e jovens com CR (Amaral *et al.*, 1998), embora já existam relatos na literatura de evidência de disfunção do auto-enxerto no período de 2 a 5 anos e da ocorrência de valvulite durante surto de recidiva da FR (Kumar *et al.*, 2006).

Na fase crônica, o momento ideal da abordagem cirúrgica deve ser definido através da monitorização dos sintomas clínicos (avaliação da CF); dos diâmetros cavitários cardíacos e da função miocárdica avaliados através do controle ecocardiográfico; da capacidade funcional e do surgimento de arritmias durante esforço físico, verificados através da realização de teste ergométrico em intervalos regulares (Argüelles e Mesquita, 2002; Bonow *et al.*, 2006).

A decisão de indicação cirúrgica em crianças tem se baseado na expressão da sintomatologia, decorrente da gravidade das lesões valvares e da insuficiência cardíaca, além do aumento do AE e da presença de HAP associada. Para pacientes adolescentes e adultos essa definição tem seguido a orientação dos *Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease* do *American College of Cardiology (ACC)/AHA*, publicado inicialmente em 1998 (Bonow *et al.*, 1998) e revisado em 2006 e 2008 pelo comitê específico para doença valvular dessas instituições (Bonow *et al.*, 2006 e Bonow *et al.*, 2008). No Brasil, as diretrizes para a orientação de pacientes com valvopatias também foram atualizadas recentemente (Pomerantzeff *et al.*, 2003; Taratsouchi *et al.*, 2011). Dessa forma, atualmente, a decisão de intervenção no paciente valvular

adolescente e adulto segue níveis de recomendação que levam em consideração desde a sintomatologia apresentada até a avaliação de risco e resultados dos procedimentos para cada valvopatia específica.

Entretanto, na escolha da técnica cirúrgica mais adequada para a idade pediátrica deve ser considerado que, apesar do avanço tecnológico e do lançamento de diversos modelos de próteses mecânicas cardíacas no último século, o desafio lançado por Braunwald e colaboradores em 1976 de se desenvolver uma prótese "ideal" para crianças ainda continua em aberto. Segundo os autores, a prótese ideal deveria: promover "alívio" adequado para a alteração hemodinâmica; permitir o crescimento da criança; não causar obstrução intracardíaca; não ter risco de falha estrutural; estar livre de riscos de tromboembolismo; e apresentar baixo risco de infecção.

A indicação da cirurgia valvar pode ser muitas vezes mandatória, já que é um procedimento que "salva vidas" nos quadros agudos graves, como na ruptura de cordoalha mitral. No entanto, o momento ideal da indicação cirúrgica nos pacientes pediátricos com CRC deve considerar suas fases de crescimento, as mudanças metabólicas em curso, e a expectativa de longevidade (Mota, 2005).

No entanto, em situações de maior gravidade, como no tratamento das complicações intracardíacas causadas pela EI, essa indicação pode ser igualmente adiantada, sendo responsável pela queda da mortalidade de forma significativa (Karchmer, 2001). Na EI, as indicações de cirurgia cardíaca incluem: a infecção não controlada, apesar da terapêutica antimicrobiana otimizada; insuficiência cardíaca moderada a grave devido à disfunção valvar; e a indisponibilidade de terapia antimicrobiana efetiva na endocardite por fungos,

*Brucellae* ou *Pseudomonas aeruginosa* (Karchmer, 2001). O último documento da OMS já inclui como indicação cirúrgica a ocorrência de eventos embólicos múltiplos ou de grande monta (WHO, 2004).

### **2.6.1 – A sobrevivência ou a estimativa do tempo até a cirurgia**

A representação do conceito a respeito do momento ideal para a indicação de cirurgia de troca valvar no paciente portador de CR está traduzida na Figura 2.4. A cirurgia realizada precocemente traz consigo baixo risco de mortalidade operatória e possibilita a preservação da função ventricular esquerda. No entanto, em decorrência das complicações associadas às próteses (responsáveis pela queda acentuada das curvas de sobrevida e da função de VE), o risco pós-operatório é maior do que o do paciente mantido em tratamento medicamentoso nessa fase da doença. No entanto, se a cirurgia é realizada de forma tardia, a mortalidade operatória aumenta de forma significativa e o paciente pode evoluir para deterioração progressiva da função ventricular no pós-operatório. Portanto, no seguimento do paciente operado tardiamente há que se contar com o risco das complicações associadas às próteses e da insuficiência cardíaca decorrente da disfunção ventricular.

A determinação do momento ideal para a indicação cirúrgica deve avaliar (como em uma balança) o risco da manutenção da terapia medicamentosa e evolução para disfunção ventricular esquerda, comparados aos novos riscos

associados às complicações pós-operatórias. Com a intervenção cirúrgica ocorrendo no momento ideal, o risco de mortalidade operatória é baixo; a função ventricular esquerda, quase totalmente preservada; e o risco pós-operatório é determinado, como na cirurgia precoce, somente pelas complicações associadas à prótese (Schoen, 1997 *apud* Braunwald, 2001).

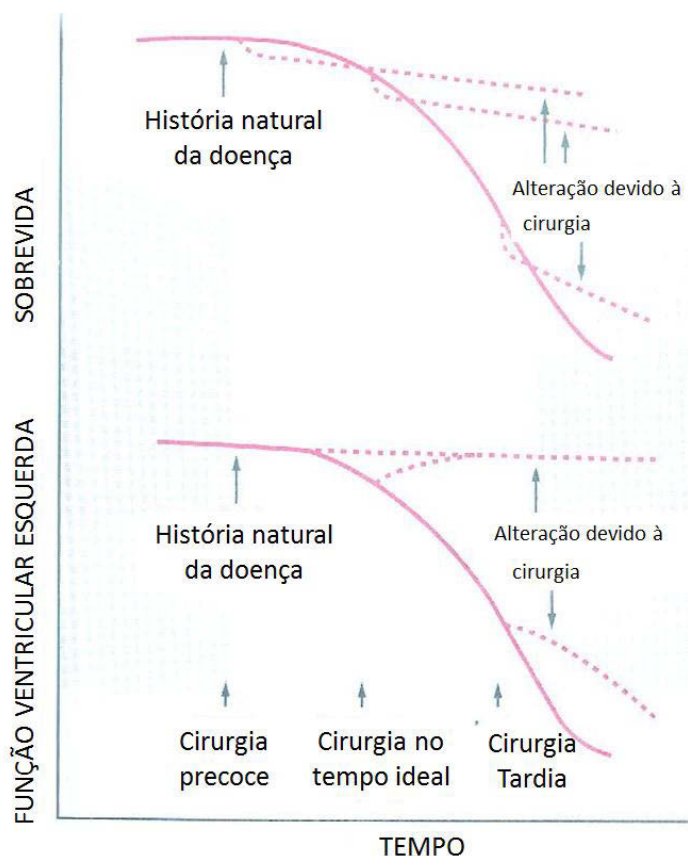


Figura 2.4 - Representação esquemática do conceito do momento ideal para a indicação de cirurgia de troca valvar. Adaptado de Schoen FJ, 1987 *apud* Braunwald, 2001.

O grande desafio para o cardiologista que acompanha um jovem com CRC é determinar o momento ideal da sua indicação cirúrgica e conseguir transmitir ao paciente a informação sobre os riscos e benefícios desse procedimento, bem

como o momento mais adequado para realizá-lo, respeitando seus temores, suas apreensões e seus desejos de realizações outras, anteriores a ele ser submetido a uma intervenção de grande porte e com complicações futuras.

## **2.7 - Modelo para o estudo da sobrevivência até a cirurgia na CR**

Tendo em vista que a CR é uma doença auto-imune complexa, ainda não totalmente compreendida, que sofre a influência de determinantes sociais e ambientais, com risco de evolução para sequelas valvares graves e piora progressiva no paciente com recidivas, que não adere à profilaxia, propomos um modelo teórico em três dimensões para o estudo da estimativa do tempo até a cirurgia cardíaca e dos possíveis fatores envolvidos, tendo como base a avaliação do paciente realizada no momento do seu diagnóstico, conforme explicitado na Figura 2.5.

A primeira dimensão é sociodemográfica e inclui o sexo, a idade, a cor da pele e a região de moradia do paciente. A segunda dimensão é clínica e engloba desde a apresentação clínica no momento do diagnóstico; a história de surtos anteriores; e o *status* em relação à profilaxia secundária; até a avaliação funcional do paciente (classe funcional); e a presença de complicações, como a FA, e comorbidades, como a EI.

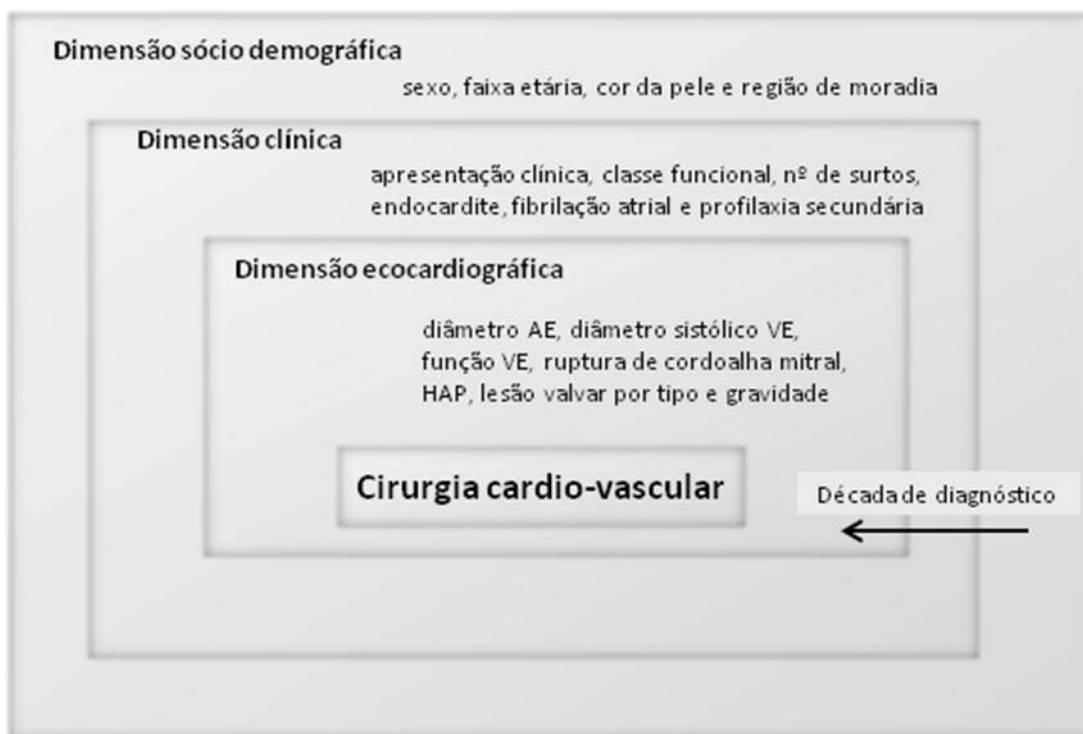


Figura 2.5 – Proposta de modelo teórico para o estudo da sobrevivência até a cirurgia para a coorte de pacientes com CR do INC.

A terceira dimensão diz respeito às informações coletadas ao exame ecocardiográfico e que retratam a situação da lesão valvar do indivíduo e sua repercussão hemodinâmica. Finalmente a avaliação da década em que o paciente foi cadastrado para acompanhamento é considerada como uma forma de captar as informações sobre mudanças tecnológicas que possam influenciar no seu cuidado e procedimento cirúrgico, e esta perpassa todas as outras dimensões.

## **3 – HIPÓTESE, OBJETIVOS E ASPECTOS ÉTICOS**

### **3.1 – Hipótese**

Nos pacientes com cardiopatia reumática, fatores sociodemográficos, clínicos e ecocardiográficos estão associados ao risco de realização de cirurgia cardíaca.

### **3.2 – Objetivos**

#### **3.2.1 - Objetivo geral**

Verificar o tempo decorrido e estudar os fatores associados à primeira cirurgia cardíaca valvar em crianças e adolescentes portadores de cardiopatia reumática em um centro cardiológico de referência terciária no Rio de Janeiro.

#### **3.2.2 - Objetivos específicos**

- Descrever a população segundo dados sociodemográficos, clínicos e ecocardiográficos;
- Analisar o comprometimento valvar e sua gravidade da população estudada;
- Verificar, do início do acompanhamento até a realização da cirurgia cardíaca valvar:
  - o tempo mediano global e segundo as covariáveis;
  - a razão de risco de cirurgia segundo as covariáveis;

- Discutir e modelar os fatores associados ao tempo até a primeira cirurgia valvar.

### **3.3 – Aspectos Éticos**

Entende-se que este projeto de pesquisa prescinde do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, por ter sido realizado com a coleta de informações de forma retrospectiva dos prontuários clínicos, sem nenhum tipo de intervenção em relação ao paciente.

Este projeto foi submetido à apreciação da Comissão Científica e do Comitê de Ética e Pesquisa do INC, tendo recebido o CAAE (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética) nº 0006.0.185.000-11. Foi aprovado em 03/11/2011 (FOLHA DE ROSTO versão Sistema Nacional de Informação sobre Ética em Pesquisa - SISNEP nº 402876; registro no Comitê de Ética e Pesquisa sob o nº 0312/07/02/2011) e posteriormente apresentado ao Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Fernandes Figueira (IFF) e à Secretaria Acadêmica da Pós-graduação.

Os resultados do estudo estão sendo apresentados nesta tese de doutorado, assim como divulgados em artigos, congressos, simpósios, reuniões científicas, conferências, mesas-redondas e demais atividades de ensino e pesquisa. Assume-se o compromisso de divulgação pública dos resultados, sejam eles favoráveis ou não.



## **4 – MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1 - Delineamento do estudo**

Trata-se de um estudo observacional longitudinal, em que se observou o tempo decorrido do início do acompanhamento até a cirurgia em uma coorte aberta e dinâmica, que constitui uma amostra de conveniência de base hospitalar.

### **4.2. Local do estudo**

O estudo foi realizado no Instituto Nacional de Cardiologia (INC), centro terciário de referência do MS no Rio de Janeiro para o diagnóstico e tratamento das cardiopatias congênitas e adquiridas na infância, na adolescência, e na vida adulta. Para tanto, o INC presta atendimento clínico, e realiza procedimentos hemodinâmicos intervencionistas e cirurgia cardiovascular para casos de média e alta complexidade. Nos últimos 4 anos realizou em média 1200 cirurgias cardíacas por ano (INC, 2011). O INC desenvolve ainda ações de ensino de graduação e pós-graduação, pesquisa e consultoria para o MS.

### **4.3 - População de estudo**

#### **4.3.1 – Base**

A população estudada foi composta por pacientes portadores de FR com cardiopatia reumática, aguda ou crônica, com idade entre 3 e 20 anos no início do acompanhamento, cadastrados para atendimento no período de 1º de julho de

1986 a 30 de junho de 2006 nos Serviços de Cardiologia Pediátrica e do Adolescente e de Doenças Orovalvares do INC.

#### **4.3.2 – Elegibilidade da população**

Foram elegíveis os pacientes com CR, em fase aguda ou crônica da doença.

#### **4.3.3 - Critérios de inclusão**

Foram incluídos nesta coorte os pacientes que tiveram o diagnóstico de FR aguda realizado pelos critérios diagnósticos de Jones, aceitos e utilizados universalmente até os dias de hoje (Jones, 1944; Ferrieri *et al.*, 2002; WHO, 2004). Todos os pacientes tiveram confirmação das lesões valvares reumáticas através de Eco 2D transtorácico com Doppler. Só foram incluídos neste estudo pacientes com lesão valvar com algum grau de insuficiência (regurgitação) associado de uma ou mais válvulas.

#### **4.3.4 - Critérios de exclusão**

Conforme representado na Figura 4.1, a partir das informações disponíveis no banco de dados de pacientes reumáticos acompanhados no Serviço de Cardiologia da Criança e do Adolescente e no banco de dados do Serviço de Doenças Orovalvares (Apêndice 1), foram identificados 522 crianças e adolescentes cadastrados no período proposto para o estudo. Dos pacientes que

tinham informações completas, foram excluídos 95 pacientes portadores de outras cardiopatias: prolapso de válvula mitral; cardiopatias congênitas; endocardite infecciosa; e outras cardiopatias adquiridas. Também foram excluídos os pacientes com evidência de cardite subclínica, ou seja, com lesão valvar reumática, mas sem história típica de cardite.

Após análise do primeiro exame ecocardiográfico, verificou-se que 21 pacientes com CR leve não apresentavam disfunção valvar associada. Esses não foram incluídos no estudo.

Outro critério de exclusão foi a presença de patologia associada em pacientes com CR: cardiopatias congênitas e miocardiopatia pós-parto.

Pacientes já submetidos a cirurgia cardíaca anteriormente também foram excluídos.

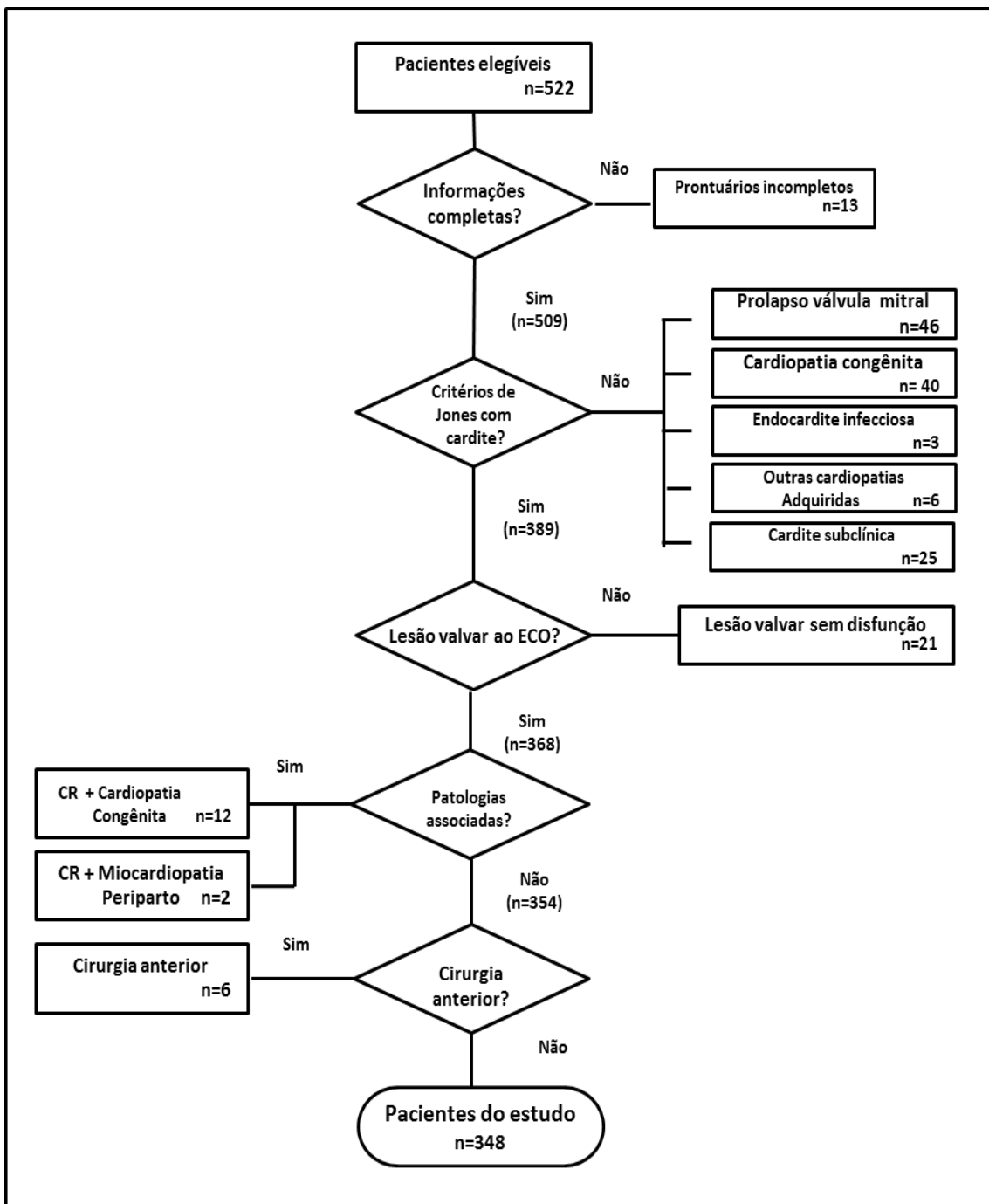


Figura 4.1 – Fluxograma da população de estudo com as etapas do processo de formação da coorte de pacientes com CR (n=348) do INC RJ.

#### **4.3.5 – Período de observação da coorte**

O período de acompanhamento desta coorte foi de 1º de julho de 1986 a 30 de setembro de 2011, que foi considerada a data de finalização do estudo, constituindo assim um período máximo de seguimento de 25 anos.

#### **4.4 – Banco de dados**

##### **4.4.1 – Construção do banco de dados**

Para a realização deste trabalho, foi constituído um banco de dados específico a partir da base de dados do Serviço de Doenças Oroalvares e de informações de pacientes reumáticos acompanhados pelo Serviço de Cardiologia da Criança e do Adolescente (Apêndice 1). Esse novo banco foi gerado através da seleção dos registros por faixa etária e período de cadastro conforme o desenho deste estudo, sendo acrescido de novas variáveis de interesse para a realização das análises e propostas. Ambos os bancos foram construídos utilizando-se o programa Microsoft ACCESS, versão 2000.

Foi utilizado como chave primária comum aos dois bancos de dados o número do prontuário do paciente. Apesar do INC ter passado por três modificações no sistema eletrônico de informações no período de observação deste estudo, desde a fundação do hospital é mantido o mesmo sistema de ordenação e indexação por número de prontuário, que é anotado em todos os documentos e registros do paciente na instituição. ]

#### **4.4.2 – Coleta de dados**

A coleta de dados para a criação e atualização do banco de dados foi realizada através de busca de informações nos prontuários clínicos, que ainda hoje são prontuários físicos, não dispondo a instituição de prontuário eletrônico. Foram verificadas as anotações registradas durante a(s) internação(ões) clínica(s) e/ou cirúrgica(s), nas consultas ambulatoriais e nas intercorrências atendidas pelo serviço de pronto-atendimento do INC.

Para a coleta de informações, o início do acompanhamento foi definido pelo registro da primeira avaliação e/ou evolução médica para o paciente internado; registro da primeira consulta ambulatorial ou atendimento de triagem pelo pronto atendimento anotado no prontuário. Para o diagnóstico ecocardiográfico, o primeiro laudo de ECO registrado após a data do cadastro do paciente e para o final do acompanhamento deste estudo foi considerado o registro da realização da cirurgia cardíaca no INC ou em outra instituição hospitalar, ou a anotação do óbito do paciente antes de ser submetido ao procedimento cirúrgico, ou o registro da última consulta anotada no prontuário com data limite até 30 de setembro de 2011.

Em relação à informação sobre óbito, foram consideradas as anotações do prontuário, quando o paciente faleceu na própria instituição, e o relato feito por familiares e/ou profissionais de outras instituições, quando o óbito ocorreu em outras unidades de saúde, no domicílio ou em via pública.

#### **4.4.3 – Análise de consistência**

Na fase de análise exploratória inicial do banco de dados, foram verificadas informações incompletas e inconsistências dos registros, por erro de digitação ou pela não localização da informação de forma adequada no prontuário clínico. Todas essas informações foram confirmadas através de nova revisão dos prontuários. Em relação a três pacientes, infelizmente, as informações ficaram incompletas, por ter havido extravio de parte desses prontuários após ter sido realizada a primeira coleta de dados, o que gerou registro dos mesmos no banco de dados.

Foi realizada busca, para confirmação dos óbitos informados por familiares e/ou outros profissionais externos ao INC, no Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) do Estado do Rio de Janeiro.

#### **4.5. Variáveis do estudo**

##### **4.5.1 – Desfecho**

A variável “resposta” deste estudo é o tempo decorrido até a realização da primeira cirurgia cardíaca valvar (desfecho) para tratamento das sequelas ou lesões agudas provenientes da CR. Essa cirurgia pode ter sido realizada no próprio INC, em outra unidade hospitalar própria ou conveniada ao Sistema Único de Saúde (SUS), hospital universitário, ou em hospital privado com atendimento por programa de filantropia.

Não foram considerados os casos de reoperação (eventos múltiplos), uma vez que o desfecho foi a primeira cirurgia cardíaca. Pacientes submetidos a

tratamento intervencionista por procedimento hemodinâmico (valvuloplastia por cateter balão) permaneceram na coorte em seguimento até sofrerem o desfecho de interesse (cirurgia cardíaca).

Não foi considerado como desfecho o procedimento de drenagem pericárdica em caso de tamponamento cardíaco na cardite aguda, mas tão somente as cirurgias cardíacas valvares.

#### **4.5.2 – Censura**

Os pacientes que não foram submetidos a procedimento cirúrgico até o término do estudo foram considerados como censura, podendo esta ter ocorrido por óbito, por abandono de tratamento, ou pela finalização do estudo. Para tanto, foram registradas a data do óbito, ou a data da última consulta ambulatorial. A data de finalização do estudo foi 30 de setembro de 2011.

Não foram considerados os casos de pacientes encaminhados a cirurgia em outra unidade hospitalar e que não retornaram para acompanhamento no INC. Esses foram considerados como censura.

#### **4.5.3 – Estimativa do tempo até o desfecho ou censura**

Para estimar o tempo decorrido desde o início do acompanhamento no INC até o desfecho (cirurgia) ou censura (óbito ou última consulta), foi considerado como data inicial o momento do cadastro do indivíduo na instituição, independentemente da natureza do seu primeiro atendimento: consulta, parecer



ou exame ecocardiográfico para acompanhamento posterior, ou internação. Essa é referida como data do início do acompanhamento ou do diagnóstico do paciente.

Como data final para a contagem do tempo, foi considerada a data da primeira cirurgia cardíaca valvar (desfecho), e para os pacientes que apresentaram censura, a data do óbito ou da última consulta ambulatorial até a data limite de 30 de setembro de 2011 (data final do estudo).

Por se tratar de uma coorte de longo período de acompanhamento, que envolve pacientes em fase aguda e crônica, o tempo foi medido em anos.

#### **4.5.4 - Covariáveis**

As covariáveis que fizeram parte deste estudo foram avaliadas no início do acompanhamento do paciente (data do cadastro).

Conforme representado no modelo teórico (Figura 2.4), as covariáveis que pertenciam a uma mesma dimensão foram agrupadas em sociodemográficas; clínicas; e ecocardiográficas. E os três grupos de dimensões foram relacionados ao desfecho.

Foi realizada busca na literatura para estratificação das variáveis dos pontos de corte utilizados como critérios diagnósticos e/ou para tomada de decisão clínica. Na análise exploratória, foi avaliado o comportamento das curvas de Kaplan Meier (KM) e o resultado do teste de *log rank*, para buscar a melhor estratificação.

#### **4.5.4.1 – Covariáveis sociodemográficas**

As variáveis sexo, grupo etário, cor da pele e município de residência estavam disponíveis para a caracterização sociodemográfica dessa população e representam a dimensão mais abrangente da determinação do tempo até a cirurgia conforme já explicitado no modelo teórico (Figura 2.4).

Fazem parte dessa dimensão sexo, grupo etário, cor da pele, região de moradia e década do diagnóstico.

##### ***Idade***

A idade foi calculada em anos na data do início do acompanhamento (data do cadastro no INC) e foi categorizada em dois grupos etários: crianças – de 3 a 12 anos adolescentes – de 13 a 20 anos

Embora a adolescência seja definida pela OMS como o período entre 10 e 19 anos (WHO, 1986), no Brasil utiliza-se frequentemente a orientação do Estatuto da Criança e do Adolescente (ECA-Lei nº 8.069, 1990), que considera adolescente a pessoa com idade entre 12 anos completos a 18 anos incompletos. Já nas normas e políticas de saúde do MS, os limites da faixa etária de interesse são as idades de 10 e 24 anos (Eisenstein, 2005).

##### ***Cor da pele***

A cor da pele estratificada originalmente em 5 categorias, conforme a observação dos registros anotados nos prontuários clínicos (branco, parda, negra, mulata e outras), foi redefinida em duas categorias: branca e outra cor.

### ***Região de Moradia***

O município de residência do paciente pretendeu ser uma *proxy* do acesso do paciente para o atendimento no INC. O município do Rio de Janeiro (RJ) é hoje a segunda maior cidade brasileira com uma população em torno de 6 milhões de habitantes, cuja região metropolitana engloba mais 18 municípios, alguns com alta densidade demográfica que perfazem mais de 10 milhões de habitantes, segundo os dados preliminares do Censo 2010 (IBGE, 2011). Os outros municípios do Estado do RJ são mais distanciados e menos populosos. Optou-se, portanto, por agrupar esta variável em 3 categorias: município do RJ; região metropolitana (com exceção do município do RJ) e outros municípios.

### ***Década do diagnóstico***

A década, ou período do diagnóstico, foi calculada a partir da data do início do acompanhamento no INC. A população foi alocada ao estrato correspondente ao momento de inserção na coorte: entre 1986 e 1996 ou entre 1997 e 2006.

Esta variável, originalmente da dimensão sociodemográfica, na realidade perpassa as três dimensões (Figura 4.1), ao traduzir os efeitos do tempo na sociedade, na mudança na história natural da doença e na incorporação de melhorias tecnológicas na assistência clínica ou cirúrgica ao paciente com CR.

#### **4.5.4.2 – Covariáveis clínicas**

Neste grupo de variáveis estão reunidas 6 condições clínicas que pretendem definir a história da doença e a condição do paciente na chegada para acompanhamento. Para facilitar a compreensão, serão discriminadas uma a uma.

### ***Apresentação clínica no diagnóstico (início do acompanhamento)***

Esta variável pretendeu retratar a situação clínica do paciente no momento do cadastro no INC. Divide os pacientes em agudos e crônicos, e entre os agudos, possibilita discriminar os de primeiro surto reumático dos pacientes de surtos subsequentes (recidiva). Assume assim 3 categorias: primeiro surto da doença (1º surto); surtos subsequentes (recidiva); e fase crônica da CR (crônico).

A definição do primeiro surto reumático seguiu a orientação do diagnóstico clínico-laboratorial de acordo com a última revisão dos critérios de Jones (Ferrieri *et al.*, 2002; WHO, 2004), e a das recidivas levou em consideração as recomendações do último documento da OMS (WHO, 2004), que possibilita firmar o diagnóstico com apenas dois critérios menores e a evidência de infecção estreptocócica prévia, apresentada no capítulo 2, Quadro 2.3.

A distribuição pelas três categorias apoiou-se no diagnóstico ecocardiográfico, para melhor definição do comprometimento valvar associado (Vasan *et al.*, 1996; Diógenes & Carvalho, 2005; Veasy & Tani, 2005; Vijayalakshmi *et al.*, 2005), conforme registro em prontuário.

Juntamente com as variáveis “número de surtos anteriores” e “profilaxia secundária”, esta pretendeu avaliar a história pregressa do paciente e localizá-lo em relação à história natural da doença. De longa data é reconhecido o caráter recidivante da doença, com agravamento progressivo das lesões valvares conforme a ocorrência de novos surtos (Lue *et al.*, 1979; Taranta & Markowitz, 1989; Vasan & Selvaraj, 1999; Meira *et al.*, 2008). Para a estratificação dos pacientes agudos em primeiro surto e recidiva, considerou-se ainda o relato de

Décourt (1969), que refere maior gravidade do paciente na recidiva com piora da lesão inicial e/ou o surgimento de novas lesões valvares definitivas.

### ***Classe funcional***

Foi utilizada a classificação da CF de acordo com a NYHA (AHA, 1994), tendo os pacientes sido estratificados em 3 categorias: sem insuficiência cardíaca (CF I); insuficiência cardíaca leve (CF II); e insuficiência cardíaca grave (CF III e IV); e posteriormente reunidos em duas categorias: CF I (sem insuficiência cardíaca) e CF II a IV (com insuficiência cardíaca).

### ***Número de surtos anteriores***

A história progressiva do paciente é considerada pela literatura médica, onde se reconhece que os surtos ocorrem com maior frequência nos 5 primeiros anos após o surto inicial de FR, e que o número de surtos está relacionado à maior gravidade das lesões valvares (Bland & Jones, 1951; Décourt, 1969; Lue *et al.*, 1979; Meira *et al.*, 2005). Esta variável reflete ainda a adesão do paciente ao tratamento e/ou possíveis falhas nos esquemas de profilaxia secundária propostos (Meira *et al.*, 1993; Lue *et al.*, 1994; Borges *et al.*, 2005; Pelajo *et al.*, 2010).

Esta covariável foi estratificada inicialmente em 4 categorias (nenhum surto; 1 surto; 2 surtos; 3 ou mais surtos) e a seguir agrupada 3 categorias (nenhum surto; 1 surto; 2 ou mais surtos anteriores). É importante observar que a categoria de base (nenhum surto anterior) é composta pelos pacientes que se encontravam

no primeiro surto no momento do início do acompanhamento e não inclui pacientes com quadro de cardite subclínica, onde não há manifestação típica da cardite reumática. Pacientes com cardite subclínica, sem história típica de cardite, foram excluídos deste estudo (Figura 4.1).

### ***Profilaxia secundária***

Da mesma forma que a variável “número de surtos anteriores”, a “profilaxia secundária” advém da informação fornecida pelos pacientes e familiares ou acompanhantes no momento do início do acompanhamento. Está relacionada à variável “número de surtos anteriores”, já que a profilaxia secundária é considerada como fator protetor para a ocorrência de recidivas reumáticas (Chandrashekhar, 1999; Vasan & Selvaraj, 1999; WHO, 2004). Têm sido publicados estudos buscando esquemas mais apropriados para a administração de penicilina benzatina por via intramuscular (Lue *et al.*, 1994; Meira *et al.*, 1993), que servem como base para as normatizações e diretrizes (Barbosa *et al.*, 2009; Beggs *et al.*, 2008; Gerber *et al.*, 2009; WHO, 2004).

Para a realização deste estudo, foram consideradas apenas 3 categorias para avaliação da situação de profilaxia: sem indicação; com profilaxia e sem profilaxia.

Foram considerados no estrato “sem indicação” os pacientes no primeiro surto reumático, que ainda não tinham iniciado a profilaxia secundária, sendo considerados como categoria de base neste caso.

O estrato “com profilaxia” (ou profilaxia regular) incluiu todos os pacientes com relato de profilaxia regular com penicilina benzatina a cada 21 ou 15 dias. Profilaxia com antibiótico oral não foi considerada como eficaz, de acordo com os relatos da literatura (Feinstein, 1999; Manyemba & Mayosi, 2008) e passou para o estrato “sem profilaxia”.

Na categoria “sem profilaxia” foram incluídos os pacientes verdadeiramente sem profilaxia (sem utilização de qualquer esquema terapêutico por um período maior de 90 dias), seja por abandono do tratamento ou por não terem tido prescrição adequada; com profilaxia irregular (definida como aplicação de penicilina benzatina intramuscular em intervalos irregulares ou superiores a 21 dias, mas que não ultrapassem o período de 90 dias sem administração); com prescrições de penicilina benzatina a cada 30 dias (injeções mensais); e com profilaxia com antibiótico oral. Pacientes sem informação sobre profilaxia no prontuário foram incluídos no grupo “sem profilaxia”.

É importante observar que o esquema com penicilina benzatina em intervalos de 30 dias (injeções mensais), assim como a profilaxia com antibiótico oral, são recomendados para os países desenvolvidos, que tem menor incidência de casos e melhor adesão aos esquemas de profilaxia oral (Gerber *et al.*, 2009; Beggs *et al.*, 2008; WHO, 2004). Para os países em desenvolvimento, com maiores índices de morbimortalidade da FR, está definido o uso de penicilina benzatina a cada 21 dias (3 semanas) e existe a recomendação para evitar esquemas de profilaxia oral devido à baixa adesão dos pacientes (Barbosa *et al.*, 2009; *Indian Academy of Pediatrics*, 2008; WHO, 2004). As diretrizes para pacientes com valvopatias publicadas em 2011 orientam a utilização de penicilina

benzatina a cada 15 dias nos dois primeiros anos após o surto inicial (Tarasoutchi et al., 2001), conduta adotada também no INC por muitos anos, principalmente para os pacientes mais graves.

### ***Endocardite infecciosa***

O diagnóstico desta comorbidade foi definido conforme os Critérios de *Duke* (Durack et al., 1994) da *Duke Endocarditis Service (Duke University, Durham, North Carolina – USA)*. Esses são os critérios mais aceitos atualmente, e incluem critérios maiores: hemoculturas e ecocardiograma positivos; e critérios menores: febre, doença cardíaca prévia, sopro cardíaco recente, fenômenos vasculares e imunológicos.

Pacientes com CR tem maior risco de desenvolver endocardite, que pode ocorrer inclusive de forma simultânea com o quadro de cardite reumática.

### ***Fibrilação Atrial***

É também uma variável categórica, que indica o diagnóstico de arritmia como uma complicação da CR, em geral relacionada às lesões graves da válvula mitral. Neste caso, as ocorrências de *flutter* atrial ou de fibrilo-*flutter* foram consideradas da mesma forma que a fibrilação, por se referirem a arritmias com fisiopatologia e significado clínico semelhante.



#### **4.5.4.2 - Covariáveis ecocardiográficas**

As covariáveis propostas através das informações obtidas pela realização do ecocardiograma com Doppler se dividiram em três tipos principais: a) avaliação do tipo e gravidade da(s) lesão(ões) valvar(es); b) avaliação da ruptura de cordoalha mitral, complicação anatômica consequente à inflamação da válvula mitral; e c) avaliação dos efeitos das lesões valvares sobre o coração e pulmões, aferida através da medida dos diâmetros cavitários (AE e VE); da função do VE; e da presença de HAP.

##### ***Avaliação do tipo e gravidade da(s) lesão(ões) valvar(es)***

As lesões valvares reumáticas, que na criança e no jovem são predominantemente lesões de regurgitação (insuficiência) valvar, acometem as duas válvulas do lado esquerdo do coração (mitral e aórtica) e a válvula tricúspide, secundariamente. Para resumir as informações das lesões valvares de diversas combinações entre a válvula acometida e a gravidade da lesão, duas variáveis foram construídas: primeiramente “tipo de lesão valvar” (incluindo a válvula tricúspide); e, depois, “tipo e gravidade da lesão valvar”; que classificou as lesões conforme a gravidade (exclui a válvula tricúspide). Assim:

- Tipo de lesão valvar – levou em consideração as frequências de acometimento valvar conforme 6 categorias:
  - Insuficiência mitral (IM)
  - Dupla lesão mitral (DLM)

- Insuficiência mitral + insuficiência aórtica (IM + IAo)
- Insuficiência mitral + insuficiência aórtica + insuficiência tricúspide (IM + IAo + IT)
- Outras

Na categoria “outras” foram reunidos pacientes com estenose mitral (EM) isolada e com insuficiência aórtica isolada, por se tratarem de pequeno número.

- Tipo e gravidade da lesão valvar – os pacientes foram alocados em 3 grupos:
  - Sem gravidade
  - IM grave ou IAo grave
  - IM e IAo graves

A gravidade das lesões valvares foi evidenciada ao ECO seguindo os critérios recomendados pela AHA e ACC (Bonow *et al.*, 2006), e revistos por Douglas e colaboradores (2007), que classifica o grau da(s) lesão(ões) em leve, moderada e grave.

### ***Repercussão hemodinâmica da(s) lesão(ões) valvar(es)***

As avaliações dos diâmetros do AE e do ventrículo esquerdo durante a sístole (VEs) foram utilizadas como medidas da sobrecarga volumétrica das cavidades esquerdas do coração, consequentes à(s) lesão(ões) valvar(es) presentes. O nível de corte dessas medidas seguiu a orientação de estudos e/ou

*guidelines* publicados na literatura. No entanto, para o grupo etário pediátrico foi considerado o mesmo nível de corte dos jovens adultos, uma vez que seria necessário utilizar a tabela de normalidade pelo índice de massa corpórea (IMC), o que não consideramos ser relevante para o estudo em questão. Assim, em relação aos diâmetros cavitários convencionou-se como fatores de risco para o AE uma medida igual ou superior a 40mm, e, para o VEs, uma medida igual ou superior a 45mm (Morcerf, 1996; Snider *et al.*, 1997; Armstrong & Feigenbaum, 2001).

A presença de sinais de HAP foi outra variável utilizada para avaliar de forma indireta a repercussão hemodinâmica da patologia valvar sobre o coração e os pulmões. Esta covariável, assim como a avaliação da função ventricular esquerda, pode ser quantificada pelo cálculo da pressão da artéria pulmonar através de avaliação por Doppler ou ser diagnosticada pela presença de sinais indiretos da pressão pulmonar aumentada identificados pelo examinador. Utiliza-se como ponto de corte ou referência 30 a 40 mmHg, para avaliação de HAP, conforme valores referidos na literatura (Rich, 2001). Na população estudada foi possível aferir a pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) em somente 90 pacientes, o que impossibilitou sua utilização nos modelos multivariados.

A função ventricular esquerda foi aferida através de duas variáveis. Uma categórica, que definia se havia ou não disfunção ventricular esquerda com base na avaliação subjetiva do ecocardiografista; a outra, numérica, e obtida através do cálculo da fração de ejeção do VE (FE), medida que possibilita estimar a capacidade de contratilidade do VE, sendo considerada adequada aquela igual ou superior a 60%.

Os dados relativos à avaliação subjetiva estavam disponíveis para todos os pacientes, já quanto ao cálculo da FE não foi possível recuperar essa informação para 6 pacientes.

Outra variável utilizada foi o diagnóstico ecocardiográfico de ruptura de cordoalha da válvula mitral. Esta é uma complicação anatômica grave de inflamação da válvula grave e pode acarretar necessidade de cirurgia cardíaca de urgência, devido ao quadro de insuficiência valvar e cardíaca de difícil controle.

#### **4.6 - Análise dos Dados**

As características básicas da população foram apresentadas como médias e medianas, com desvio padrão para as variáveis contínuas e descritas através de proporções na coorte para as variáveis categóricas.

A estimativa do tempo até a cirurgia, objetivo principal deste estudo, foi realizada através da técnica estatística de análise de sobrevivência, que tem como foco de investigação o tempo decorrido entre a observação de um evento inicial até a ocorrência de um desfecho, ou evento final. Nesse caso foi estimado o tempo desde o início do acompanhamento (cadastro na instituição) até a realização da primeira cirurgia cardíaca.

O método não paramétrico de Kaplan Meier possibilitou a estimativa da incidência acumulada e o seu complemento, ou seja, a sobrevida acumulada ou função de sobrevivência, técnica esta que permite levar em consideração todos os indivíduos acompanhados durante todo o período de observação da coorte. Nesta

metodologia é possível, portanto, incluir a contagem dos tempos dos indivíduos que têm observações incompletas (censura).

A análise de sobrevivência foi realizada conforme a descrição de Carvalho e colaboradores (2011) e de Bustamante, Teixeira e colaboradores (2002) do método de Kaplan Meier, em que os intervalos de tempo não são fixos, mas determinados pelo aparecimento de uma falha (desfecho), neste caso, a realização da primeira cirurgia cardíaca. Os pacientes censurados contribuíram no cálculo da função de probabilidade de sobrevivência acumulada até o momento de serem considerados como perda, o que propiciou o uso mais eficiente das informações disponíveis (Szklo & Nieto, 2000).

Para representação das estimativas dos tempos estudados foi utilizado método de sobrevivência segundo Kaplan Meier e elaboradas as curvas dessas estimativas do tempo desde o diagnóstico até a realização da cirurgia cardíaca para a população geral e segundo covariáveis. Para confirmar as observações visualizadas através das análises das curvas de Kaplan Meier, foram realizados testes de hipóteses – testes de Mantel-Haenzel (*Log-rank*) –, comparando os valores observados e esperados de cada estrato das covariáveis, para verificar diferenças entre eles.

#### **4.6.1 – Modelo de regressão de Cox**

Para estimar as razões de risco (*hazard ratios* - HR) segundo o efeito das covariáveis (fatores de risco ou de proteção), foi utilizado o modelo semi-

paramétrico de riscos proporcionais, ou modelo de Cox, que se baseia na proporcionalidade dos riscos ao longo de todo o tempo de observação (Cox, 1972).

A seleção das covariáveis mais consistentes para inclusão no modelo multivariado de regressão semi-paramétrico de Cox foi realizada a partir da análise univariada. O objetivo principal foi avaliar a força da associação das covariáveis estudadas como fatores de risco ou prognósticos até a ocorrência da cirurgia. Foram selecionadas para inclusão no modelo final as variáveis que tiveram resultado estatisticamente significativo ( $p < 0,10$ ) na avaliação univariada pelo teste de Wald.

De acordo com a proposta do modelo teórico (Figura 2.4), as covariáveis que pertenciam a uma determinada dimensão foram testadas em conjunto, conforme sua relevância na literatura, sendo mantidas apenas aquelas com efeitos estatisticamente significantes para inclusão nos modelos parciais.

Os modelos parciais foram construídos incluindo as três dimensões, com suas respectivas variáveis. Foi realizada a comparação dos modelos de regressão multivariados pela utilização da função desvio (*deviance*) ou teste da razão de verossimilhança.

A escolha do modelo final foi feita através da comparação dos modelos aninhados através da análise da verossimilhança, em busca do modelo mais parcimonioso, juntamente com a interpretação do coeficiente de correlação ( $R^2$ ) absoluto e relativo, ou seja, do poder explicativo discriminado pela razão entre o  $R^2$  do modelo avaliado pelo  $R^2$  do modelo saturado.

A avaliação do pressuposto dos riscos proporcionais do modelo de Cox foi realizada visualmente através da verificação do comportamento das curvas nos gráficos de KM e da análise dos resíduos de Schoenfeld. Para verificação da presença de valores aberrantes (*outliers*) foi realizada a análise dos resíduos de Martingale, com a identificação e análise desses indivíduos.

Para as estimativas realizadas, foi considerado o nível de significância ( $\alpha$ ) de 0,05 e os intervalos de confiança (IC) de 95%. As análises foram realizadas no pacote estatístico R, versão 2.13.1.

## **5. RESULTADOS**

### **5.1 – Análise descritiva**

Em relação aos 348 pacientes que fizeram parte desta coorte acompanhada de 1986 a 2011, observou-se que 1995 foi o ano mediano para o início do acompanhamento e 2005, para o final da observação, que ocorreu por realização da cirurgia ou censura. A idade mediana desta população foi de 12,5 anos (3,5 a 20 anos) ao cadastro e de 21,5 anos (4,9 a 35,6 anos), ao final do acompanhamento. O tempo mediano de seguimento desta coorte foi de 9.0 anos [IC95% 0.2; 21.3].

Dos pacientes avaliados, 9 foram a óbito (2,5%) sem terem realizado cirurgia. O óbito ocorreu em 5 deles por causa externa. Dos 4 restantes, uma adolescente tinha indicação cirúrgica urgente, que foi recusada pela família, e outra foi considerada inoperável pela própria equipe clínica do INC, por apresentar HAP grave, tendo ambas falecido por insuficiência cardíaca grave. Os outros dois pacientes foram a óbito por EI, internados em outras unidades hospitalares no RJ.

### **5.2 – Estimativas segundo Kaplan Meier e modelo de Cox**

A cirurgia foi realizada em 136 pacientes (39%), e o tempo mediano até a sua ocorrência foi de 22.3 anos (Tabela 5.1).



A Figura 5.1 apresenta a curva de estimativa do tempo até a realização da cirurgia, com seu respectivo IC (95%). Observa-se maior concentração de eventos ocorrendo nos dois primeiros anos de seguimento e diminuição importante após o décimo ano, embora o tempo mediano só seja alcançado aos 22,3 anos.

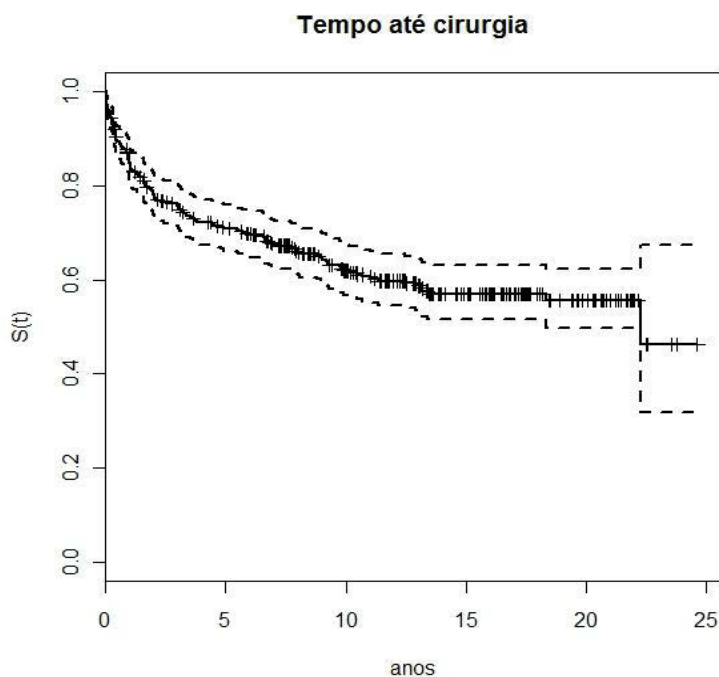


Figura 5.1 - Curva de sobrevivência (linha cheia) com respectivos intervalos de confiança de 95% (linhas tracejadas) do tempo desde o diagnóstico até a cirurgia (em anos), estimada por Kaplan Meier para a coorte de pacientes com CR (n=348) do INC RJ.

Para melhor caracterização desta população, ela foi estratificada segundo covariáveis. Essas covariáveis foram agrupadas nas três dimensões propostas no modelo teórico (Figura 2.4): sociodemográficas, clínicas e ecocardiográficas. As análises descritivas pormenorizadas se encontram, respectivamente, nas Tabelas 5.1, 5.2 e 5.3, em que também estão incluídas as estimativas dos tempos medianos global e segundo covariáveis pelo modelo de sobrevivência de KM, e o

p valor do teste de Mantel-Haenzel (*Log-rank*), bem como as estimativas dos coeficientes dos modelos de risco proporcionais de Cox através da determinação da *HR* e seus IC correspondentes. Todos os dados apresentados referentes às covariáveis são relativos ao início do acompanhamento (data do cadastro), considerado aqui como momento do diagnóstico da cardiopatia em questão.

### **5.2.1 – Covariáveis sociodemográficas**

Na Tabela 5.1 pode ser visualizado que na população estudada, houve predominância do sexo feminino (58%), mas maior número de eventos ocorreu no sexo masculino (44,5% *versus* 35%). O tempo mediano para realização de cirurgia no sexo masculino foi de 22,3 anos, enquanto as pacientes do sexo feminino não alcançaram o tempo mediano, com diferença significativa entre os estratos ( $p < 0.016$ ). A análise univariada de Cox mostrou risco 50% maior dos meninos serem submetidos à cirurgia, diferença que também alcançou significância estatística ( $p < 0.016$ )

Tabela 5.1 - Dados referentes à coorte de pacientes com CR, INC RJ (n=348), segundo covariáveis sociodemográficas, incluindo estimativa dos tempos medianos até a cirurgia por KM e dos coeficientes dos modelos de risco proporcionais de Cox (*Hazard Ratio* – IC 95%)

| Covariáveis socio-demográficas | Frequência |      |          |      | Estimação por Kaplan Meier    |            | Modelo de Cox (univariado) |        |
|--------------------------------|------------|------|----------|------|-------------------------------|------------|----------------------------|--------|
|                                | Total      | %    | Cirurgia | %    | Tempo mediano em anos [IC95%] | p log rank | HR [IC95%]                 | p Wald |
| Coorte                         | 348        | 100  | 136      | 39   | 22,3 [18,3 ; NA]              |            |                            |        |
| <b>Sexo</b>                    |            |      |          |      |                               |            |                            |        |
| Feminino†                      | 202        | 58   | 71       | 35   | NA                            |            |                            |        |
| Masculino                      | 146        | 42   | 65       | 44,5 | 22,3 [9,17 ; NA]              | 0,016      | 1,51 [1,07 ; 2,11]         | 0,016  |
| <b>Grupo etário*</b>           |            |      |          |      |                               |            |                            |        |
| Crianças†                      | 157        | 45   | 49       | 31,2 | NA                            |            |                            |        |
| Adolescentes                   | 191        | 55   | 87       | 45,5 | 12,9 [9,0 ; NA]               | <0,001     | 2,06 [1,44 ; 2,94]         | <0,001 |
| <b>Cor da pele</b>             |            |      |          |      |                               |            |                            |        |
| Branca†                        | 155        | 44,5 | 50       | 32,2 | NA                            |            |                            |        |
| Outras                         | 193        | 55,5 | 86       | 44,5 | 22,3 [11 ; NA]                | <0,05      | 1,49 [1,05 ; 2,12]         | <0,05  |
| <b>Região de moradia*</b>      |            |      |          |      |                               |            |                            |        |
| Rio de Janeiro†                | 157        | 45,1 | 65       | 41,4 | 22,3 [12,5 ; NA]              |            |                            |        |
| Metropolitana                  | 161        | 46,3 | 61       | 37,8 | NA [18,3 ; NA]                |            | 0,87 [0,61 ; 1,24]         |        |
| Outras                         | 30         | 8,6  | 10       | 33,3 | NA [8,1 ; NA]                 | 0,75       | 0,88 [0,45 ; 1,73]         | 0,75   |
| <b>Década do diagnóstico*</b>  |            |      |          |      |                               |            |                            |        |
| 1986-1996†                     | 226        | 65   | 75       | 33,2 | NA [22,2 ; NA]                |            |                            |        |
| 1997-2006                      | 122        | 35   | 61       | 50   | 7,7 [2,9 ; NA]                | <0,001     | 2,59 [1,82 ; 3,67]         | <0,001 |

\* Dados referentes ao início do acompanhamento

† Categoria de referência

As curvas não apresentam cruzamento indicando proporcionalidade do risco e têm queda importante nos dois primeiros anos, principalmente para o sexo masculino (Figura 5.2).

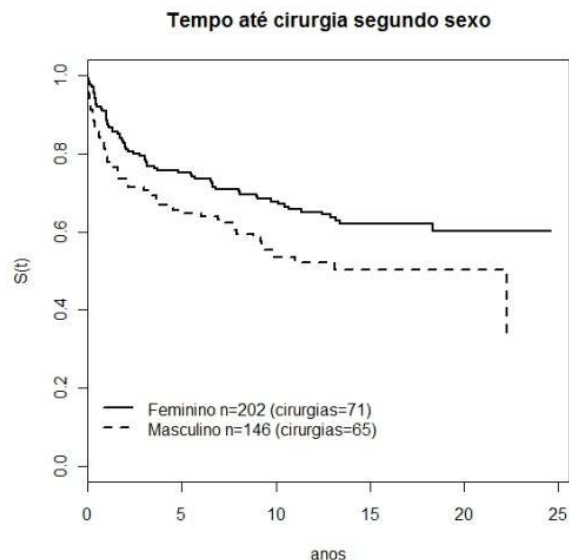


Figura 5.2 - Curva de sobrevivência do tempo desde o diagnóstico até a cirurgia para a coorte de pacientes com CR (n=348) do INC RJ, estratificada por sexo e estimada por Kaplan Meier (tempo em anos).

Em relação ao grupo etário, a coorte teve predominância de adolescentes (55%), sendo observada diferença entre os grupos com significância estatística para os tempos medianos para cirurgia ( $p < 0,001$ ). Para os adolescentes o tempo mediano foi de 12,9 anos, enquanto que as crianças não alcançaram a mediana (Tabela 5.1). Pela análise das curvas de KM, observa-se que após alcançar a mediana, os adolescentes praticamente não apresentam mais eventos. Nas crianças é notado o mesmo fenômeno, com os eventos se concentrando até em torno dos 10 anos (Figura 5.3) observa-se que os adolescentes têm o dobro de risco de sofrerem o evento, em relação às crianças ( $p < 0,001$ ).

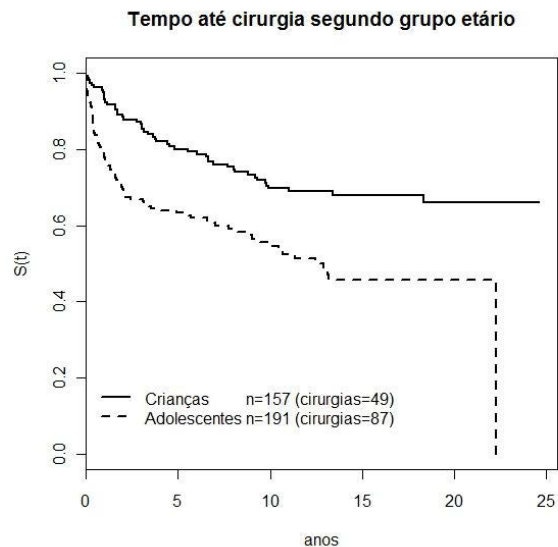


Figura 5.3 - Curva de sobrevivência do tempo desde o diagnóstico até a cirurgia para a coorte de pacientes com CR (n=348) do INC RJ, estratificada por grupo etário e estimada por Kaplan Meier (tempo em anos).

Pacientes com outra cor (parda, negra, mulata e outra) representaram pouco mais da metade da população (55,5%), e tiveram maior percentual de cirurgias (44,5% *versus* 32,2%). O tempo mediano para realização da cirurgia foi de 22,3 anos, enquanto o estrato com cor da pele branca não alcançou a mediana (Tabela 5.1). As curvas de sobrevivência têm queda importante e seguem muito próximas, inicialmente, e quase se encontram no final do primeiro ano de acompanhamento, afastando-se depois, com maior número de eventos para os pacientes com outra cor (Figura 5.4). Estes apresentaram cerca de 50% mais risco de sofrerem o evento cirurgia ( $p < 0,05$ ).

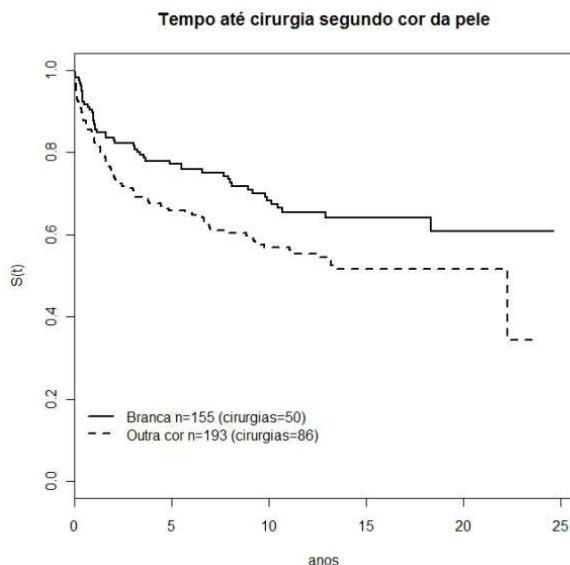


Figura 5.4 - Curva de sobrevivência do tempo desde o diagnóstico até o desfecho (cirurgia) para a coorte de pacientes com CR (n=348) do INC RJ, estratificada pela cor da pele e estimada por Kaplan Meier (tempo em anos).

As curvas por região de moradia revelaram (Tabela 5.1) que apesar dos pacientes do interior representarem menos de 10% da coorte, a distribuição do número de eventos ocorreu de forma uniforme, apenas com pequena predominância de pacientes do município do RJ, o que não foi estatisticamente significativo ( $p > 0,5$ ). As curvas de sobrevivência relativas aos três estratos seguem praticamente sobrepostas até em torno dos 5 anos, mas apenas a curva referente aos pacientes do RJ alcança o tempo mediano, aos 22,3 anos (Figura 5.5). Pela análise de Cox, as categorias “região metropolitana” e “outras regiões” também não mostraram diferença ( $p > 0,5$ ) em relação ao RJ (Tabela 5.1).

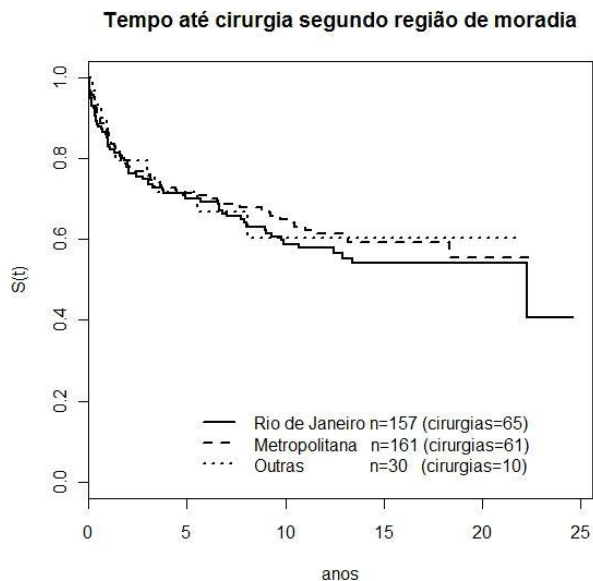


Figura 5.5 - Curva de sobrevivência do tempo desde o diagnóstico até a cirurgia para a coorte de pacientes com CR (n=348) do INC RJ, estratificada por região de moradia e estimada por Kaplan Meier (tempo em anos).

A década ou período de diagnóstico mostrou importante diferença entre os estratos ( $p < 0,001$ ). Embora 65% da coorte tenha sido cadastrada no primeiro período, de 1986 a 1996, o risco de sofrer o evento foi significativamente maior para os cadastrados no segundo período, de 1997 a 2006 (50% *versus* 33,2%). Estes pacientes apresentaram tempo mediano de 7,7 anos e mais do que o dobro de risco de sofrerem cirurgia ( $HR=2.59$ ), enquanto os pacientes do primeiro período não chegaram a alcançar o tempo mediano ( $p < 0,001$ ), como observado na Figura 5.6 e Tabela 5.1.

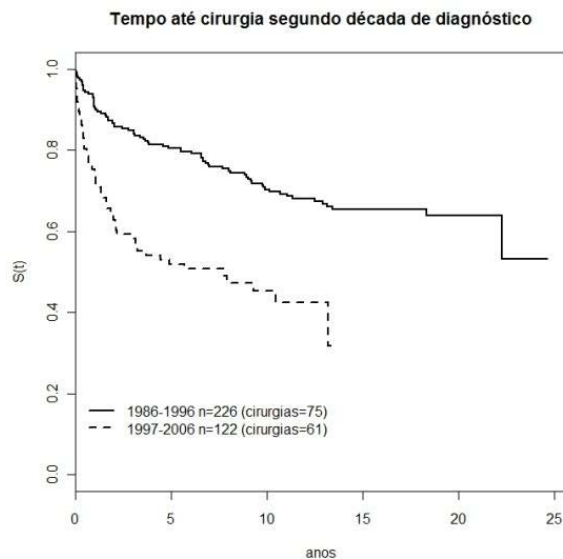


Figura 5.6 - Curva de sobrevivência do tempo desde o diagnóstico até a cirurgia para a coorte de pacientes com CR ( $n=348$ ) do INC RJ, estratificada pela década do diagnóstico e estimada por Kaplan Meier (tempo em anos).

Na análise das curvas de sobrevivência da década do diagnóstico, observa-se queda abrupta da curva no primeiro ano de acompanhamento para o estrato dos pacientes do período de 1997 a 2006, em que quase 60% apresentam o desfecho em torno do segundo ano, enquanto as cirurgias ocorrem de forma mais gradativa para o outro estrato (Figura 5.6). A curva relativa ao segundo período (1997 a 2006) se interrompe por volta do 13º ano de seguimento em função do término do estudo (observações até 2011).

### 5.2.2 – Covariáveis clínicas

A Tabela 5.2 apresenta para as covariáveis clínicas as frequências absolutas e relativas e o tempo mediano até a realização de cirurgia, bem como as estimativas segundo KM e análise univariada de Cox.



Tabela 5.2 - Dados referentes à coorte de pacientes com CR, INC RJ (n=348): tempo mediano até a cirurgia estimado por KM segundo covariáveis clínicas avaliadas ao diagnóstico, incluindo estimativa dos coeficientes dos modelos de risco proporcionais de Cox (*Hazard Ratio* – IC 95%)

| Covariáveis clínicas          | Frequência |      |          |      | Estimação por Kaplan Meier    |            | Modelo de Cox (univariado) |        |
|-------------------------------|------------|------|----------|------|-------------------------------|------------|----------------------------|--------|
|                               | Total      | %    | Cirurgia | %    | Tempo mediano em anos [IC95%] | p log rank | HR [IC95%]                 | p Wald |
| Coorte                        | 348        | 100  | 136      | 39   | 22,3 [18,3 ; NA]              |            |                            |        |
| <b>Apresentação clínica</b>   |            |      |          |      |                               |            |                            |        |
| Primeiro surto†               | 113        | 32,4 | 33       | 29,2 | NA                            |            |                            |        |
| Crônico                       | 159        | 45,8 | 61       | 38,3 | 22,2 [18,3 ; NA]              |            | 1,52 [0,99 ; 2,33]         |        |
| Recidiva                      | 74         | 21,2 | 42       | 56,7 | 6,0 [1,8 ; NA]                | <0,001     | 3,07 [1,94 ; 4,86]         | <0,001 |
| Sem informação                | 2          | 0,6  |          |      |                               |            |                            |        |
| <b>Classe Funcional</b>       |            |      |          |      |                               |            |                            |        |
| CF I†                         | 161        | 46,3 | 38       | 23,6 | NA [22,2 ; NA]                |            |                            |        |
| CF II                         | 131        | 37,6 | 64       | 48,8 | 13,1 [6,0 ; NA]               |            | 2,65 [1,77 ; 3,96]         |        |
| CF III / IV                   | 56         | 16,1 | 34       | 60,7 | 6,6 [1,5 ; 12,9]              | <0,001     | 3,94 [2,47 ; 6,27]         | <0,001 |
| <b>Classe Funcional</b>       |            |      |          |      |                               |            |                            |        |
| CF I †                        | 161        | 46,3 | 38       | 23,6 | NA [22,2 ; NA]                |            |                            |        |
| CF II - IV                    | 187        | 37,6 | 98       | 52,4 | 9,1 [5,4 ; NA]                | <0,001     | 3,04 [2,08 ; 4,42]         | <0,001 |
| <b>Nº surtos anteriores</b>   |            |      |          |      |                               |            |                            |        |
| Nenhum†                       | 114        | 32,8 | 33       | 28,9 | NA                            |            |                            |        |
| 1 surto                       | 169        | 48,6 | 69       | 40,8 | 22,2 [10,4 ; NA]              |            | 1,74 [1,14 ; 2,63]         |        |
| 2 surtos                      | 36         | 10,3 | 15       | 41,6 | 18,3 [10,7 ; NA]              |            | 1,71 [0,93 ; 3,15]         |        |
| ≥ 3 surtos                    | 29         | 8,3  | 19       | 65,5 | 2,06 [0,97 ; NA]              | <0,001     | 3,88 [2,20 ; 6,84]         | <0,001 |
| <b>Nº surtos anteriores</b>   |            |      |          |      |                               |            |                            |        |
| Nenhum†                       | 114        | 32,8 | 33       | 28,9 | NA                            |            |                            |        |
| 1 surto                       | 169        | 48,6 | 69       | 40,8 | 22,3 [10,4 ; NA]              |            | 1,74 [1,14 - 2,63]         |        |
| ≥ 2 surtos                    | 65         | 18,6 | 34       | 52,3 | 10,7 [2,7 ; NA]               | <0,001     | 2,48 [1,53 - 4,02]         | <0,001 |
| <b>Profilaxia secundária*</b> |            |      |          |      |                               |            |                            |        |
| Sem indicação†                | 114        | 32,8 | 33       | 28,9 | NA                            |            |                            |        |
| Com profilaxia                | 98         | 28,1 | 41       | 41,8 | 22,3 [9,3 ; NA]               |            | 1,70 [1,07 ; 2,69]         |        |
| Sem profilaxia                | 134        | 38,5 | 62       | 46,2 | 13,1 [6,8 ; NA]               | 0,001      | 2,16 [1,41 ; 3,30]         | 0,001  |
| Sem informação                | 2          | 0,6  |          |      |                               |            |                            |        |
| <b>Endocardite</b>            |            |      |          |      |                               |            |                            |        |
| Não†                          | 323        | 92,8 | 118      | 36,5 | 22,2 [22,2 ; NA]              |            |                            |        |
| Sim                           | 25         | 7,2  | 18       | 72,0 | 2,9 [0,6 ; NA]                | <0,001     | 2,71 [1,65 ; 4,46]         | <0,001 |
| <b>Fibrilação atrial*</b>     |            |      |          |      |                               |            |                            |        |
| Não†                          | 327        | 93,9 | 120      | 36,7 | 22,2 [22,2 ; NA]              |            |                            |        |
| Sim                           | 19         | 5,5  | 16       | 84,2 | 0,7 [0,3 ; NA]                | <0,001     | 4,59 [2,70 ; 7,82]         | <0,001 |
| Sem informação                | 2          | 0,6  |          |      |                               |            |                            |        |

\* Dados referentes ao início do acompanhamento

† Categoria de referência

Na covariável apresentação clínica no início do acompanhamento, o estrato recidiva, que representou cerca de 20% da população, demonstrou diferença importante em relação aos demais grupos, tanto em relação à proporção de pacientes que sofreram o evento (56,7% *versus* 38,3% dos crônicos e 29,2% dos pacientes do primeiro surto), quanto por alcançar o tempo mediano para cirurgia de forma mais precoce (6 anos *versus* 22,2 anos dos crônicos). A análise das curvas de sobrevivência apresenta diferença entre os estratos (Figura 5.7), confirmada também pelos testes estatísticos ( $p < 0,001$ ). Pacientes crônicos apresentam 50% mais risco de sofrerem o evento, enquanto para os pacientes em recidiva o risco é três vezes maior (Tabela 5.2).

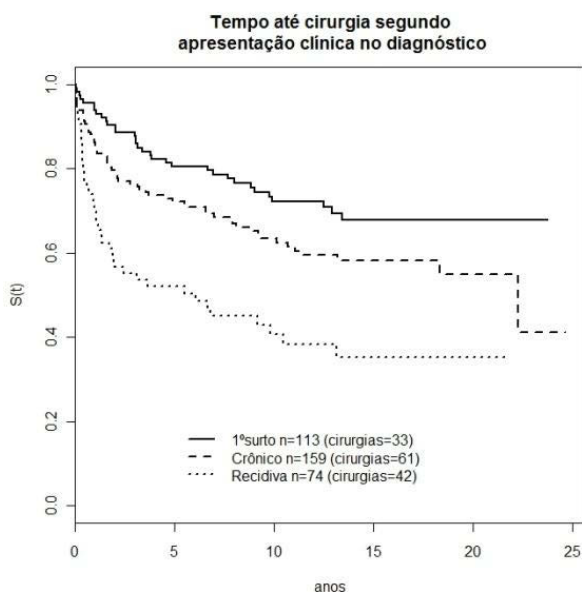


Figura 5.7 - Curva de sobrevivência do tempo desde o diagnóstico até a cirurgia para a coorte de pacientes com CR (n=346) do INC RJ, estratificada pela apresentação clínica ao diagnóstico e estimada por Kaplan Meier (tempo em anos).

Classe funcional é uma variável que traduz a presença de insuficiência cardíaca conjugada à sua piora gradativa. Na Figura 5.8a foram apresentadas as

curvas estratificadas em 3 categorias, e na Figura 5.8b, as curvas dos pacientes reunidos em 2 categorias, que correspondem respectivamente aos pacientes sem insuficiência cardíaca (CF I) e com insuficiência cardíaca (CF II a IV), sendo observada diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) entre os 2 grupos. Pacientes com CF II a IV apresentam 3 vezes mais risco para cirurgia cardíaca ( $HR=3,04$ ).

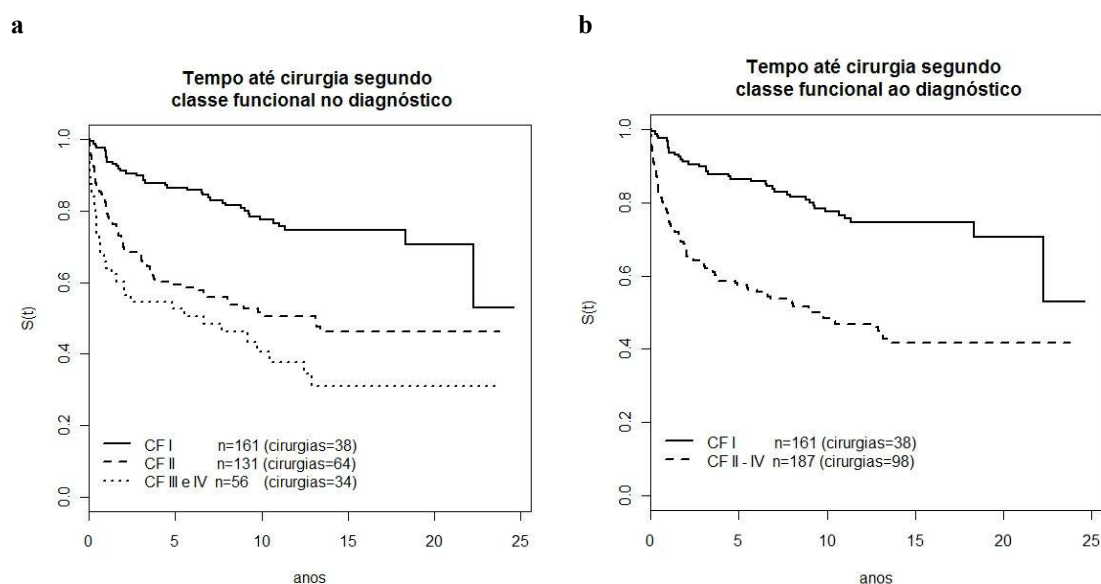


Figura 5.8 - Curvas de sobrevivência do tempo desde o diagnóstico até a cirurgia para a coorte de pacientes com CR ( $n=348$ ) do INC RJ, estratificadas pela classe funcional ao diagnóstico (a) em 3 categorias (CF I / CF II / CF III e IV) e (b) em 2 categorias (CF I / CF II-IV) estimada por Kaplan Meier (tempo em anos).

Outra covariável que foi agrupada após análise inicial foi número de surtos reumáticos anteriores ao diagnóstico, conforme demonstrado na Figura 5.9. Foi possível obter informação para todos os pacientes, uma vez que os pacientes com cardite subclínica não estão incluídos nesta coorte. Importante observar que “nenhum surto” corresponde aos pacientes que chegaram para acompanhamento no primeiro surto reumático (32,8%), e que esta covariável diz respeito à história

prévia. As curvas de sobrevivência resumem a diferença entre os estratos, confirmada pelos testes estatísticos ( $p < 0,001$ ). Em relação aos tempos medianos, o estrato “três ou mais surtos” na análise em quatro categorias (Figura 5.9a) alcança tempo mediano em 2 anos, enquanto “dois surtos” o faz aos 18,3 anos e “um surto” aos 22,2 anos. Ao serem analisadas em três categorias (Figura 5.9b), o estrato “dois ou mais surtos” mantém a diferença, com tempo mediano de 10,7 anos e risco 2,5 vezes maior do paciente sofrer o evento, enquanto que pacientes com “um surto” anterior apresentam risco 74% maior de serem submetidos à cirurgia (Tabela 5.2).

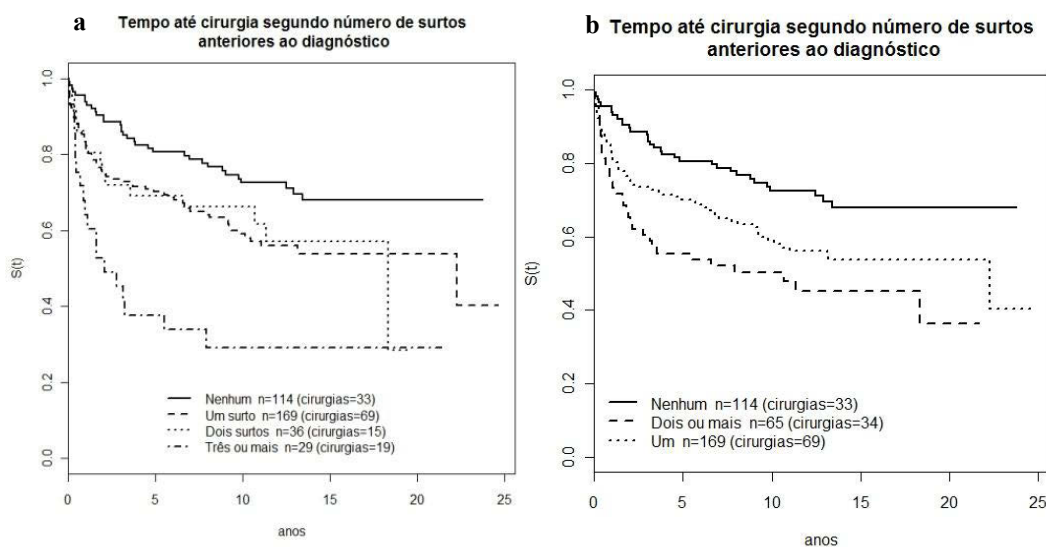


Figura 5.9 - Curva de sobrevivência do tempo desde o diagnóstico até a cirurgia para a coorte de pacientes com CR ( $n=348$ ) do INC RJ, estratificada pelo número de surtos reumáticos anteriores ao diagnóstico e estimada por Kaplan Meier (tempo em anos). No gráfico a, estimativa em 4 categorias, e em b, 3 categorias.

A covariável profilaxia secundária, assim como as outras covariáveis, se refere à informação no início do acompanhamento. Para possibilitar a inclusão de toda a população nas análises, pacientes no primeiro surto reumático (32,8%) foram classificados como “sem indicação” e foram definidos como categoria base

para o modelo de Cox. Pacientes com profilaxia irregular, profilaxia com antibiótico oral e sem profilaxia foram considerados como “sem profilaxia” e reuniram o maior número de pacientes (38,5%), enquanto os pacientes “com profilaxia” representaram 28,1% da coorte. A proporção do número de eventos não demonstrou diferença importante entre os estratos, sendo 41,8% para “com profilaxia” e 46,2% para pacientes “sem profilaxia”. Já a análise dos tempos medianos e da razão de riscos mostrou diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ), sendo observado que pacientes “sem indicação” não alcançaram a mediana. Naqueles “sem profilaxia”, o tempo mediano foi de 13,1 anos, com o dobro de risco do paciente ser submetido a cirurgia ( $HR=2,16$ ) enquanto pacientes “com profilaxia” apresentaram tempo mediano de 22,3 anos e um risco de 1,7 vezes maior de sofrerem o evento (Tabela 5.2).

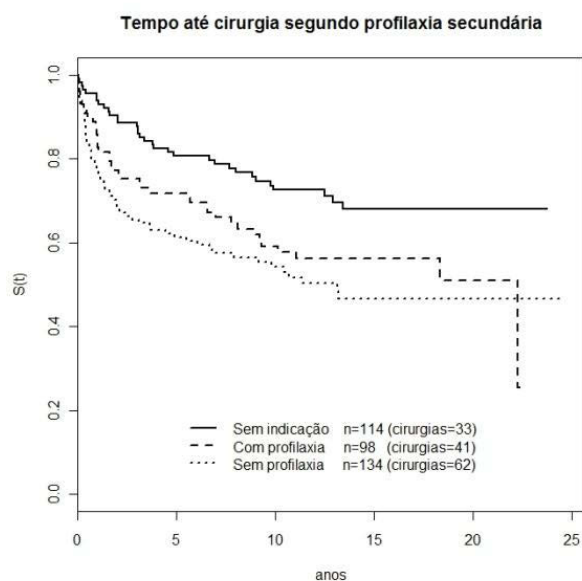


Figura 5.10 - Curva de sobrevivência do tempo desde o diagnóstico até o desfecho (cirurgia) para a coorte de pacientes com CR ( $n=346$ ) do INC RJ, estratificada pela profilaxia secundária ao diagnóstico e estimada por Kaplan Meier (tempo em anos).

Na análise das curvas de sobrevivência, observa-se que maior número de eventos se concentra nos dois primeiros anos para os três estratos, mas de forma mais significativa para os pacientes “sem profilaxia” (Figura 5.10).

Embora apenas 25 pacientes (7,2%) tenham apresentado EI, a proporção de indivíduos que foram submetidos a cirurgia nesse grupo foi o dobro do restante da coorte (72% *versus* 36,5%), sendo que também o risco do paciente ser submetido à cirurgia foi mais que o dobro ( $HR=2,71$ ) conforme discriminado na Tabela 5.2. Além disso, foi verificada diferença importante ( $p<0,001$ ) nos tempos medianos para a realização da cirurgia, sendo de 2,9 anos para os pacientes “com endocardite” e 22,2 anos para os que não apresentaram essa patologia. Pela análise das curvas de sobrevivência, observa-se que mais de 40% da população com EI é submetida a cirurgia no primeiro ano de acompanhamento (Figura 5.11).

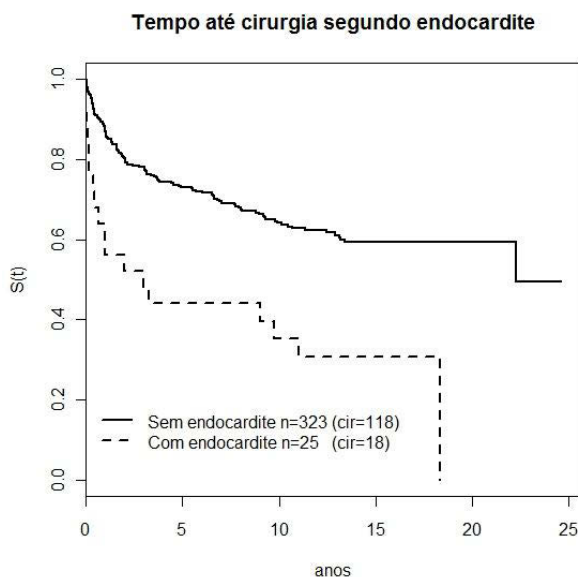


Figura 5.11 - Curva de sobrevivência do tempo desde o diagnóstico até cirurgia para a coorte de pacientes com CR (n=348) do INC RJ, estratificada pela ocorrência de endocardite infecciosa e estimada por Kaplan Meier (tempo em anos).

O diagnóstico de FA foi verificado em 19 pacientes (5,5%), dos quais 84,2% foram submetidos a cirurgia cardíaca, mais do que o dobro da proporção nos demais pacientes (36,7%). O tempo mediano de realização da cirurgia foi de 8,4 meses (0,7 anos), o menor observado neste estudo. Pacientes sem FA alcançaram a mediana com 22,2 anos. Pela análise das curvas de KM observa-se que mais que 70% dos pacientes com FA são submetidos à cirurgia antes dos 5 anos de acompanhamento (Figura 5.12). Dos três pacientes que restam, que não foram submetidos ao procedimento cirúrgico (16 cirurgias em 19 pacientes), dois foram a óbito, um tendo sido considerado inoperável pela equipe clínica e outro devido à recusa da família em autorizar a cirurgia cardíaca, enquanto o terceiro continua em acompanhamento clínico. A *HR* foi de 4.59 para os pacientes com FA ( $p < 0,001$ ).

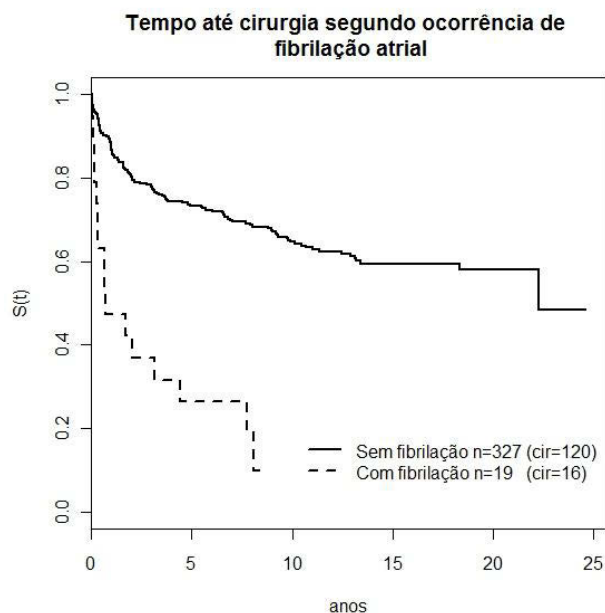


Figura 5.12 - Curva de sobrevivência do tempo desde o diagnóstico até a cirurgia para a coorte de pacientes com CR (n=346) do INC RJ, estratificada pela presença de fibrilação atrial ao diagnóstico e estimada por Kaplan Meier (tempo em anos).

### 5.2.3 – Covariáveis ecocardiográficas

As covariáveis estudadas através das informações obtidas pela realização do ecocardiograma com Doppler se dividem em três tipos principais: a) avaliação do tipo e gravidade da(s) lesão(ões) valvar(es); b) avaliação da ruptura de cordoalha mitral, complicação anatômica consequente à inflamação da válvula mitral; c) avaliação dos efeitos das lesões valvares sobre o coração e pulmões, aferida através da medida dos diâmetros cavitários (AE e VE); da função do VE; e da presença de HAP.

A Tabela 5.3 resume frequência e proporção de eventos para cada covariável, além das estimativas de KM e da análise univariada de Cox.

As covariáveis diâmetro do AE e VEs provém do primeiro exame ecocardiográfico realizado. Foram calculados também os valores médios dos diâmetros cavitários. O diâmetro médio do AE foi de 49mm (mínimo 23mm; máximo 82mm) para os pacientes submetidos a cirurgia e de 36mm (mínimo 17mm; máximo 70mm) para o estrato que não sofreu o evento. O ponto de corte para a avaliação do diâmetro do AE desta população foi em 40mm. Estes diâmetros (Tabela 5.3) estavam fora da faixa de normalidade para, respectivamente, 54,6% e 15,2% dos pacientes, que apresentaram também maior proporção de eventos (60% *versus* 14,4% para AE aumentado e 85% *versus* 31,5% para VEs alterado).



Tabela 5.3 - Dados referentes à coorte de pacientes com CR, INC RJ (n=348), segundo covariáveis ecocardiográficas avaliadas ao diagnóstico em relação ao desfecho cirurgia, incluindo estimativa dos coeficientes dos modelos de risco proporcionais de Cox (*Hazard Ratio* – IC 95%)

| Covariáveis ecocardiográficas                     | Frequência |      |          |      | Estimação por Kaplan Meier    |            | Modelo de Cox (univariado) |        |
|---|------------|------|----------|------|-------------------------------|------------|----------------------------|--------|
|   | Total      | %    | Cirurgia | %    | Tempo mediano em anos [IC95%] | p log rank | HR [IC95%]                 | p Wald |
| Coorte  | 348        | 100  | 136      | 39   | 22,3 [18,3 ; NA]              |            |                            |        |
| <b>Diâmetro AE</b>                                |            |      |          |      |                               |            |                            |        |
| < 40mm†   | 153        | 44   | 22       | 14,4 | NA [22,2 ; NA]                |            |                            |        |
| ≥ 40mm  | 190        | 54,6 | 114      | 60   | 5,6 [3,4 ; 10,1]              | 0          | 7,02 [4,39 ; 11,2]         | <0,001 |
| Sem informação                                    | 5          | 1,4  |          |      |                               |            |                            |        |
| <b>Diâmetro Sistólico VE</b>                      |            |      |          |      |                               |            |                            |        |
| < 45mm†   | 289        | 83   | 91       | 31,5 | NA [22,2 ; NA]                |            |                            |        |
| ≥ 45mm  | 53         | 15,2 | 45       | 85   | 1,6 [0,9 ; 3,2]               | 0          | 5,46 [3,77 ; 7,91]         | 0      |
| Sem informação                                    | 6          | 1,8  |          |      |                               |            |                            |        |
| <b>Fração Ejeção VE (FE)*</b>                     |            |      |          |      |                               |            |                            |        |
| ≥ 60 %†   | 322        | 92,5 | 124      | 38,5 | 22,2 [18,3 ; NA]              |            |                            |        |
| < 60 %  | 20         | 5,7  | 12       | 60   | 2,4 [0,7 ; NA]                | <0,001     | 2,26 [1,24 ; 4,09]         | 0,007  |
| Sem informação                                    | 6          | 1,8  |          |      |                               |            |                            |        |
| <b>Função VE</b>                                  |            |      |          |      |                               |            |                            |        |
| Sem disfunção†                                    | 316        | 90,8 | 112      | 35,4 | 22,2 [22,2 ; NA]              |            |                            |        |
| Com disfunção                                     | 32         | 9,2  | 24       | 75   | 1,6 [0,98 ; 6,8]              | <0,001     | 3,62 [2,31 ; 5,67]         | <0,001 |
| <b>Hipertensão pulmonar</b>                       |            |      |          |      |                               |            |                            |        |
| Não†  | 257        | 73,9 | 79       | 30,7 | NA [22,2 ; NA]                |            |                            |        |
| Sim   | 91         | 26,1 | 57       | 62,6 | 4,5 [2,1 ; 12,5]              | <0,001     | 2,83 [2,01 ; 4,0]          | <0,001 |
| <b>Ruptura de cordoalha mitral*</b>               |            |      |          |      |                               |            |                            |        |
| Não†  | 334        | 96   | 126      | 37,7 | 22,2 [22,2 ; NA]              |            |                            |        |
| Sim   | 14         | 4    | 10       | 71,4 | 2,2 [0,44 ; NA]               | <0,001     | 2,84 [1,49 ; 5,42]         | <0,001 |
| <b>Tipo de Lesão valvar</b>                       |            |      |          |      |                               |            |                            |        |
| IM †  | 105        | 30,2 | 23       | 21,9 | NA                            |            |                            |        |
| IM + IAo  | 107        | 30,7 | 43       | 40,1 | 22,2 [9,8 ; NA]               |            | 2,25 [1,35 ; 3,74]         |        |
| IM + IAo + IT                                     | 40         | 11,5 | 23       | 57,5 | 8,1 [1,8 ; NA]                |            | 3,78 [2,11 ; 6,76]         |        |
| IM + IT   | 81         | 23,3 | 42       | 51,8 | 6,6 [3,1 ; NA]                |            | 3,50 [2,10 ; 5,84]         |        |
| Outras  | 15         | 4,3  | 5        | 33,3 | NA [9,8 ; NA]                 | <0,001     | 1,95 [0,73 ; 5,13]         | <0,001 |
| <b>Lesão valvar (tipo de válvula e gravidade)</b> |            |      |          |      |                               |            |                            |        |
| Sem gravidade†                                    | 140        | 40,2 | 18       | 12,8 | NA [22,2 ; NA]                |            |                            |        |
| IM grave ou IAo grave                             | 174        | 50   | 93       | 53,4 | 8,9 [5,6 ; 13,4]              |            | 5,99 [3,61 ; 9,94]         |        |
| IM grave + IAo grave                              | 34         | 9,8  | 25       | 73,5 | 1,6 [0,97 ; 9,7]              | 0          | 11,9 [6,48 ; 22,13]        | <0,001 |

\* Dados referentes ao início do acompanhamento

† Categoria de referência

Em relação ao VEs, o diâmetro médio para os pacientes que sofreram o evento foi 39,5mm (mínimo 24mm; máximo 65mm) e para os não operados, 32mm

(mínimo 12mm; máximo 68mm). O ponto de corte para a avaliação do VEs foi 45mm. Já a média do diâmetro diastólico do VE (VE<sub>d</sub>) ficou em 62mm (mínimo 37mm; máximo 102mm) para os pacientes operados e 50mm (mínimo 37mm; máximo 86mm), para os não submetidos a cirurgia, mas esta medida não foi selecionada para outras análises.

Na avaliação das curvas de sobrevivência, observa-se que o tempo mediano (1,6 anos) é alcançado mais precocemente pelos pacientes com VEs aumentado (Figura 5.14), enquanto os com AE aumentado alcançam o tempo mediano aos 5,6 anos (Figura 5,13). Pacientes com AE e VEs normais não alcançam o tempo mediano para cirurgia. O risco do paciente com AE aumentado de ser submetido à cirurgia é sete vezes maior, e ultrapassa cinco vezes para os pacientes com VEs alterado (Tabela 5.3).

Na avaliação da função ventricular esquerda, a fração de ejeção do VE estava alterada para 5,7% da coorte (n=12). O tempo mediano para realização de cirurgia para os pacientes com FE alterada foi de 2,4 anos, enquanto os com FE normal só alcançaram a mediana aos 22,2 anos. Estes pacientes apresentaram mais do que o dobro do risco de serem submetidos à cirurgia (Tabela 5.3).

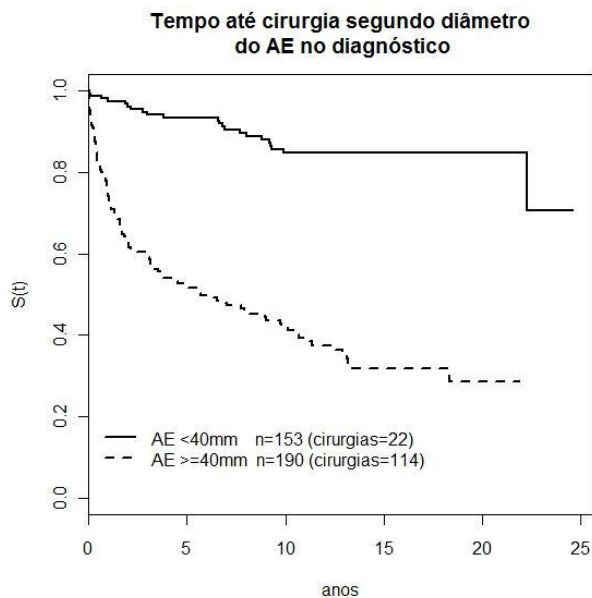


Figura 5.13 - Curva de sobrevivência do tempo desde o diagnóstico até a cirurgia para a coorte de pacientes com CR (n=343) do INC RJ, estratificada pelo diâmetro do átrio esquerdo (AE) ao diagnóstico e estimada por Kaplan Meier (tempo em anos).

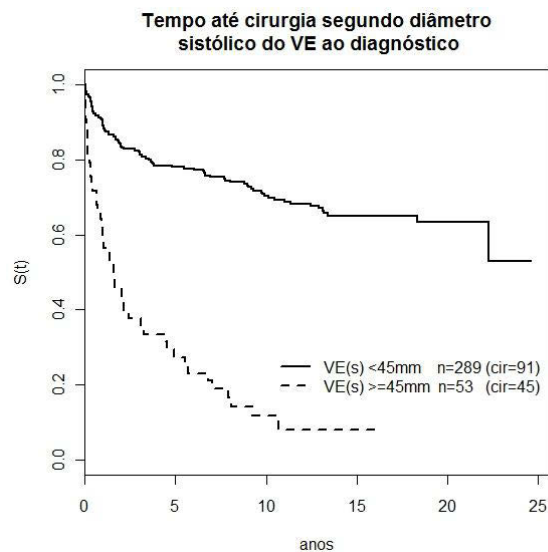


Figura 5.14 - Curva de sobrevivência do tempo desde o diagnóstico até a cirurgia para a coorte de pacientes com CR (n=342) do INC RJ, estratificada pelo diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo – VEs - ao diagnóstico e estimada por Kaplan Meier (tempo em anos).

Na avaliação subjetiva da função de VE, foram identificados 32 pacientes (9,2%) com disfunção ventricular, que foram submetidos a cirurgia em 75% dos casos, enquanto os sem disfunção o foram em 35,4% dos casos. As curvas de sobrevivência traduzem a diferença encontrada nas informações fornecidas pelas duas metodologias, sendo o tempo mediano dos pacientes com disfunção ventricular de 1,6 anos, enquanto o de pacientes sem disfunção foi de 22,2 anos (Figura 5.15). O risco de sofrer o evento dos pacientes com disfunção na primeira avaliação foi estimado em mais de três vezes ( $HR=3,62$ ) em relação aos pacientes sem disfunção (Tabela 5.3). Optou-se por manter a avaliação subjetiva da função do VE para a análise multivariada.

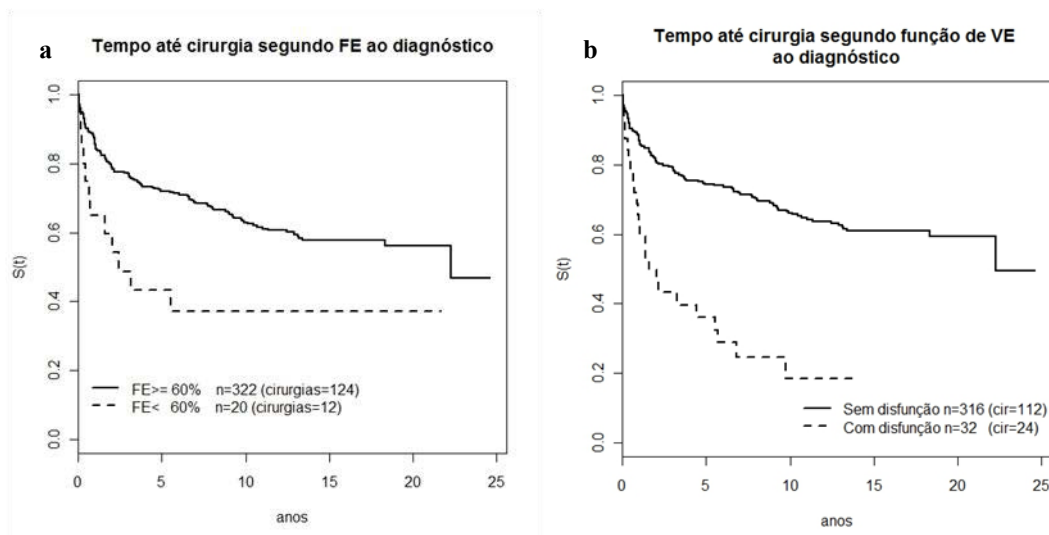


Figura 5.15 - Curvas de sobrevivência do tempo desde o diagnóstico até a cirurgia para a coorte de pacientes com CR do INC RJ, estratificadas pela função do ventrículo esquerdo ao diagnóstico e estimada por Kaplan Meier (tempo em anos). No gráfico a, estimativa pela fração de ejeção (FE) ( $n=342$ ) e, em b, pela avaliação subjetiva do examinador ao ecocardiograma ( $n=348$ ).

A covariável HAP foi avaliada pela informação deste diagnóstico nos laudos ecocardiográficos e esteve presente para 26,1% da coorte. A proporção de

eventos para este grupo foi de 62,6%, e de 30,7% para os pacientes com pressão pulmonar normal. As curvas de KM demonstram que a população com HAP alcançou a mediana em 4,5 anos e que o grupo com pressão pulmonar normal não chegou a alcançá-la (Figura 5.16). Pacientes com HAP tiveram mais do que o dobro do risco de serem submetidos a cirurgia cardíaca (Tabela 5.3).

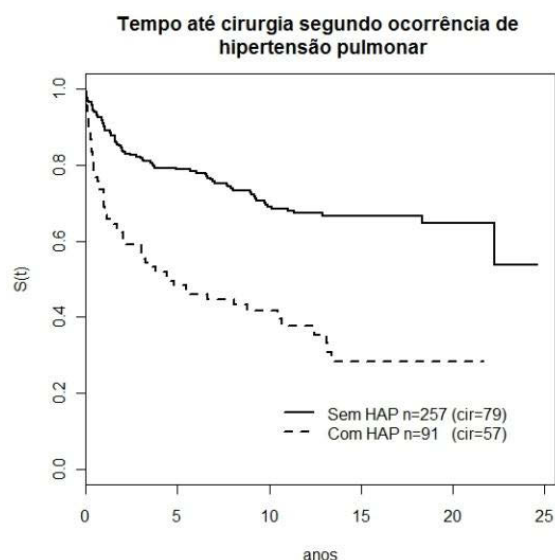


Figura 5.16 - Curva de sobrevivência do tempo desde o diagnóstico até a cirurgia para a coorte de pacientes com CR (n=348) do INC RJ, estratificada pela ocorrência de hipertensão arterial pulmonar (HAP) ao diagnóstico e estimada por Kaplan Meier (tempo em anos).

A ruptura de cordoalha da válvula mitral esteve presente em 14 pacientes (4%), dos quais 71,4% foram submetidos a cirurgia cardíaca. O tempo mediano para o grupo com ruptura de cordoalha foi de 2,2 anos, e foi de 22,2 anos para o grupo sem essa alteração anatômica. O risco do paciente ser submetido a cirurgia foi mais do que o dobro nos pacientes que apresentaram ruptura de cordoalha mitral em relação aos que não sofreram essa complicação (Tabela 5.3). Pela

avaliação das curvas de sobrevivência observa-se que a quase totalidade de eventos ocorre até o quarto ano de acompanhamento (Figura 5.17).

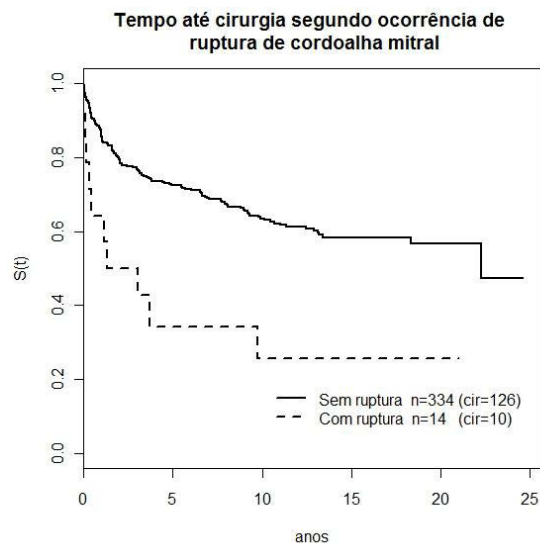


Figura 5.17 - Curva de sobrevivência do tempo desde o diagnóstico até a cirurgia para a coorte de pacientes com CR (n=348) do INC RJ, estratificada pela ocorrência de ruptura de cordoalha mitral ao diagnóstico e estimada por Kaplan Meier (tempo em anos).

A avaliação ecocardiográfica das lesões valvares demonstrou que a válvula mais acometida nesta coorte foi a válvula mitral, que representou quase a totalidade dos pacientes (97,7%), seguida pela lesão aórtica, presente em 58,3%, e pela tricúspide, em 36% dos casos (Tabela 5.4).

A lesão valvar mais frequente foi a IM, presente em 84,4% dos casos. A DLM esteve presente em 46 pacientes (13,2%), e a EM pura em apenas 7 pacientes (2%). Pacientes com DLM apresentaram predomínio da lesão de insuficiência, o que permitiu reunir essa subcategoria ao grupo de pacientes com IM, para facilitar a interpretação dos dados.

A Tabela 5.4 apresenta a distribuição dos pacientes segundo o tipo de lesão(ões) valvar(es). Lesões de mais de uma válvula estiveram presentes em 67,5% dos pacientes, nos quais a associação mais frequente foi a de IM e IAo, contabilizando 30,7% da coorte, seguida da lesão de três válvulas: IM + IAo + IT, em 23,3% da população. Também foi observada a associação de IM + IT em 11,5% da coorte. Lesão aórtica isolada só ocorreu em 8 pacientes (2,3%).

Tabela 5.4 – Distribuição dos pacientes com cardiopatia reumática da coorte do INC RJ (n=348) segundo tipo de lesão valvar

| MITRAL       | AÓRTICA    |            |            |            | TOTAL      |
|--------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|              | IAo        |            | Normal     |            |            |
|              | TRICÚSPIDE |            | TRICÚSPIDE |            |            |
|              | IT         | Normal     | IT         | Normal     |            |
| Normal       | -          | 8          | -          | -          | 8          |
| IM           | 66         | 94         | 30         | 97         | 287        |
| EM           | 4          | 3          | -          | -          | 7          |
| DLM          | 15         | 13         | 10         | 8          | 46         |
| <b>TOTAL</b> | <b>85</b>  | <b>118</b> | <b>40</b>  | <b>105</b> | <b>348</b> |

Para avaliação do acometimento valvar foram criadas duas variáveis: a primeira covariável analisa o tipo de lesão e a associação de lesões em mais de uma válvula; e a segunda evidencia a gravidade das lesões valvares (Tabela 5.3). Na Figura 5.18, observa-se que a lesão mitral isolada não alcança o tempo mediano; quando associada à IAo, tem mediana de 22,2 anos; e acrescida à IT diminui o tempo mediano para 6,6 anos. O grupo com IM e IT apresenta maior proporção de eventos (57,5%), tempo mediano de 8,1 anos, e risco quase quatro vezes maior do paciente ser submetido a cirurgia em relação aos pacientes com

lesão mitral isolada (Tabela 5.3). As curvas de sobrevivência para a lesão em três válvulas (IM + IAo + IT) e da associação IM + IT seguem praticamente sobrepostas até o quinto ano de acompanhamento, quando se cruzam, mas voltam a se sobrepor logo depois. A categoria “outras” reúne os poucos pacientes que restaram com lesões que não se assemelham: 7 com EM e 8 com IAo isolada. Não chegam a alcançar a mediana e tem maior número de eventos no primeiro ano de acompanhamento.

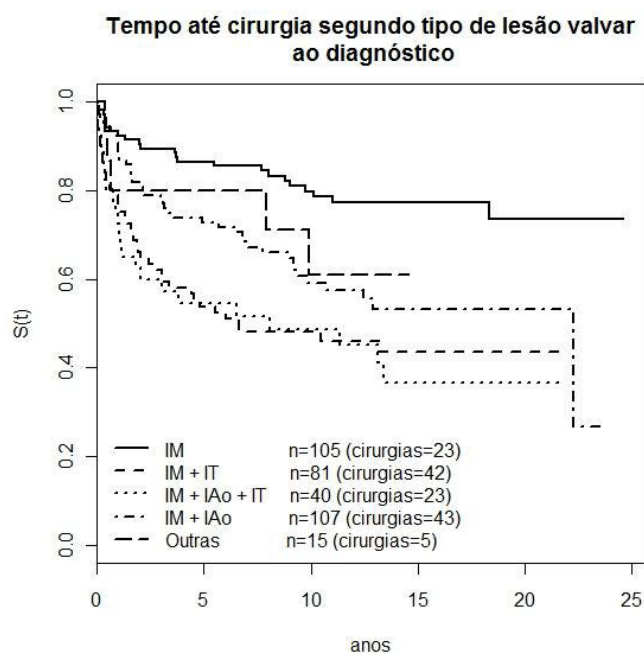


Figura 5.18 - Curva de sobrevivência do tempo desde o diagnóstico até a cirurgia para a coorte de pacientes com CR (n=348) do INC RJ, estratificada pelo tipo de lesão valvar ao diagnóstico e estimada por Kaplan Meier (tempo em anos).

Em relação à gravidade das lesões orovalvares, quando analisadas individualmente, a válvula mitral apresentou lesão grave em 51,5% dos casos; a aórtica, em 32,5%; e a tricúspide, em 11,5%. Após análises iniciais, foi criada uma covariável para agrupar tipo de lesão e gravidade para as lesões da válvula mitral



e aórtica, conforme discriminado na Tabela 5.3 e representado na Figura 5.19. Pacientes com lesão valvar leve ou moderada foram considerados como categoria “sem gravidade”, e os demais foram divididos em duas categorias, ficando em uma os pacientes com IM ou IAo graves e, na segunda, os que associavam IM e IAo graves. O tempo mediano para ocorrência de cirurgia para os pacientes com a associação das lesões nas duas válvulas foi bem menor (1,6 anos) do que os com lesão em uma válvula (8,9 anos). Até em torno do sétimo ano de acompanhamento, cerca de 70% dos pacientes com lesão grave em duas válvulas já havia sofrido o evento. O risco para realização de cirurgia foi 6 vezes maior para pacientes com lesão grave em uma válvula e 12 vezes maior para lesão grave nas duas válvulas ( $p < 0,001$ ) (Tabela 5.3).

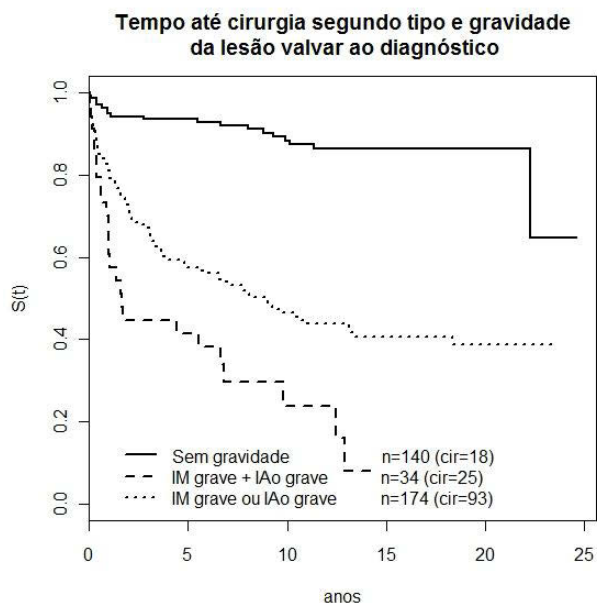


Figura 5.19 - Curva de sobrevivência do tempo desde o diagnóstico até a cirurgia para a coorte de pacientes com CR (n=348) do INC RJ, estratificada pelo tipo e gravidade da lesão valvar ao diagnóstico e estimada por Kaplan Meier (tempo em anos).

### **5.3 – Análise multivariada**

Como na análise univariada apenas a variável região de moradia não apresentou significância estatística ( $p > 0,05$ ), optou-se por realizar a análise multivariada respeitando a classificação das covariáveis, conforme proposto no modelo teórico, nas 3 dimensões (Figura 2.4). Iniciou-se assim a análise pelas covariáveis do grupo sociodemográfico, consideradas como mais distais, seguindo-se pelas covariáveis clínicas e, finalmente, pelo bloco das covariáveis ecocardiográficas, a fim de selecionar o melhor modelo composto de variáveis das três dimensões.

#### **5.3.1. – Modelos baseados em covariáveis da dimensão sociodemográfica (Modelos 1-3)**

As covariáveis sexo, grupo etário, cor da pele e década de diagnóstico foram incluídas nesta primeira fase da análise, sendo rodados 3 modelos distintos, conforme discriminado na Tabela 5.5. O primeiro modelo incluiu sexo, grupo etário e cor da pele (modelo 1), tendo todas as variáveis mantido a significância estatística e a *HR* com IC sem incluir a unidade. No modelo 2 com a inclusão da covariável década do diagnóstico, observa-se perda da significância para a variável sexo ( $p > 0,20$ ) com a *HR* de 1,25.

Foi então retirada a covariável sexo, e mantidas no modelo: grupo etário, cor da pele e década do diagnóstico (modelo3). Todas as covariáveis mantiveram significância estatística e o modelo não apresentou perda significativa do poder

explicativo ( $R^2=10,1$ ) em relação ao anterior ( $R^2=10,5$ ). Dessas três covariáveis, década do diagnóstico foi a que apresentou maior risco ( $HR=2,12$ ) nessa fase da análise. Todas as três foram selecionadas para avaliação nos modelos seguintes.

Tabela 5.5 – Análise univariada e multivariada dos fatores associados à cirurgia segundo covariáveis sociodemográficas na coorte de pacientes com CR, INC RJ ( $n=348$ ), estimativa dos coeficientes dos modelos de risco proporcionais de Cox (*Hazard Ratio*–IC 95%), teste de Wald e  $R^2$

| Covariável         | Modelo univariado      |                    | Modelo multivariado |                    |        | $R^2$       |
|--------------------|------------------------|--------------------|---------------------|--------------------|--------|-------------|
|                    | HR [IC95%]             | p Wald             | HR[IC95%]           | p                  | p Wald |             |
| <b>Modelo 1*</b>   |                        |                    |                     |                    |        |             |
| Sexo               | Feminino <sup>§</sup>  |                    |                     |                    |        |             |
|                    | Masculino              | 1,51 [1,07 ; 2,11] | 0,016               | 1,47 [1,05 ; 2,06] | 0,02   |             |
| Grupo etário       | Crianças <sup>§</sup>  |                    |                     |                    |        |             |
|                    | Adolescentes           | 2,06 [1,44 ; 2,94] | <0,001              | 2,04 [1,43 ; 2,91] | <0,001 |             |
| Cor da pele        | Branca <sup>§</sup>    |                    |                     |                    |        |             |
|                    | Outras                 | 1,49 [1,05 ; 2,12] | <0,05               | 1,47 [1,03 ; 2,08] | 0,03   |             |
|                    |                        |                    |                     |                    |        | <0,001 7,5  |
| <b>Modelo 2†</b>   |                        |                    |                     |                    |        |             |
| Sexo               | Feminino <sup>§</sup>  |                    |                     |                    |        |             |
|                    | Masculino              | 1,51 [1,07 ; 2,11] | 0,016               | 1,25 [0,88 ; 1,78] | 0,2    |             |
| Grupo etário       | Crianças <sup>§</sup>  |                    |                     |                    |        |             |
|                    | Adolescentes           | 2,06 [1,44 ; 2,94] | <0,001              | 1,61 [1,09 ; 2,37] | <0,05  |             |
| Cor da pele        | Branca <sup>§</sup>    |                    |                     |                    |        |             |
|                    | Outras                 | 1,49 [1,05 ; 2,12] | <0,05               | 1,44 [1,01 ; 2,04] | <0,05  |             |
| Década diagnóstico | 1986-1996 <sup>§</sup> |                    |                     |                    |        |             |
|                    | 1997-2006              | 2,59 [1,82 ; 3,67] | <0,001              | 1,97 [1,33 ; 2,93] | <0,001 |             |
|                    |                        |                    |                     |                    |        | <0,001 10,5 |
| <b>Modelo 3‡</b>   |                        |                    |                     |                    |        |             |
| Grupo etário       | Crianças <sup>§</sup>  |                    |                     |                    |        |             |
|                    | Adolescentes           | 2,06 [1,44 ; 2,94] | <0,001              | 1,58 [1,07 ; 2,32] | <0,05  |             |
| Cor da pele        | Branca <sup>§</sup>    |                    |                     |                    |        |             |
|                    | Outras                 | 1,49 [1,05 ; 2,12] | <0,05               | 1,44 [1,02 ; 2,04] | <0,05  |             |
| Década diagnóstico | 1986-1996 <sup>§</sup> |                    |                     |                    |        |             |
|                    | 1997-2006              | 2,59 [1,82 ; 3,67] | <0,001              | 2,12 [1,45 ; 3,10] | <0,001 |             |
|                    |                        |                    |                     |                    |        | <0,001 10,1 |

\* Modelo 1 – Sociodemográfico sem década do diagnóstico

† Modelo 2 – Sociodemográfico com década do diagnóstico

‡ Modelo 3 – Sociodemográfico com década do diagnóstico, sem sexo

§ Categoria de referência

Foi realizada a comparação entre os modelos pela função *deviance* e verificado que a covariável sexo não contribuiu com o modelo, não sendo selecionada, portanto, para a fase seguinte da análise.

### 5.3.2 – Modelos baseados em covariáveis da dimensão clínica (Modelos 4-7)

Nessa fase da análise todas as covariáveis da dimensão clínica apresentavam significância estatística na análise univariada ( $p < 0,001$ ). Foram realizadas várias tentativas de inclusão de maior número de covariáveis e foi observado que, quando reunidas no mesmo modelo, as covariáveis apresentação clínica, número de surtos anteriores e profilaxia secundária perdiam significância estatística. Conforme discriminado na Tabela 5.6, foram analisados então 4 modelos distintos, em que se verificaram os resultados das demais covariáveis, quando incluídas essas 3 covariáveis de forma separada.

O primeiro modelo clínico incluiu as covariáveis apresentação clínica, CF e EI (modelo 4), sendo mantida a significância estatística ( $p < 0,001$ ) para todas as covariáveis com poder explicativo de 18%. No modelo 5, a covariável número de surtos anteriores é incluída, e é retirada apresentação clínica.

No modelo 6 foi incluída a covariável profilaxia secundária e retirada número de surtos anteriores, observando-se que a categoria “sem profilaxia” perde significância estatística ( $p > 0,5$ ), enquanto as demais mantêm valores aceitáveis para *HR*.

Tabela 5.6 – Análise univariada e multivariada dos fatores associados à cirurgia segundo covariáveis clínicas na coorte de pacientes com CR, INC RJ (n=348), estimativa dos coeficientes dos modelos de risco proporcionais de Cox (*Hazard Ratio* – IC 95%), teste de Wald e R<sup>2</sup>

| Covariável            |                | Modelo univariado  |        | Modelo multivariado |        |        |                |
|-----------------------|----------------|--------------------|--------|---------------------|--------|--------|----------------|
|                       |                | HR [IC95%]         | p Wald | HR [IC95%]          | p      | p Wald | R <sup>2</sup> |
| <b>Modelo 4</b>       |                |                    |        |                     |        |        |                |
| Apresentação clínica  | 1º Surto †     |                    |        |                     |        |        |                |
|                       | Crônico        | 1,52 [0,99 ; 2,33] |        | 2,33 [1,50 ; 3,63]  | <0,001 |        |                |
|                       | Recidiva       | 3,07 [1,94 ; 4,86] | <0,001 | 2,71 [1,71 ; 4,30]  | <0,001 |        |                |
| Classe Funcional      | CF I †         |                    |        |                     |        |        |                |
|                       | CF II – IV     | 3,04 [2,08 ; 4,42] | <0,001 | 3,26 [2,16 ; 4,91]  | <0,001 |        |                |
| Endocardite           | Não†           |                    |        |                     |        |        |                |
|                       | Sim            | 2,71 [1,65 ; 4,46] | <0,001 | 2,42 [1,47 ; 3,99]  | <0,001 |        |                |
|                       |                |                    |        |                     |        | <0,001 | 18,2           |
| <b>Modelo 5</b>       |                |                    |        |                     |        |        |                |
| Classe Funcional      | CF I †         |                    |        |                     |        |        |                |
|                       | CF II – IV     | 3,04 [2,08 ; 4,42] | <0,001 | 3,44 [2,35 ; 5,05]  | <0,001 |        |                |
| Nº surtos anteriores  | Nenhum†        |                    |        |                     |        |        |                |
|                       | 1 surto        | 1,74 [1,14 ; 2,63] |        | 2,36 [1,54 ; 3,60]  | <0,001 |        |                |
|                       | ≥ 2 surtos     | 2,48 [1,53 ; 4,02] | <0,001 | 3,10 [1,91 ; 5,03]  | <0,001 |        |                |
| Endocardite           | Não†           |                    |        |                     |        |        |                |
|                       | Sim            | 2,71 [1,65 ; 4,46] | <0,001 | 2,32 [1,41 ; 3,83]  | <0,001 |        |                |
|                       |                |                    |        |                     |        | <0,001 | 18,9           |
| <b>Modelo 6</b>       |                |                    |        |                     |        |        |                |
| Classe Funcional      | CF I †         |                    |        |                     |        |        |                |
|                       | CF II – IV     | 3,04 [2,08 ; 4,42] | <0,001 | 3,56 [2,40 ; 5,30]  | <0,001 |        |                |
| Profilaxia secundária | Sem indicação† |                    |        |                     |        |        |                |
|                       | Com profilaxia | 1,70 [1,07 ; 2,69] |        | 2,74 [1,70 ; 4,42]  | <0,001 |        |                |
|                       | Sem profilaxia | 2,16 [1,41 ; 3,30] | 0,001  | 2,48 [1,62 ; 3,79]  | 0,62   |        |                |
| Endocardite           | Não†           |                    |        |                     |        |        |                |
|                       | Sim            | 2,71 [1,65 ; 4,46] | <0,001 | 2,36 [1,43 ; 3,90]  | <0,001 |        |                |
|                       |                |                    |        |                     |        | <0,001 | 18,5           |
| <b>Modelo 7</b>       |                |                    |        |                     |        |        |                |
| Classe Funcional      | CF I †         |                    |        |                     |        |        |                |
|                       | CF II – IV     | 3,04 [2,08 ; 4,42] | <0,001 | 3,19 [2,17 ; 4,70]  | <0,001 |        |                |
| Nº surtos anteriores  | Nenhum†        |                    |        |                     |        |        |                |
|                       | 1 surto        | 1,74 [1,14 - 2,63] |        | 2,11 [1,37 ; 3,25]  | <0,001 |        |                |
|                       | ≥ 2 surtos     | 2,48 [1,53 - 4,02] | <0,001 | 2,77 [1,69 ; 4,53]  | <0,001 |        |                |
| Endocardite           | Não†           |                    |        |                     |        |        |                |
|                       | Sim            | 2,71 [1,65 ; 4,46] | <0,001 | 2,34 [1,41 ; 3,87]  | <0,001 |        |                |
| Fibrilação atrial     | Não†           |                    |        |                     |        |        |                |
|                       | Sim            | 4,59 [2,70 ; 7,82] | <0,001 | 2,87 [1,66 ; 4,97]  | <0,001 |        |                |
|                       |                |                    |        |                     |        | 0      | 21,5           |

† Categoria de referência

No modelo 7, optou-se por manter a covariável número de surtos anteriores na análise e foi incluída a última covariável clínica – fibrilação atrial. Esta última havia apresentado resultado muito significativo na análise univariada, com *HR* de

4.59. Todavia, no modelo multivariado, o tamanho do seu efeito é reduzido para um *HR* de 2,87. No entanto, neste modelo 7, as outras covariáveis mantêm significância estatística e o poder explicativo do modelo ultrapassa 20%. Dessa forma, as covariáveis CF, número de surtos anteriores, EI e FA são mantidas na próxima fase da análise. Pela comparação entre os modelos aninhados 5 e 7 foi verificado que a variável FA acrescentou significância ao modelo 7, sendo este o mais representativo para esta dimensão.

### **5.3.3 – Modelos baseados em covariáveis da dimensão ecocardiográfica – (Modelos 8 a 10)**

As covariáveis selecionadas para a avaliação ecocardiográfica demonstraram alta significância estatística na análise multivariada e todas foram indicadas para inclusão nos modelos multivariados. Em relação à avaliação das lesões orovalvares, foi decidido utilizar a covariável que resumiu tipo de lesão valvar e gravidade reunindo as informações das lesões valvares mitral e aórtica. A Tabela 5.7 apresenta os resultados das análises dos modelos ecocardiográficos.

O primeiro modelo com covariáveis ecocardiográficas (modelo 8) incluiu as seguintes covariáveis: diâmetros do AE e VEs, função do VE, HAP, ruptura de cordoalha mitral e lesão valvar (tipo e gravidade). Nessa análise, perderam significância estatística função do VE ( $p > 0,40$ ) e HAP ( $p > 0,20$ ). As outras covariáveis mantiveram significância estatística, e o valor explicativo deste modelo foi de 36% ( $R^2 = 36,1$ ).

Tabela 5.7 – Análise univariada e multivariada dos fatores associados à cirurgia segundo covariáveis ecocardiográficas na coorte de pacientes com CR, INC RJ (n=348), estimativa dos coeficientes dos modelos de risco proporcionais de Cox (*Hazard Ratio*–IC 95%), teste de Wald e R<sup>2</sup>

| Covariável            | Modelo univariado |                     | Modelo multivariado |                   |        | R <sup>2</sup> |
|-----------------------|-------------------|---------------------|---------------------|-------------------|--------|----------------|
|                       | HR [IC95%]        | p Wald              | HR[IC95%]           | p                 | p Wald |                |
| <b>Modelo 8</b>       |                   |                     |                     |                   |        |                |
| Diâmetro AE           | <40mm†            |                     |                     |                   |        |                |
|                       | ≥ 40mm            | 7,02 [4,39 ; 11,2]  | <0,001              | 3,49 [2,05; 5,93] | <0,001 |                |
| Diâmetro Sistólico VE | < 45mm†           |                     |                     |                   |        |                |
|                       | ≥ 45mm            | 5,46 [3,77 ; 7,91]  | 0                   | 2,80 [1,83; 4,30] | <0,001 |                |
| Função VE             | Normal†           |                     |                     |                   |        |                |
|                       | Disfunção VE      | 3,62 [2,31 ; 5,67]  | <0,001              | 1,18 [0,72; 1,95] | 0,49   |                |
| HAP                   | Não†              |                     |                     |                   |        |                |
|                       | Sim               | 2,83 [2,01 ; 4,0]   | <0,001              | 1,23 [0,85; 1,76] | 0,25   |                |
| Ruptura cordoalha MI  | Não†              |                     |                     |                   |        |                |
|                       | Sim               | 2,84 [1,49 ; 5,42]  | <0,001              | 2,76 [1,40; 5,44] | 0,003  |                |
| Lesão valvar          | Sem gravidade†    |                     |                     |                   |        |                |
|                       | IM ou IAo grave   | 5,99 [3,61 ; 9,94]  |                     | 2,38 [1,34; 4,24] | 0,003  |                |
|                       | IM + IAo grave    | 11,9 [6,48 ; 22,13] | <0,001              | 2,88 [1,41; 5,89] | 0,003  |                |
|                       |                   |                     |                     |                   | 0      | 36,1           |
| <b>Modelo 9</b>       |                   |                     |                     |                   |        |                |
| Diâmetro AE           | <40mm†            |                     |                     |                   |        |                |
|                       | ≥ 40mm            | 7,02 [4,39 ; 11,2]  | <0,001              | 3,50 [2,06; 5,96] | <0,001 |                |
| Diâmetro Sistólico VE | < 45mm†           |                     |                     |                   |        |                |
|                       | ≥ 45mm            | 5,46 [3,77 ; 7,91]  | 0                   | 2,95 [1,98; 4,39] | <0,001 |                |
| HAP                   | Não†              |                     |                     |                   |        |                |
|                       | Sim               | 2,83 [2,01 ; 4,0]   | <0,001              | 1,24 [0,87; 1,78] | 0,23   |                |
| Ruptura cordoalha MI  | Não†              |                     |                     |                   |        |                |
|                       | Sim               | 2,84 [1,49 ; 5,42]  | <0,001              | 2,83 [1,44; 5,55] | 0,002  |                |
| Lesão valvar          | Sem gravidade†    |                     |                     |                   |        |                |
|                       | IM ou IAo grave   | 5,99 [3,61 ; 9,94]  |                     | 2,36 [1,33; 4,21] | 0,003  |                |
|                       | IM + IAo grave    | 11,9 [6,48 ; 22,13] | <0,001              | 2,91 [1,42; 5,95] | 0,003  |                |
|                       |                   |                     |                     |                   | 0      | 36             |
| <b>Modelo 10</b>      |                   |                     |                     |                   |        |                |
| Diâmetro AE           | <40mm†            |                     |                     |                   |        |                |
|                       | ≥ 40mm            | 7,02 [4,39 ; 11,2]  | <0,001              | 3,59 [2,12; 6,10] | <0,001 |                |
| Diâmetro Sistólico VE | < 45mm†           |                     |                     |                   |        |                |
|                       | ≥ 45mm            | 5,46 [3,77 ; 7,91]  | 0                   | 3,00 [2,01; 4,47] | <0,001 |                |
| Ruptura cordoalha MI  | Não†              |                     |                     |                   |        |                |
|                       | Sim               | 2,84 [1,49 ; 5,42]  | <0,001              | 2,93 [1,50; 5,73] | 0,001  |                |
| Lesão valvar          | Sem gravidade†    |                     |                     |                   |        |                |
|                       | IM ou IAo grave   | 5,99 [3,61 ; 9,94]  |                     | 2,47 [1,39; 4,39] | 0,001  |                |
|                       | IM + IAo grave    | 11,9 [6,48 ; 22,13] | <0,001              | 3,15 [1,56; 6,38] | 0,001  |                |
|                       |                   |                     |                     |                   | 0      | 35,7           |

† Categoria de referência

Em seguida, foi retirada a covariável função do VE, mas mantida HAP, além das demais (modelo 9). Novamente, a covariável HAP não alcançou significância

estatística ( $p > 0,20$ ). As outras covariáveis apresentaram resultados semelhantes ao modelo anterior, e o poder explicativo se manteve.

O modelo avaliado em seguida manteve as demais covariáveis, sendo excluída HAP (modelo 10). Todas as covariáveis mantiveram-se adequadamente no modelo, e o poder explicativo apresentou discreta diminuição, com valor de  $R^2$  de 35,7. Foram, assim, selecionadas para a próxima etapa da análise as seguintes covariáveis: diâmetro do AE, VEs, tipo e gravidade da lesão valvar e ruptura de cordoalha mitral. Na comparação dos modelos da dimensão ecocardiográfica através da análise da *deviance*, confirma-se que não há diferença significativa entre os modelos.

#### **5.3.4 – Seleção do modelo final**

As covariáveis oriundas dos melhores modelos de cada uma das três dimensões (sociodemográfica, clínica e ecocardiográfica) foram agregadas em modelos parciais (Tabela 5.8) para dar origem ao modelo final. Assim, buscou-se através dos modelos parciais analisar o comportamento das covariáveis para selecionar um modelo mais parcimonioso e que tivesse capacidade explicativa do tema em questão.



Tabela 5.8 – Análise multivariada dos fatores associados à cirurgia dos modelos parciais (modelos A a D) na coorte de pacientes com CR, INC RJ (n=348), estimativa dos coeficientes dos modelos de risco proporcionais de Cox (*Hazard Ratio* – IC 95%), teste de Wald e R<sup>2</sup>

| Modelos               |                 | Estimativas do modelo multivariado de Cox |        |        |                |                 |
|-----------------------|-----------------|---|--------|--------|----------------|-----------------|
| Covariáveis           | Estrato         | HR [IC95%]                                | p      | p Wald | R <sup>2</sup> | % Var Explicada |
| <b>A</b>              |                 |   |        |        |                |                 |
| Grupo etário          | Adolescentes    | 1,22 [0,77 ; 1,94]                        | 0,39   |        |                |                 |
| Cor da pele           | Outras          | 1,24 [0,86 ; 1,78]                        | 0,23   |        |                |                 |
| Década diagnóstico    | 1997-2006       | 1,18 [0,75 ; 1,84]                        | 0,46   |        |                |                 |
| Classe Funcional      | CF II – IV      | 1,95 [1,30 ; 2,90]                        | 0,001  |        |                |                 |
| Endocardite           | Sim             | 1,99 [1,17 ; 3,38]                        | 0,01   |        |                |                 |
| Fibrilação atrial     | Sim             | 1,83 [1,03 ; 3,24]                        | 0,03   |        |                |                 |
| Nº surtos anteriores  | 1 surto         | 1,56 [0,98 ; 2,47]                        | 0,05   |        |                |                 |
|                       | ≥ 2 surtos      | 2,06 [1,19 ; 3,57]                        | 0,009  |        |                |                 |
| Diâmetro AE           | ≥ 40mm          | 2,54 [1,49 ; 4,33]                        | <0,001 |        |                |                 |
| Diâmetro Sistólico VE | ≥ 45mm          | 2,52 [1,65 ; 3,86]                        | <0,001 |        |                |                 |
| Ruptura cordoalha MI  | Sim             | 2,88 [1,43 ; 5,81]                        | 0,002  |        |                |                 |
| Lesão valvar          | IM ou IAo grave | 2,21 [1,22 ; 3,98]                        | 0,008  |        |                |                 |
|                       | IM + IAo grave  | 3,03 [1,46 ; 6,30]                        | 0,002  |        |                |                 |
|                       |                 |   |        | 0      | 0,414          | 43              |
| <b>B</b>              |                 |   |        |        |                |                 |
| Cor da pele           | Outras          | 1,25 [0,87 ; 1,79]                        | 0,22   |        |                |                 |
| Década diagnóstico    | 1997-2006       | 1,29 [0,87 ; 1,91]                        | 0,19   |        |                |                 |
| Classe Funcional      | CF II – IV      | 1,97 [1,32 ; 2,93]                        | <0,001 |        |                |                 |
| Endocardite           | Sim             | 1,97 [1,16 ; 3,34]                        | 0,01   |        |                |                 |
| Fibrilação atrial     | Sim             | 1,73 [0,99 ; 3,03]                        | 0,05   |        |                |                 |
| Nº surtos anteriores  | 1 surto         | 1,62 [1,03 ; 2,55]                        | 0,03   |        |                |                 |
|                       | ≥ 2 surtos      | 2,19 [1,28 ; 3,72]                        | 0,003  |        |                |                 |
| Diâmetro AE           | ≥ 40mm          | 2,64 [1,55 ; 4,48]                        | <0,001 |        |                |                 |
| Diâmetro Sistólico VE | ≥ 45mm          | 2,57 [1,68 ; 3,94]                        | <0,001 |        |                |                 |
| Ruptura cordoalha MI  | Sim             | 2,77 [1,38 ; 5,56]                        | 0,003  |        |                |                 |
| Lesão valvar          | IM ou IAo grave | 2,10 [1,17 ; 3,76]                        | 0,01   |        |                |                 |
|                       | IM + IAo grave  | 2,85 [1,38 ; 5,88]                        | 0,004  |        |                |                 |
|                       |                 |   |        | 0      | 0,412          | 43,6            |
| <b>C</b>              |                 |   |        |        |                |                 |
| Década diagnóstico    | 1997-2006       | 1,33 [0,91 ; 1,96]                        | 0,13   |        |                |                 |
| Classe Funcional      | CF II – IV      | 1,93 [1,29 ; 2,87]                        | 0,001  |        |                |                 |
| Endocardite           | Sim             | 2,01 [1,18 ; 3,41]                        | 0,009  |        |                |                 |
| Fibrilação atrial     | Sim             | 1,79 [1,02 ; 3,12]                        | 0,04   |        |                |                 |
| Nº surtos anteriores  | 1 surto         | 1,62 [1,03 ; 2,55]                        | 0,03   |        |                |                 |
|                       | ≥ 2 surtos      | 2,09 [1,23 ; 3,55]                        | 0,005  |        |                |                 |
| Diâmetro AE           | ≥ 40mm          | 2,09 [1,23 ; 4,51]                        | <0,001 |        |                |                 |
| Diâmetro Sistólico VE | ≥ 45mm          | 2,52 [1,65 ; 3,85]                        | <0,001 |        |                |                 |
| Ruptura cordoalha MI  | Sim             | 2,82 [1,41 ; 5,63]                        | 0,003  |        |                |                 |
| Lesão valvar          | IM ou IAo grave | 2,14 [1,19 ; 3,83]                        | 0,01   |        |                |                 |
|                       | IM + IAo grave  | 2,98 [1,45 ; 6,13]                        | 0,002  |        |                |                 |
|                       |                 |   |        | 0      | 0,41           | 43,4            |
| <b>D</b>              |                 |   |        |        |                |                 |
| Década diagnóstico    | 1997-2006       | 1,36 [0,93 ; 2,00]                        | 0,11   |        |                |                 |
| Classe Funcional      | CF II – IV      | 1,97 [1,32 ; 2,94]                        | 0,001  |        |                |                 |
| Endocardite           | Sim             | 2,01 [1,18 ; 3,41]                        | <0,001 |        |                |                 |
| Nº surtos anteriores  | 1 surto         | 1,72 [1,10 ; 2,68]                        | 0,015  |        |                |                 |
|                       | ≥ 2 surtos      | 2,15 [1,27 ; 3,63]                        | 0,004  |        |                |                 |
| Diâmetro AE           | ≥ 40mm          | 2,67 [1,57 ; 4,56]                        | <0,001 |        |                |                 |
| Diâmetro Sistólico VE | ≥ 45mm          | 2,67 [1,75 ; 4,06]                        | <0,001 |        |                |                 |
| Ruptura cordoalha MI  | Sim             | 2,68 [1,34 ; 5,33]                        | 0,005  |        |                |                 |
| Lesão valvar          | IM ou IAo grave | 2,15 [1,20 ; 3,84]                        | 0,009  |        |                |                 |
|                       | IM + IAo grave  | 2,89 [1,40 ; 5,96]                        | 0,003  |        |                |                 |
|                       |                 |   |        | 0      | 0,403          | 42,6            |

Ao avaliar os modelos parciais (modelos A a D), observou-se que as covariáveis da dimensão sociodemográfica (cor de pele, grupo etário e década do diagnóstico) não mantiveram significância estatística quando incluídas no modelo juntamente com as variáveis das outras dimensões (Tabela 5.8). A covariável década do diagnóstico, no entanto, apresentou resultados melhores que grupo etário e foi selecionada para ser mantida no modelo final.

Tabela 5.9 – Comparação pela ANOVA entre os modelos (nulo, saturado, A a D) da análise multivariada dos fatores associados à cirurgia na coorte de pacientes com CR, INC RJ (n=348). Análise de *deviance*, teste da razão de verossimilhança e R<sup>2</sup> explicativo

| Modelos   | loglik  | Df  | Deviance<br>( $\chi^2$ ) | p    | R <sup>2</sup> | % Var<br>Explicada |
|---|---------|-----|--------------------------|------|----------------|--------------------|
| <b>Nulo</b>   | -745,68 |     |                          |      |                |                    |
| <b>Saturado</b>   |         | 347 |                          |      | 0,945          | 100                |
| <b>A</b><br>grupo etário + cor de pele + década de diagnóstico + classe funcional + endocardite + fibrilação atrial + nº surtos anteriores + diâmetro de átrio esquerdo + diâmetro sistólico VE + ruptura de cordoalha de válvula mitral + tipo e gravidade de lesão valvar | -651,95 |     |                          |      | 0,414          | 43,8               |
| <b>B</b><br>cor de pele + década de diagnóstico + classe funcional + endocardite + fibrilação atrial + nº surtos anteriores + diâmetro de átrio esquerdo + diâmetro sistólico VE + ruptura de cordoalha de válvula mitral + tipo e gravidade de lesão valvar                | -652,32 | 1   | 0,73                     | 0,39 | 0,412          | 43,6               |
| <b>C</b><br>década de diagnóstico + classe funcional + endocardite + fibrilação atrial + nº surtos anteriores + diâmetro de átrio esquerdo + diâmetro sistólico VE + ruptura de cordoalha de válvula mitral + tipo e gravidade de lesão valvar                              | -653,06 | 1   | 1,49                     | 0,22 | 0,41           | 43,3               |
| <b>D</b><br>década de diagnóstico + classe funcional + endocardite + nº surtos anteriores + diâmetro de átrio esquerdo + diâmetro sistólico VE + ruptura de cordoalha de válvula mitral + tipo e gravidade de lesão valvar  | -654,94 | 1   | 3,75                     | 0,05 | 0,403          | 42,6               |

Após comparação dos modelos pela função *deviance* e análise do  $R^2$  relativo, o **Modelo D** foi escolhido como o modelo final. Nele, todas as variáveis estavam bem ajustadas e mantiveram bom poder explicativo (42,6%  $R^2$  relativo), apesar de ele não ter sido o modelo que apresentou o menor valor de *deviance*, conforme demonstrado na Tabela 5.9.

O modelo D (final) incluiu covariáveis das três dimensões, conforme discriminado:

- dimensão sociodemográfica - década de diagnóstico
- dimensão clínica: classe funcional; número de surtos anteriores e endocardite infecciosa
- dimensão ecocardiográfica: diâmetro do átrio esquerdo; diâmetro sistólico do VE; ruptura de cordoalha mitral e tipo e gravidade da lesão valvar.

### **5.3.5 – Análise de resíduos**

#### **5.3.5.1 – Resíduos de Schoenfeld**

Foi realizada a análise dos resíduos de Schoenfeld, para avaliar o pressuposto dos riscos proporcionais do modelo de Cox para cada covariável do modelo final (modelo D), representado nas Figuras 5.20 a 5.22.

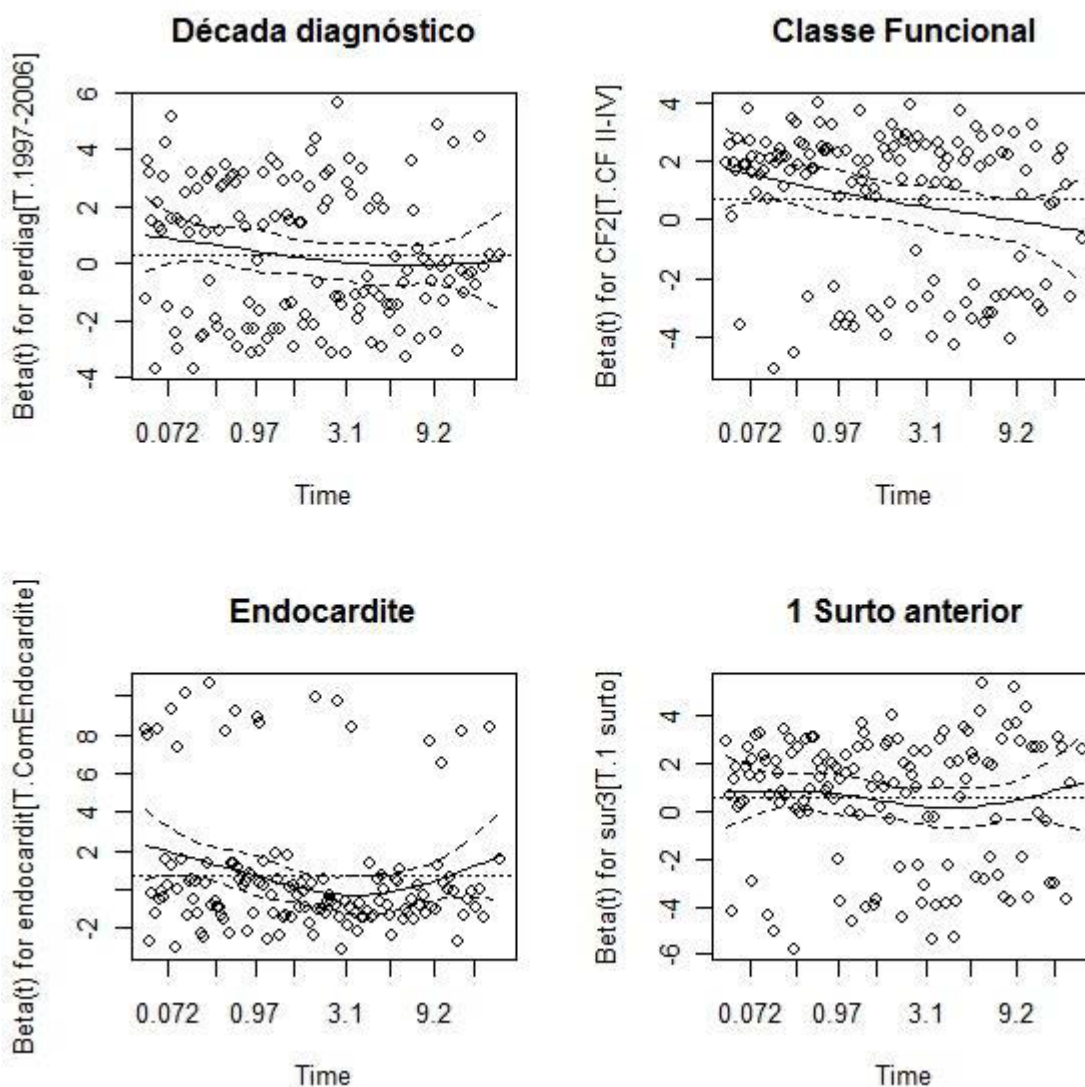


Figura 5.20 - Gráficos dos resíduos de Schoenfeld do modelo final (modelo D) desde o diagnóstico até a cirurgia da coorte de pacientes com CR do INC-RJ ( $n=342$ ), com as seguintes covariáveis: década de diagnóstico, classe funcional, endocardite e número de surtos anteriores (1 surto anterior).

A análise dos gráficos dos resíduos de Schoenfeld das covariáveis incluídas no modelo final (modelo D) sugere proporcionalidade dos riscos, sem violação do pressuposto dos riscos proporcionais do modelo de Cox, com exceção apenas da variável classe funcional, cuja representação gráfica evidencia linearidade, ou

seja, que o efeito dessa covariável está variando com o tempo, e que só mantém a proporcionalidade no início da curva. Essa observação é confirmada através da realização do teste da correlação das variáveis com o tempo, representado na Tabela 5.10, onde a classe funcional é a única covariável para a qual se rejeita a hipótese nula de risco proporcional.

Tabela 5.10 – Dados referentes ao teste da correlação linear das covariáveis com o tempo pelos resíduos de Schoenfeld, segundo os fatores de risco do modelo final (modelo D), onde a primeira coluna é o nome da covariável, a segunda o coeficiente de correlação ( $\rho$ ) linear, a terceira a estatística qui-quadrado (chisq) e a última o p-valor da estatística (p).

| <b>Covariável</b>                      | <b>rho</b> | <b>chisq</b>   | <b>p</b>       |
|--|------------|----------------|----------------|
| Década diagnóstico [1997-2006]         | - 0,13461  | 2,6942         | 0,10072        |
| Classe Funcional [II - IV]             | - 0,23020  | 7,6489         | 0,00568        |
| Endocardite                            | - 0,14064  | 2,9656         | 0,08505        |
| Nº surtos anteriores– 1 surto          | - 0,05002  | 0,3404         | 0,55960        |
| Nº surtos anteriores– 2 ou mais surtos | - 0,04349  | 0,2583         | 0,61132        |
| Lesão valvar – IM + IAo                | 0,12164    | 2,3360         | 0,12641        |
| Lesão valvar – IM ou IAo               | 0,10364    | 1,6712         | 0,19610        |
| Diâmetro AE $\geq$ 40mm                | - 0,05632  | 0,5062         | 0,47680        |
| Ruptura de cordoalha mitral            | 0,00471    | 0,0031         | 0,95558        |
| Diâmetro Sistólico VE $\geq$ 45mm      | 0,05290    | 0,4403         | 0,50695        |
| <b>GLOBAL</b>                          | <b>NA</b>  | <b>14,6394</b> | <b>0,14577</b> |

Para as outras covariáveis, foi verificado através da observação gráfica, que os intervalos em torno dos resíduos mantêm-se constantes ao longo do tempo, com um pequeno aumento apenas para os tempos mais longos (Figuras 5.20 a 5.22).

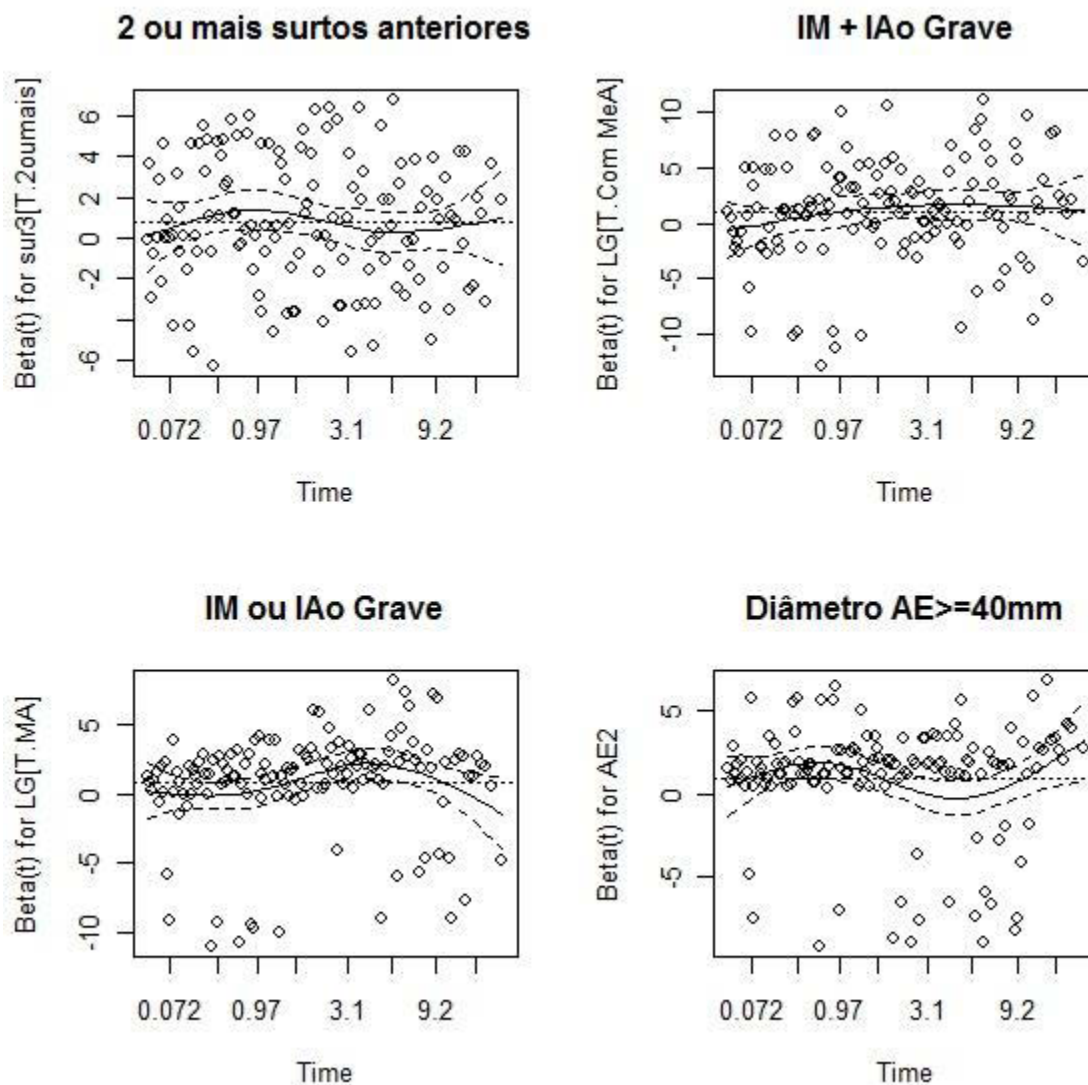


Figura 5.21 - Gráficos dos resíduos de Schoenfeld do modelo final (modelo D) desde o diagnóstico até a cirurgia da coorte de pacientes com CR do INC-RJ (n=342), com as seguintes covariáveis: número de surtos anteriores (2 ou mais surtos), diâmetro do átrio esquerdo, e tipo e gravidade de lesão valvar: IM + IAo graves e IM ou IAo graves.

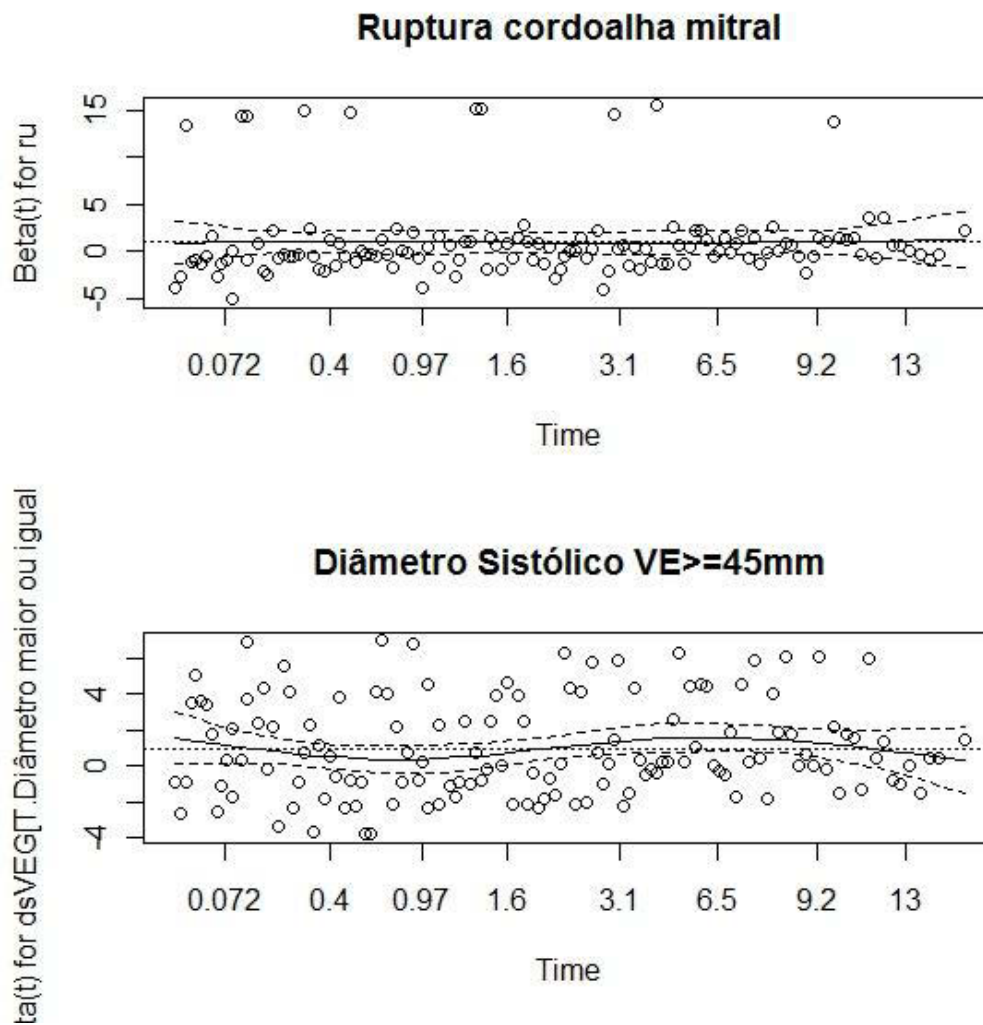


Figura 5.22 - Gráficos dos resíduos de Schoenfeld do modelo final (modelo D) desde o diagnóstico até a cirurgia da coorte de pacientes com CR do INC-RJ (n=342), com as seguintes covariáveis: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo e ruptura de cordoalha mitral.

### 5.3.5.2 – Resíduos de Martingale

#### *Identificação dos valores aberrantes (outliers)*

Foi realizada a análise dos resíduos de Martingale para verificar a qualidade de ajuste do modelo final e identificação de possíveis valores aberrantes (*outliers*).

Na Figura 5.23 estão representados os resíduos de Martingale, com a identificação dos *outliers* no gráfico b.

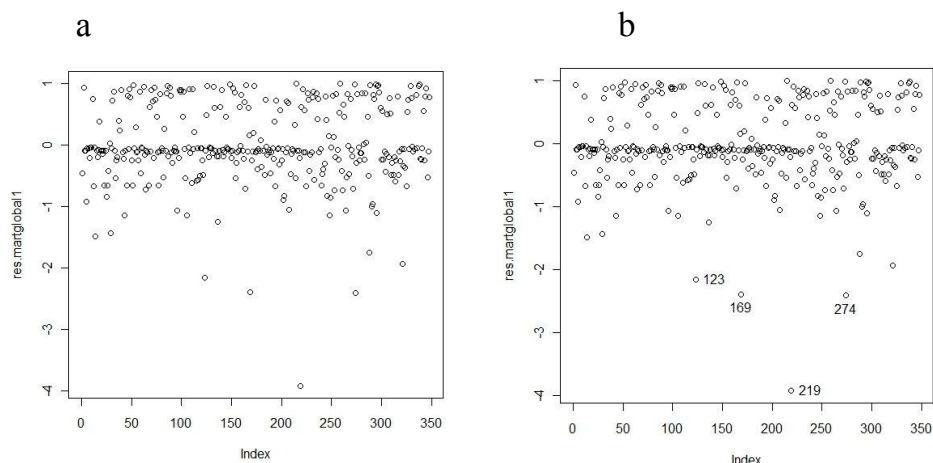


Figura 5.23 - Gráficos dos resíduos de Martingale do modelo global de Cox desde o diagnóstico até a cirurgia da coorte de pacientes com CR do INC RJ (n=342). O gráfico b representa a identificação dos *outliers*.

Em relação aos *outliers*, foram revistas as informações de 4 pacientes, conforme discriminado na Tabela 5.10, de acordo com os fatores de risco selecionados no modelo final (modelo D).

Os pacientes 219 e 274 apresentaram baixa adesão ao tratamento proposto durante todo o período de seguimento, com irregularidade nas consultas ambulatoriais e exames diagnósticos. O paciente 169 teve indicação cirúrgica, mas recusou o tratamento proposto. Já o paciente 123 teve indicação cirúrgica pelo médico assistente, mas não houve consenso da equipe clínica a respeito durante sua internação para cirurgia e foi decidido manter somente o tratamento clínico. Mantém-se em acompanhamento na instituição.



Tabela 5.11 – Dados referentes aos pacientes identificados como *outliers* pelos resíduos de Martingale, segundo os fatores de risco do modelo final (modelo D) (n=4)

| Paciente | Década    | CF  | Surtos | Endoc | AE (mm) | VEs (mm) | Lesão valvar IM/IAo grave | Ruptura cordoalha mitral |
|----------|-----------|-----|--------|-------|---------|----------|---------------------------|--------------------------|
| 219      | 1997-2006 | II  | 1      | Não   | 50      | 46       | IM grave                  | Não                      |
| 169      | 1986-1996 | II  | >3     | Sim   | 42      | 44       | IAo grave                 | Não                      |
| 274      | 1997-2006 | III | Nenhum | Não   | 62      | 47       | IM grave + IAo grave      | Não                      |
| 123      | 1986-1996 | II  | 1      | Sim   | 42      | 34       | IM grave                  | Não                      |

### *Avaliação da forma funcional – covariável idade*

A forma funcional da covariável idade foi analisada pelos resíduos de Martingale, cujo gráfico (Figura 5.24) ilustra uma relação de não linearidade com o tempo de sobrevida, com mudança da inclinação da curva de alisamento a partir dos 10 anos de idade, aproximadamente.

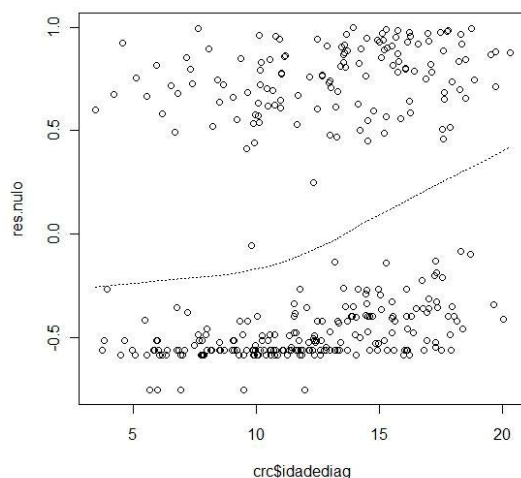


Figura 5.24 - Gráfico dos resíduos de Martingale do modelo nulo contra covariável idade (variável contínua) para investigação da forma funcional da coorte de pacientes com CR do INC RJ (n=348).

## 6 – DISCUSSÃO

### 6.1 – A estimativa do tempo até a cirurgia

Técnicas de análise de sobrevivência têm sido muito aplicadas ao longo das últimas décadas nos estudos de coorte para estudar o efeito do tempo sobre diversos tipos de desfechos, não se resumindo apenas à análise do tempo até o óbito (Carvalho *et al.*, 2005), como o termo sobrevivência muitas vezes pode sugerir. Nos estudos de seguimento de pacientes com CR, é a metodologia de escolha para a avaliação dos resultados cirúrgicos a longo prazo (Atik *et al.*, 1999; Chauvaud *et al.*, 2001; John *et al.*, 2000; Lucchese *et al.*, 1992; Pomerantzeff *et al.*, 2009); comparação entre técnicas cirúrgicas (Enriquez-Sarano *et al.*, 1995; Travancas *et al.*, 2009); avaliação do tempo livre de reoperação (Hilman *et al.*, 2004; Pomerantzeff *et al.*, 1998; Sampaio *et al.*, 2007), e do tempo livre de complicações pós-operatórias (Carapetis *et al.*, 1999; Kalangos *et al.*, 2008). Poucos são, no entanto, os estudos que se referem à medida do tempo até a indicação ou realização da cirurgia cardíaca, especialmente na população pediátrica e de adultos jovens.

Nesta coorte aberta e dinâmica de um centro terciário de atendimento cardiovascular, 39% dos pacientes com CR foram submetidos à cirurgia cardíaca

de reparo e/ou troca valvar. Bitar *et al.* (2000) relataram 31% de cirurgia em uma coorte de pacientes abaixo de 17 anos (n=91) acompanhados em um centro de referência terciário no Líbano. Os autores consideraram esta taxa de intervenção cirúrgica alta e acreditaram ser devido à seleção do grupo estudado. Numa coorte de pacientes aborígenes (n=33) da Austrália, seguidos por 10 anos, 18% necessitaram de cirurgia cardíaca e 2 pacientes (6%) foram a óbito por CR sem realizar a cirurgia (Carapetis *et al.*, 1997). Carceller *et al.* (2007) referiram 6,1% de realização de cirurgia valvar para uma coorte de FR aguda abaixo de 18 anos (n=98) acompanhada por 27 anos nos hospitais terciários de Montreal (Canadá). Hilmann *et al.* (2004) publicaram os resultados de Utah, Estados Unidos, onde 26 pacientes necessitaram cirurgia cardíaca (7,1%) de uma coorte de 366 pacientes abaixo de 21 anos com diagnóstico de cardite acompanhados no período de 1985 até 2003. Estes autores acreditam que a baixa taxa de procedimentos cirúrgicos para os pacientes com CR encontrada nos países desenvolvidos se deva ao melhor acesso aos serviços de saúde, que possibilita melhor adesão à profilaxia secundária regular.

Em nosso meio, estudo publicado recentemente refere a indicação cirúrgica em 26% dos pacientes com cardite grave (n=118) em seguimento médio de 7,7 anos (4 a 15 anos) no município de Niterói (RJ). Desses, no entanto, houve comprovação da realização da cirurgia somente em 16% dos casos. Além disso, os autores relatam 51% de taxa de abandono do tratamento nesta população e consideram que, possivelmente outros pacientes também teriam indicação cirúrgica se permanecessem em acompanhamento regular (Herdy *et al.*, 2011).

Outro estudo brasileiro de um centro de atendimento terciário em Salvador (BA) apresentou percentual de realização de cirurgia semelhante ao nosso (35,3%) no período de 2006 a 2008, mas os autores chamam a atenção para a gravidade dos pacientes dessa amostra, em que 40% chegou em fase aguda da doença e 95% já tinha indicação cirúrgica no início do acompanhamento (Silva *et al.*, 2009). Não referem, entretanto, o tempo decorrido até a realização da cirurgia cardíaca.

Ainda em relação à experiência brasileira, Macieira (2002) relata 20,9% de cirurgia em sua série em Sergipe; enquanto Fiorito (2006) estudando 49 casos de cardite grave em crianças no Rio de Janeiro relatou 53% de indicação cirúrgica.

No presente estudo, o tempo mediano até a ocorrência do evento (cirurgia) foi de 22,3 anos (IC de 18,3 anos no limite inferior, não alcançando o limite superior (Tabela 5.1). Através da análise das curvas de KM, observa-se que mais de 20% dos eventos ocorreram nos dois primeiros anos de seguimento, e cerca de 40% até 10 anos, após o que estes vão se tornando menos frequentes (Figura 5.1). Dados publicados recentemente por pesquisadores da África do Sul referem para uma coorte de pacientes acima de 14 anos, cadastrados nos anos de 2006 e 2007, um total de 344 novos casos de CR, dos quais 22% foram encaminhados para cirurgia cardíaca num período de 30 meses (Sliwa *et al.*, 2010). Este estudo se assemelha ao nosso por tratar-se de pacientes referenciados para um centro terciário, entretanto, diz respeito a população adulta com idade média de 43 anos (32 a 56 anos), enquanto a idade média ao cadastro da amostra aqui estudada foi de 12,5 anos.

Observa-se, portanto, grande variação no percentual de indicação cirúrgica, devendo-se considerar a questão do acesso ao atendimento e profilaxia secundária, ainda inadequado para muitos serviços dos países em desenvolvimento, mas também o tipo de instituição de saúde onde foi realizado o estudo: tratando-se de uma coorte em acompanhamento clínico; ou um estudo realizado numa unidade terciária, referência para o tratamento cirúrgico. O fato do INC ser um centro de referência para cirurgia cardiovascular certamente influencia o resultado encontrado, que se torna mais comparável com a de outros centros de referência com perfil semelhante de nível terciário (Bitar *et al.*, 2000; Fiorito, 2006; Silva *et al.*, 2009).

## **6.2 – A influência dos fatores de risco no tempo até a cirurgia estimado pelo KM e no modelo de Cox**

### **6.2.1 – A influência dos fatores de risco da dimensão sociodemográfica**

Na análise dos fatores sociodemográficos dos 348 pacientes estudados, observou-se leve predominância do sexo feminino (58%), mas maior percentual de eventos ocorrendo no sexo masculino (44,5% *versus* 35%). De forma geral, considera-se que a FR atinge igualmente os dois sexos, com predominância pelo sexo feminino na apresentação clínica da coreia especificamente (Karaaslan *et al.*, 2000; Carapetis e Currie, 1999; Pereira *et al.*, 2007). Nas séries de casos publicados, esse dado não tem apresentado um padrão regular. Alguns autores referem resultados semelhantes ao encontrado no presente estudo, com 52% a

58% da população submetido a cirurgia sendo do sexo masculino (Solymar *et al.*, 1991; Atik *et al.*, 1999; Bitar *et al.*, 2000); enquanto estudos da África do Sul referem 68% a 76% de pacientes cirúrgicos do sexo feminino (Marcus *et al.*, 1994; Skoularigis *et al.*, 1994; Sliwa *et al.*, 2010). Em uma coorte histórica clássica, que acompanhou pacientes com FR e CRC (*United Kingdom and United States Joint Report*, 1965), foi verificado pior prognóstico para evolução da CRC em 10 anos para o sexo feminino em todos os grupos estudados.

No presente estudo, pode-se postular a hipótese de que para pacientes do sexo feminino tenha sido postergado o momento da cirurgia, em razão do desejo dessas pacientes de terem filhos. As lesões regurgitantes, principalmente da válvula mitral, são em geral bem toleradas na gestação, ao contrário das lesões de EM, que requerem maiores cuidados, podendo inclusive necessitar de procedimentos intervencionistas para abertura da válvula estenótica através da valvuloplastia por cateter balão e/ou cirurgia cardíaca durante a gestação em caso de descompensação cardíaca (Ávila *et al.*, 1992; Elkayam, 2001). Nesse estudo a lesão valvar mais encontrada foi a IM.

A FR apresenta maior incidência, tanto para o primeiro surto, quanto para as recidivas, na faixa etária entre 5 e 15 anos, distribuição essa que coincide com a alta incidência de infecções estreptocócicas na infância (Taranta e Markowitz, 1989; Ravisha *et al.*, 2003). A mediana da idade do início do acompanhamento neste estudo foi de 12,5 anos (3,5 a 20 anos). Nessa população, houve discreta predominância do grupo etário de adolescentes (55%) em relação às crianças, onde também foi maior o percentual de eventos (45,5 *versus* 31,2%). O paciente

mais jovem dessa coorte foi diagnosticado aos 3 anos e meio. Na literatura tem sido relatado em torno de 5% de casos de FR aguda abaixo de 5 anos, com características de maior gravidade e insuficiência cardíaca de difícil controle (Tani *et al.*, 2003). No entanto, outros autores, já chamaram a atenção para o fato das recidivas ocorrerem com maior frequência na adolescência e no início da idade adulta (Ben Dov *et al.*, 1980). Esse estudo foi realizado com pacientes em fase aguda e crônica, o que pode explicar a mediana de idade já na fase de pré-adolescente.

A informação direta dos estudos sobre o tempo até a realização da cirurgia não se encontra disponível. Porém, de forma indireta, através da idade à cirurgia, é possível observar que os pacientes são mais submetidos a cirurgia na faixa etária de adolescentes. Bitar e colaboradores (2000) relataram para sua coorte a idade inicial do diagnóstico de  $8,9 \pm 2,2$  anos (5-13 anos); idade média à hospitalização de  $11,1 \pm 2,9$  anos (3-17 anos) e à cirurgia de  $13 \pm 2,5$  anos (8-20 anos). De acordo com Lucchese & Sant'Anna (1986), na década de 1980, 38,8% dos procedimentos cirúrgicos realizados no Brasil eram para o tratamento da CR, sendo 6,2% em pacientes abaixo de 16 anos. Na série publicada por Lucchese e colaboradores em 1992, de 136 pacientes abaixo de 16 anos operados pelo grupo, 19,8% tinham menos de 10 anos de idade.

Em 1994, Torres afirmava que do total de cirurgias por doenças cardiovasculares, 35% eram devidas a sequelas da FR (99% de todas as valvopatias), tendo 7% destes doentes menos de 16 anos de idade. Em 2009, foram publicados dados de um hospital terciário em Salvador (BA), onde a idade

média dos pacientes operados era de  $11,6 \pm 3,8$  anos (5 a 16 anos) (Guimarães *et al.*, 2009).

Na literatura médica não são encontrados trabalhos relacionando diretamente a CR à cor da pele ou etnia propriamente dita, mas muito mais à situação socioeconômica de determinadas etnias ou grupos populacionais, como por exemplo, no caso dos aborígenes na Austrália e Nova Zelândia (Carapetis *et al.*, 1999) ou os negros na África do Sul (Skoularigis *et al.*, 1994; Sliwa *et al.*, 2010). Como Guilherme (2007) já afirmou, a incidência de FR após uma estreptococcia fica entre 1% a 5% dos indivíduos, não variando em populações diferentes.

Mas, cor da pele tem sido utilizada como uma *proxy* da situação socioeconômica da população em muitos países, e também no Brasil. No presente estudo foi verificado maior número de eventos no grupo de “outra cor” com diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) (Tabela 5.1). Em estudo realizado em Salvador (BA) sobre determinantes sociais na FR, foi verificado que 86% da amostra era de pacientes pardos e negros (Magalhães Filho *et al.*, 2009).

A variável região de moradia foi selecionada como uma possível *proxy* para a estratificação do risco do ponto de vista dos determinantes socioeconômicos da FR, uma vez que não se dispunha de informações sobre renda familiar ou escolaridade materna para toda a coorte. Postulou-se que pacientes residentes na cidade do RJ deveriam ter mais facilidade de acesso; seguidos pelos pacientes do interior, que contam com o suporte de agendamento das secretarias de saúde municipais. Por outro lado, pacientes dos municípios da região metropolitana em



torno do RJ teriam mais dificuldade de acesso, de agendamento, podendo apresentar a doença em forma mais grave com maior risco de serem submetidos à cirurgia cardíaca por residirem em áreas que concentram más condições de habitação e saneamento, favorecendo aglomerações e maior disseminação do estreptococo. Esta variável, contudo, foi a única que não apresentou significância estatística desde a análise univariada, não tendo demonstrado diferença entre as três regiões (Tabela 5.1). O ideal seria comparar os pacientes por um medida do local de moradia, que refletisse realmente as condições de vida do indivíduo.

Smith e colaboradores em recente estudo (2010) apresentam os dados de pacientes com CR de um centro terciário em Sidney (Australia), onde foi observado atraso na chegada do paciente para o início do tratamento em 81% dos casos, tanto de pacientes provindos do interior, como de residentes na cidade de Sidney. A mediana de atraso na chegada do paciente ao centro de referência foi de 17 dias (7 a 60 dias). Concluíram que morar próximo a um centro terciário não é garantia de acesso e qualidade de atendimento. Nessa população 69% dos pacientes pertenciam a classe social mais desfavorável usando um índice de avaliação socioeconômico por região.

Outra forma de avaliação poderia ser, por exemplo, o índice de desenvolvimento humano (IDH)<sup>5</sup>, discriminado pelo código de endereçamento postal (CEP) do indivíduo, para a identificação das comunidades (regiões de moradia) menos privilegiadas dentro dos municípios, já que os municípios do Rio

---

<sup>5</sup> IDH - medida comparativa do [Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento](#) usada para classificar os países e municípios pelo seu grau de "[desenvolvimento humano](#)", a partir da medida de longevidade, educação e PIB *per capita*, como um indicador de padrão de vida.

de Janeiro de sua região metropolitana apresentam hoje IDH de 0,816, que é um valor elevado, em virtude do complexo industrial instalado nessa região (PNAD/IBGE, 2000).

Outro trabalho publicado por autores de Salvador (BA) referiu amostra de pacientes com predominância de população da área rural (66,7%), onde 67% se encontravam em CF III e IV, tendo 40% chegado em cardite aguda, e 95% já com indicação cirúrgica (Silva *et al.*, 2009).

Embora no presente trabalho não tenha sido possível avaliar o nível socioeconômico da coorte estudada, trabalho realizado anteriormente no ambulatório do INC com adolescentes com CR e que incluiu em sua amostra parte desta coorte estudada (n=120) revelou que 14,2% dos responsáveis eram analfabetos e que 46,2% não haviam completado o ensino fundamental. Dos adolescentes entrevistados, 33% não frequentavam a escola (Lima *et al.*, 2005). Trabalho realizado por Meira e colaboradores (2005) evidenciou a escolaridade materna abaixo da quarta série como um dos fatores prognósticos para CRC grave. Em trabalho sobre determinantes sociais da FR realizado em Salvador (BA), 50% das mães dos pacientes eram analfabetas ou não tinham concluído a quarta série do ensino fundamental (Magalhães Filho *et al.*, 2009).

Outro trabalho publicado estudando qualidade de vida de pacientes com FR no RJ (Carvalho *et al.*, 2009) concluiu que esta foi semelhante à observada em crianças com outras doenças crônicas, tanto no domínio físico como no domínio psicossocial, e que fatores socioeconômicos estão associados a diferenças na qualidade de vida.

Década do diagnóstico foi considerada como uma variável especial, por perpassar todas as dimensões do modelo teórico (Figura 2.5). Diz respeito aos avanços tecnológicos e melhoria de qualidade responsáveis pelos melhores índices de morbimortalidade em relação à cirurgia cardíaca e procedimentos de alta complexidade. Nesse estudo os pacientes foram divididos em duas décadas: de 1986 a 1996; e de 1997 a 2011. A primeira década contemplou a maior parte da população (65%), mas foi na segunda década, que foi observado o maior percentual de eventos, com 50% da população tendo sido submetida a cirurgia. O tempo mediano até a cirurgia foi de 7,7 anos, enquanto para a primeira década não foi alcançado o valor mediano. Essa observação corrobora o perfil assistencial do INC, originalmente um hospital com foco no tratamento clínico das doenças cardiovasculares, e que em torno do ano 2000 passou a funcionar como centro de tratamento intervencionista, tanto através de cirurgia cardíaca, como de procedimentos de hemodinâmica.

Dentre os avanços tecnológicos desse período, destaca-se a melhoria nos equipamentos e técnicas de aquisição de imagem através do Eco 2D Doppler, transtorácico e transesofágico, bem como técnicas de anestesia e sedação; monitores, ventiladores; além do próprio desenvolvimento das próteses valvares e material necessário para as demais técnicas cirúrgicas. Um exemplo da importância dessas melhorias para o INC está publicado por Magalhães e colaboradores que relataram o perfil de pacientes com EI atendidos na instituição no ano de 2004. Naquela amostra todos os pacientes foram submetidos a cirurgia

cardíaca e todos tiveram pelo menos um exame com ETE para confirmação do diagnóstico de EI e suas complicações.

Kaplan (1992) discorreu a respeito das razões porque a FR continuava sendo um problema no final do século XX, e relacionou-a a uma mistura do que denominou de “os mesmos velhos problemas” em relação à falta de investimento dos países, tanto industrializados como em desenvolvimento, na área de cuidados à saúde das crianças, apesar dos avanços tecnológicos e das novas técnicas ecocardiográficas. Ressalta a preocupação e as ações da OMS focadas apenas para a prevenção da doença e insiste na necessidade de maiores investimentos para o cuidado, a garantia do suprimento de penicilina de qualidade, de novas pesquisas na área e do desenvolvimento da vacina. Nesse sentido, Carapetis e Zühlke publicaram um recente documento (2011), listando as prioridades de pesquisa na área da FR e da CR, e reconhecendo que o maior centro de pesquisa mundial sobre a patogenia da FR se encontra no Brasil (Guilherme *et al.*, 2011b), país que ainda enfrenta problemas com a FR, principalmente nas suas regiões mais pobres.

### **6.2.2 – A influência dos fatores de risco da dimensão clínica**

A evolução clínica da FR aguda pode se apresentar de forma variada, mas a maioria dos estudos revelam que a duração de um surto agudo sem terapêutica específica é de três meses. No entanto, na presença de cardite grave, a duração do surto é em geral superior a três meses e os sinais de progressão do processo

reumático podem se estender até por seis meses, ou até por mais tempo num pequeno grupo de pacientes - menos de 5% (Markowitz & Gordis, 1972).

Apesar de estudos específicos sobre a estimativa do tempo até a cirurgia no paciente com CR não se encontrarem disponíveis, fica claro na busca da literatura a discriminação de dois momentos principais na indicação da cirurgia: na fase aguda da doença, quando apesar da medicação antiinflamatória e anticongestiva, o paciente mantém-se em descompensação hemodinâmica (Snitcowsky, 1992; Barbosa *et al.*, 2009; Herdy *et al.*, 2011); ou quando apresenta alguma complicação anatômica, como por exemplo a ruptura de cordoalha mitral (Sanders *et al.*, 1967; Pomerantzeff *et al.*, 1992; Smith *et al.*, 2010; Herdy *et al.*, 2011), ou uma comorbidade como a EI (Aoun *et al.*, 1997; Figueiras *et al.*, 1997; Magalhães *et al.*, 2004; Prendergast & Tornos, 2010), que impossibilitam o controle da insuficiência cardíaca apenas com o tratamento clínico; e na fase crônica, quando o procedimento cirúrgico é decidido baseado em critérios bem estabelecidos por *guidelines* e diretrizes nacionais e internacionais que avaliam aspectos ecocardiográficos e o *status* funcional do indivíduo (Bonow *et al.*, 1998, 2006 e 2008; Enriquez-Sarano, 2002; Pomerantzeff *et al.*, 2004).

Na coorte de CR do INC, que avaliou uma população mista de pacientes agudos e crônicos na apresentação clínica inicial, foram verificados resultados que confirmam o exposto acima. Cerca da metade da amostra era de pacientes agudos (53,6%), estando 32,4% no primeiro surto e 21,2% em surto subsequente (recidiva), com maior percentual de eventos ocorrendo nos pacientes em recidiva (56,7%). Esses apresentaram o triplo do risco de serem submetidos a cirurgia

cardíaca, com tempo mediano de 6 anos, enquanto que o dos crônicos foi de 22,2 anos (Tabela 5.2 e Figura 5.7). Quando avaliada a presença de insuficiência cardíaca através da CF, verificamos que o tempo mediano para os pacientes em CF III e IV (insuficiência cardíaca grave) é de 6,6 anos e risco quase quatro vezes maior de ser submetido à cirurgia, enquanto os com CF II (insuficiência cardíaca leve) é de 13,1 anos (Tabela 5.2 e Figura 5.8a). Esse tempo é ainda menor (0,7 anos) se considerarmos a ocorrência de arritmia atrial (FA) como complicação do quadro de insuficiência cardíaca, ou da ruptura de cordoalha mitral (2,2 anos). Pacientes com FA apresentaram quase cinco vezes mais risco de sofrerem o evento, e, aqueles com ruptura de cordoalha um risco quase três vezes maior como discriminado nas Tabelas 5.2 e 5.3 e Figuras 5.12 e 5.17.

Pomerantzeff e colaboradores (1992) apresentaram um relato de casos de tratamento cirúrgico em pacientes com cardite aguda (n=8) e insuficiência cardíaca refratária ao tratamento clínico, onde a indicação cirúrgica foi realizada após um período de observação variando de 24 horas e 5 dias. Nessa amostra cinco pacientes apresentavam ruptura de cordoalha mitral e dois estavam em choque cardiogênico, tendo evoluído para óbito durante o procedimento cirúrgico. A idade média desse grupo de pacientes foi de 11 anos (5 a 13 anos). Outro estudo da mesma instituição (INCOR, São Paulo) avaliou os resultados de autópsia de 13 pacientes com cardite aguda, e concluíram que a endocardite reumática foi a principal causa do óbito em 46% dos pacientes. Nesta amostra, 53.8% dos pacientes estavam no primeiro surto da doença (Velloso *et al.*, 1991).

Num estudo de seguimento por 15 anos de pacientes com CR grave da mesma instituição (n=25), Sampaio e colaboradores (2007) referiram que 56% foram operados na fase aguda da doença e o restante do grupo logo após a mesma, mas não avaliaram o tempo até a cirurgia. A idade média do primeiro surto de FR foi de 9,5 anos (3 a 16 anos) e da primeira avaliação clínica na instituição de 10,6 anos (6-16 anos). Todos os pacientes apresentavam lesão valvar grave, estando 92% em CF III ou IV e 8% em CF II.

Bitar e colaboradores (2000) relataram os resultados de uma coorte de 91 pacientes com FR num centro terciário no Líbano, onde 55% chegaram no primeiro surto da doença e 45% com história de surtos anteriores. Desses 44% estavam em insuficiência cardíaca na apresentação inicial. A idade média ao diagnóstico do grupo submetido à cirurgia (31%) foi  $8,9 \pm 2,2$  anos (5 a 13 anos) e da realização da cirurgia  $13 \pm 2,5$  anos (5 a 13 anos). Os autores referiram uma mortalidade cirúrgica de 18%, e também o óbito de mais 6 pacientes antes da realização da cirurgia por insuficiência cardíaca grave.

Em outra coorte com 18 anos de seguimento, de pacientes americanos com cardite abaixo de 21 anos (n=366) apresentada por Hillman e colaboradores (2000) foi verificado excelente resultado ao tratamento clínico e a indicação cirúrgica apenas para 7,1% da população (n=26). Segundo os autores, 3 pacientes necessitaram de cirurgia até 6 semanas (fase aguda da doença), 2 pacientes foram operados entre 6 semanas e 6 meses (fase sub-aguda) e os 21 restantes na fase crônica, no período de  $6,7 \pm 3$  anos após o episódio agudo da doença. A idade média à cirurgia foi de  $13,5 \pm 4$  anos.

A coorte histórica de seguimento de pacientes com FR (n=497) dos Estados Unidos e Inglaterra (*United Kingdom and United States Joint Report, 1965*) verificou a evolução para cardiopatia crônica em 70 a 74% dos pacientes com insuficiência cardíaca no surto inicial e de 32% dos pacientes sem insuficiência cardíaca. No entanto, após a recidiva, esses percentuais aumentam para 89% nos pacientes com insuficiência cardíaca, e 60% no grupo sem insuficiência cardíaca. A CR mostrou maior gravidade para o grupo que apresentou recidiva com 5 anos de seguimento. Esses achados são corroborados pelos de Meira e colaboradores (2005), que encontrou como fatores prognósticos para CRC grave a ocorrência de cardite moderada a grave no primeiro surto da doença e a história de recidivas.

Carapetis e colaboradores (1997) evidenciaram agravamento da CR nos pacientes em seguimento após a ocorrência de recidivas (risco relativo=3,6), o que também foi relatado por outros autores (Chagani e Aziz, 2003; Sanyal *et al.*, 1982). Estudo realizado por Silva e colaboradores (1999) detectou 18,7% de recidivas, apesar da recomendação de profilaxia secundária para todos os pacientes. Em Niterói (RJ) foi evidenciado uma taxa de recidiva de 8% (Silva, 2006), enquanto o seguimento de outra coorte de um centro de referência do RJ (n=536) revelou 16,5% de recidiva, sendo identificados como fatores associados a idade mais precoce, o sexo masculino e menor adesão ao tratamento (Pelajo *et al.*, 2010). Já Chagani e Aziz (2003) encontraram 5,3% de recidiva nos pacientes de primeiro surto, e 10,8% para o grupo de recidiva.

Esses achados parecem estar diretamente relacionados à falta de adesão à profilaxia secundária, conforme já relatado também por outros autores (Sanyal *et*



*al.*, 1982; Vasan e Selvaraj, 1999; Ravisha *et al.*, 2003). Este último autor relata profilaxia regular com penicilina benzatina em somente 42,1% dos casos estudados, o que contrasta com os dados publicados por Kumar e colaboradores (2002), que referiram 92% de adesão à profilaxia secundária no grupo como um todo, e 69% para o subgrupo que evoluiu para óbito. Chagani e Aziz (2003) relataram 94,5% de adesão à profilaxia secundária dos pacientes do grupo de primeiro surto, e de 85,5% do grupo de recidiva.

Ao longo dos últimos 25 anos o INC tem envidado esforços no sentido de apoiar os pacientes na adesão à profilaxia secundária. As ações têm sido desenvolvidas, tanto do ponto de vista da logística e administração da penicilina, incluindo a aquisição de penicilina benzatina já diluída e adição de lidocaína para amenizar os efeitos colaterais na administração (Amir *et al.*, 1998); dispensação da penicilina benzatina regularmente; ações junto às secretarias municipais e estadual de saúde para garantir a disponibilidade e prioridade do atendimento a esses pacientes nas unidades básicas de saúde; além das ações pedagógicas de educação e saúde (Dean *et al.*, 2010) relacionadas ao Programa PREFERE para pacientes (Nascimento *et al.*, 2009) e profissionais de saúde (Müller *et al.*, 2008c).

Em relação à associação com outras comorbidades, a coorte histórica de seguimento de 1000 casos de FR da década de 1940 e outros estudos de seguimento com pacientes com CRC referem cerca de 5-10% de casos de EI no período de 10 a 20 anos (Bland & Jones, 1951; Vasan e Selvaraj, 1999). No Brasil, a CRC permanece como o principal fator predisponente da EI, atingindo tanto as válvulas com lesão crônica (40-63%), quanto as próteses mecânicas e/ou biológicas (12-23%) (Mansur *et al.*, 1990; Aoun *et al.*, 1997). Trata-se de uma

patologia com alta morbimortalidade, com indicações precisas para cirurgia cardíaca, seja por insuficiência cardíaca de difícil controle, como pela ocorrência de complicações secundárias a embolias a distância para o sistema nervoso central e outros órgãos. Quando suas complicações são detectadas, o atraso na realização da cirurgia é inaceitável, sendo associado a um aumento dramático da mortalidade pela descompensação cardíaca progressiva (Prendergast & Tornos, 2010). No presente estudo, apesar de estar presente em apenas 7,2% da população estudada, teve importante impacto no tempo mediano de cirurgia (2,9 *versus* 22,2 anos), tendo apresentado quase o triplo de risco para cirurgia cardíaca ( $HR=2,71$ ), conforme discriminado na Tabela 5.2 e Figura 5.11.

Estudo realizado com adolescentes com EI no RJ revelou 63% de casos relacionados à CRC, e necessidade de cirurgia cardíaca para 43% da população (Aoun *et al.*, 1997). Carapetis e colaboradores (1997) relataram 8% de EI nos aborígenes australianos em seguimento de 10 anos. Ravisha e colaboradores (2003) encontraram 5,4%, sendo 0,8% para os pacientes em surto inicial, e 11,1% para os pacientes de recidiva.

Na coorte do INC o risco da EI teve relação também com o retardo da marcação da cirurgia cardíaca para alguns pacientes, uma vez que só podiam ser liberados para cirurgia valvar após o tratamento odontológico completo. Assim como a CR, a doença periodôntica é fator de risco para EI (Wilson *et al.*, 2007) e tem sido muito discutido a importância da higiene oral e tratamento preventivo odontológico regular para os pacientes portadores de valvopatia (Carapetis *et al.*, 2006). Infelizmente até recentemente a instituição só dispunha de um gabinete odontológico, e havia dificuldades com agendamento, apesar de sempre ser dado

prioridade para as crianças e adolescentes. Os pacientes cardiopatas tem enorme dificuldade de conseguir atendimento na rede básica de saúde do RJ pela falta de preparo dos odontólogos para o cuidado desses pacientes.

### **6.2.3 – A influência dos fatores de risco da dimensão ecocardiográfica**

No acompanhamento do paciente com CR, a IM ocorre sempre de forma precoce no ataque agudo. Nos pacientes com profilaxia regular, pode evoluir para menor gravidade ou até desaparecer, se os pacientes se mantêm livres de novos surtos e de EI (Markowitz & Gordis, 1972). Nos outros pacientes, em geral evolui para lesão mais grave. Essa progressão é, em geral, lenta e os pacientes se mantêm assintomáticos por muitos anos, até que começam a se cansar facilmente. Inicialmente esse cansaço pode ser controlado com tratamento medicamentoso, mas posteriormente, não respondem mais adequadamente, e devem ser submetidos à cirurgia, que tem bom resultado se a função ventricular já não estiver deteriorada (Taranta & Markowitz, 1989). A IAo também tem início no surto agudo, mas normalmente leva mais tempo para ser detectada nos pacientes que já cursam com IM. Pela característica do sopro diastólico da IAo, este pode passar facilmente despercebido. A combinação de IM e IAo é uma indicação muito forte da etiologia reumática. O paciente com FR e IAo pode se manter assintomático por anos, mas quando os sintomas surgem, há rápida progressão da doença (Taranta & Markowitz, 1989).

Javheri *et al.* (1960) relatou o seguimento de 56 pacientes com IM isolada a partir de 17 anos de idade por um período de 4 a 37 anos de acompanhamento

(média de 18 e mediana de 19 anos), que se mantiveram assintomáticos durante todo o período. Cinco outros pacientes acompanhados inicialmente neste grupo desenvolveram EI com piora clínica.

No Quadro 2.2, onde pode-se observar os dados comparativos das lesões valvares de diversos estudos da literatura. Chama a atenção o maior percentual de insuficiência mitro-aórtica (43%) encontrado por Chagani e Aziz (2003) quando avaliam pacientes em recidiva. A população estudada por esses autores tem características mais próximas desse estudo, por se tratar de um centro terciário, e avaliar pacientes com recidivas, e não somente de surto agudo inicial. Esse fato evidencia também a gravidade da população estudada, já que vários trabalhos têm mostrado que a ocorrência de recidivas é fator prognóstico para a evolução para CR grave (Vasan e Selvaraj, 1999; Meira *et al.*, 2005).

Na coorte de Salvador (BA) a população tem perfil ainda mais grave, sendo descrito 82% de lesão mitral grave, sendo 22% IM isolada e 61% associada a IAo ou IT (Silva *et al.*, 2009). Bitar e colaboradores (2000) referiram em seu estudo 67% dos pacientes com IM, sendo 21% grave; e associação de IM e IAo em 30% da população. Já Sliwa e colaboradores (2010) relataram lesão da válvula mitral em 89% dos pacientes, sendo detectado IM isolada em 59% e IM associada à IAo em 14% da população. Lucchese e colaboradores (1992) apresentaram resultados de 136 pacientes com CR operados abaixo de 16 anos, onde 53% eram portadores de lesão mitral isolada e 40% associada a outras lesões.

Na literatura médica são encontrados muitos trabalhos que discutem o melhor momento da indicação cirúrgica para IM isolada, tomando como base o

modelo da IM causada pela degeneração mixomatosa e não pela FR, e no paciente adulto. Isso se deve à redução da incidência de CR nos países desenvolvidos e também ao envelhecimento das populações, aumentando o percentual de valvopatia grave nos pacientes idosos. Ao analisar as diretrizes e *guidelines*, que servem de guia para a indicação cirúrgica para os pacientes valvares, há de se buscar os que levam em consideração o paciente jovem, e a etiologia reumática (Bonow *et al.*, 1998, 2006 e 2008; Assef *et al.*, 2004; Pomerantzeff *et al.*, 2004). Nas últimas diretrizes da AHA existe uma recomendação de que a cirurgia da IM deve ser realizada somente em centros que possuam *expertise* para realização de plastia mitral com bons resultados a longo prazo (Bonow *et al.*, 2008).

Nesse sentido deve-se referir a questão da escolha da técnica cirúrgica para o paciente jovem portador de CR. Já foi exposto anteriormente (vide seção 2.6) a problemática relacionada a não existência de uma prótese ideal e das complicações relacionadas a cada tipo de prótese (Deverall *et al.*, 1985; Atik *et al.*, 1999). Por esta razão, ao longo dos últimos 30 anos foram desenvolvidas técnicas de reparo ou plastia da válvula mitral, que buscam recuperar a válvula deformada pelas sequelas da CR e possibilitar ao paciente uma sobrevida livre de novos procedimentos cirúrgicos (Carpentier *et al.*, 1980; Hillman *et al.*, 2000; Chauvaud *et al.*, 2001; Yakoub & Cohn, 2004; Talwar *et al.*, 2005; Kalangos *et al.*, 2008; Pomerantzeff *et al.*, 2009; Rocha e Silva *et al.*, 2009). Resultados bem sucedidos possibilitaram a alguns grupos cirúrgicos proporem a realização da cirurgia mitral de forma mais precoce, pelo temor da evolução do paciente para a disfunção ventricular, no entanto, a possibilidade das recidivas da doença, e novas sequelas

no tecido recuperado pela plástica da válvula, trouxe a alguns serviços experiências frustrantes, e os fizeram optar pela escolha da cirurgia troca valvar e implante de próteses mecânicas e/ou biológicas (Antunes *et al.*, 1987; Duran *et al.*, 1994). Como este trabalho tem como objetivo a estimativa do tempo até a primeira cirurgia e não se propõe a discutir o seguimento dos pacientes a longo prazo, esta discussão não será ampliada nesse momento.

Para a avaliação das covariáveis referentes ao tamanho dos diâmetros cavitários (AE e VEs), tomamos como base as orientações feitas para pacientes adultos. Mesmo assim, essa coorte de pacientes jovens apresentou valores bastante alterados, conforme é possível verificar na Tabela 5.3 e Figuras 5.13 e 5.14. Na prática clínica, o aumento do AE ou do VEs não indica de forma isolada o procedimento cirúrgico, mas sim a sua associação com o quadro funcional do paciente e principalmente com a presença de disfunção ventricular esquerda e da HAP. Wisenbaugh e colaboradores (1994) no estudo a longo prazo de seguimento após troca valvar mitral relacionaram o valor de VEs acima de 50mm com pior prognóstico e do VEs abaixo de 40mm com excelentes resultados a longo prazo. Os autores afirmam que o *timing* da cirurgia de troca mitral ainda é um problema não resolvido. Em nosso estudo foi utilizado como ponto de corte o valor de 45mm conforme orientação das diretrizes nacionais e internacionais (Bonow *et al.*, 1998 e 2006; Pomerantzeff *et al.*, 2004), adotadas e adaptadas para o Serviço de Orovalvar do INC.

Deve-se chamar a atenção para o fato de que todas as covariáveis da dimensão ecocardiográfica apresentaram na análise univariada de Cox resultados

muito significativos ( $p < 0,001$ ), mas quando colocadas nos modelos multivariados desta dimensão foi observado que função ventricular esquerda e HAP perderam significância estatística, não sendo então selecionadas para o modelo final. Os modelos 7 a 10, somente com as variáveis da dimensão ecocardiográfica apresentaram poder explicativo ( $R^2$ ) acima de 30% para todos os modelos (Tabela 5.7).

### **6.3 – O modelo final**

Todas as variáveis selecionadas para o estudo da associação de fatores com o tempo até a cirurgia cardíaca, nessa coorte de pacientes com CR, apresentaram isoladamente significância estatística, com uma única exceção, que foi região de moradia. Mesmo após rodar os modelos multivariados, restou um número grande de variáveis que se mantiveram com resultados adequados. Foi necessário então selecionar as variáveis que, avaliadas do ponto de vista da história natural da CR, não deveriam ficar fora de um modelo de estimativa para o tempo até a cirurgia cardíaca.

Do modelo final fazem parte as variáveis: década de diagnóstico, classe funcional, número de surtos anteriores, endocardite infecciosa, diâmetro do átrio esquerdo, diâmetro sistólico do VE, ruptura de cordoalha mitral e tipo e gravidade da lesão valvar. Todas as dimensões do modelo teórico estão contempladas no modelo final, embora década de diagnóstico integre a dimensão socioeconômica, mas interaja também com as demais dimensões.

O poder explicativo do modelo final é de 42,6%, um resultado considerado acima da média para o tipo de estudo em questão. As variáveis estão bem ajustadas no modelo, mantendo significância estatística e *HR* adequado, com exceção apenas de década de diagnóstico, que foi a variável escolhida para controle do modelo.

#### **6.4 – Limitações do estudo**

As limitações desse estudo estiveram relacionadas principalmente à falta de uma variável para avaliação do nível socioeconômico dessa coorte. Apesar de estarem presentes diversos formulários do Serviço Social do INC, não havia anotação sobre a escolaridade materna na maioria nos prontuários pesquisados.

A covariável situação de profilaxia secundária pode ter apresentado viés de informação por ser baseada em informação fornecida exclusivamente pelos pacientes e familiares.



## 6.5 – Conclusões

- Foi confirmada a hipótese de que, nos pacientes com CR, fatores sociodemográficos, clínicos e ecocardiográficos estão associados ao risco de realização de cirurgia cardíaca.
- O tempo mediano estimado para a realização de cirurgia cardíaca para os pacientes com CR foi de 22,3 anos.
- As covariáveis selecionadas para esse estudo como fatores de risco associadas a realização de cirurgia foram divididas em três dimensões: socioeconômica, clínica e ecocardiográfica. Todas as variáveis, com exceção de região de moradia, apresentaram significância estatística e estiveram associadas ao risco da realização da cirurgia cardíaca na análise univariada.
- Do modelo final proposto para explicar o tempo até a cirurgia fazem parte variáveis das três dimensões, que são: década de diagnóstico, classe funcional, número de surtos anteriores, endocardite infecciosa, diâmetro do átrio esquerdo, diâmetro sistólico do VE, ruptura de cordoalha mitral e tipo e gravidade da lesão valvar.

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A cardiopatia reumática persiste como um importante problema de saúde pública, afetando principalmente crianças e jovens adultos dos países em desenvolvimento. Trata-se de uma doença intrigante e desafiadora. Considerada como um dos melhores modelos para o estudo da autoimunidade, tem revelado mecanismos complexos de interação e autoregulação na sua fisiopatologia.

Apesar de ser considerada como uma doença de fácil prevenção, os sistemas de saúde de muitos países, incluindo o do Brasil, não têm sido capazes de implementar medidas para garantir a sua prevenção de forma eficaz.

Relacionada a determinantes sociais e ambientais, a doença deve ser analisada do ponto de vista multifatorial, em que a cirurgia cardíaca, revela-se uma medida terapêutica da maior importância, quando outras ações não se mostram efetivas para manter a qualidade de vida dos pacientes.

No cenário proposto, o desafio foi estimar o tempo até a realização da primeira cirurgia cardíaca e os fatores associados a ela.

Realizado o propósito, o desafio seguinte foi resumir em um modelo mais parcimonioso as tantas variáveis associadas. A seleção das dimensões e variáveis mais representativas para a compreensão do tema em questão feita nesta tese foi cotejada com a produção científica existente.

Espera-se que esse modelo possa contribuir para a identificação dos pacientes de risco e priorizar o seu cuidado e a sua atenção diferenciada. É possível também, que ele possa vir a servir como estudo inicial e começo de uma

discussão sobre a criação de um score de risco para cirurgia cardíaca para crianças e adolescentes portadores de CR.

Muitas perguntas seguem em aberto em relação à CR, e certamente outras técnicas de análise de sobrevivência para medidas repetidas, além de análise de risco para variáveis que mudam no tempo, poderão ser utilizadas para o seu aprofundamento. Para isso, será fundamental a implementação de um registro de dados, de preferência multicêntrico, com as informações pertinentes.

Finalmente, todos esperam pelo dia em que será disponibilizada uma vacina anti-estreptocócica eficaz e que possibilite a profilaxia primária da doença. Mas, mesmo quando esta já estiver disponível entre nós, ainda restarão os pacientes com CRC, que necessitam de cuidados e acompanhamento para as questões relacionadas à doença e ao seu tratamento por toda a vida.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS<sup>6</sup>

AHA Scientific Statements: 1994 Revisions to Classification of Functional Capacity and Objective Assessment of Patients With Diseases of the Heart. Disponível em <http://www.heart.org/> (acesso em 20/11/11).

Al Kasab S, Al Fagih MR, Shahid M, Habbab M, Al Zaibag M. Valve surgery in acute rheumatic heart disease: one-to four-year follow-up. *Chest*. 1988 Oct; 94 (4): 830-3.

Amaral F, Moreira Neto FF, Sgarbieri RN. Autotransplante da Valva Pulmonar na Posição Aórtica (Cirurgia de Ross). *Arq Bras Cardiol* 1998; 70(5): 355-59.

Amir J, Ginat S, Cohen YH, Marcus TE, Keller N, Varsano I. Lidocaine as a diluent for administration of benzathine penicillin G. *Pediatr Infect Dis J*. 1998 Oct; 17 (10): 890-3.

Antunes MJ. Bioprosthetic valve replacement in children - long-term follow-up of 135 isolated mitral valve implantations. *Eur Heart J* 1984; 5(11): 913-918.

Antunes MJ, Magalhães MP, Colsen PR, Kinsley RH. Valvuloplasty for rheumatic mitral valve disease. A surgical challenge. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94: 44-56.

Aoun NBT, Albanesi F<sup>o</sup> FM, Rachid MBF, Fernandes LAV, Messias JAS. Endocardite Infecciosa em Adolescentes. Análise dos Fatores de Risco de Mortalidade Intra-Hospitalar. *Arq Bras Cardiol* 1997; 69 (6): 407-412

Argüelles E, Mesquita ET. Indicação cirúrgica nas valvulopatias crônicas mitrais e aórticas. In: *Atualização em Febre Reumática e Doenças Valvulares do Coração*. Rio de Janeiro: Ed. Revinter, 2002: p.143-158.

Armstrong WF, Feigenbaum H. Echocardiography. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P. *Heart Disease*. WB Saunders Co. 6<sup>th</sup> Ed. Philadelphia, 2001, p. 167.

Assef JE, PiegasLS, Pontes Júnior SC, Barretto RBM, Maldonado M, Saleh MH, *et al.* Variáveis Doppler-ecocardiográficas e o tipo de cirurgia a ser realizada na regurgitação valvar mitral reumática. *Arq Bras Cardiol* 2004; 83:64-70.

Atik FA, Dias AR, Pomerantzeff PMA, Barbero-Marcial M, Stolf NAG, Jatene AD. Evolução imediata e tardia das substituições valvares em crianças menores de 12 anos de idade. *Arq Bras Cardiol* 1999; 73(5): 410-423.

---

<sup>6</sup> As referências bibliográficas apresentadas ao longo desse projeto seguirão as normas previstas pelos Cadernos de Saúde Pública conforme deliberação feita pela Comissão de Pós-Graduação em Saúde da Mulher e da Criança (Mestrado e Doutorado).

Ávila WS, Grimberg M, Décourt L, Bellotti G, Pileggi F. Clinical course of women with mitral valve stenosis during pregnancy and puerperium. *Arq Bras Cardiol* 1992; 58(5):359-64.

Aziz K, Cheema L, Memon D. Long-term observations of rheumatic carditis. *Cardiol Young* 1992; 2:254-260.

Barbosa Filho J, Barbosa PRB, Lopes AS. Próteses valvulares no limiar do novo século. In: *Atualização em Febre Reumática e Doenças Valvulares do Coração*. Rio de Janeiro: Ed. Revinter, 2002: p.193-204.

Barbosa PJB, Müller RE, Latado AL, Achutti AC, Ramos AIO, Weksler C, et al. Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico, Tratamento e Prevenção da Febre Reumática da Sociedade Brasileira de Cardiologia, da Sociedade Brasileira de Pediatria e da Sociedade Brasileira de Reumatologia. *Arq Bras Cardiol*. 2009; 93(3 supl.4):1-18.

Beggs S, Peterson G, Tompson A. Antibiotic use for the prevention and treatment of rheumatic fever and rheumatic heart disease in children. Report for the 2nd Meeting of World Health Organization's subcommittee of the Expert Committee of the Selection and Use of Essential Medicines; 2008 Oct 29-Sept 3; Geneva: WHO; 2008.

Ben-Dov I, Berry E. Acute rheumatic fever in adults over the age of 45 years: an analysis of 23 patients together with a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1980; 10: 100-10.

Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney Jr JM, Kaplan EL, Schwartz RH. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 113-25.

Bitar FF, Hayek P, Obeid M, Gharzeddine W, Mikati M, Dbaibo GS. Rheumatic Fever in Children: A 15-Year Experience in a Developing Country. *Pediatr Cardiol* 21:119-122, 2000.

Bland EF, Jones TD. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. A twenty year report on 1000 patients followed since childhood. *Circulation* 1951; 4: 836-43.

Bonow RO, Carabello B, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, et al. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease). *Circulation* 2006 Jul: 114. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.177303 <http://circulationaha.org> (acesso em 13/Mar/2007).

Bonow RO, Carabello B, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, et al. 2008 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease). *Circulation* 2008; 118: e523-e661.

Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr, Edmunds LH Jr, Fedderly BJ, Freed MD, et al.. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Valvular Heart Disease). *Circulation* 1998; 98:1949-84.

Borges F, Barbosa MLA, Borges RB, Pinheiro OC, Cardoso C, Bastos C, Aras R. Características Clínicas Demográficas em 99 Episódios de Febre Reumática no Acre, Amazônia Brasileira. *Arq Bras Cardiol*. 2005; 84 (2): 111-114.

Bustamante-Teixeira MT, Faerstein E, Latorre MR. Técnicas de análise de sobrevivida. Survival analysis techniques. *Cad. Saúde Pública*,18(3): 579-594, 2002.

Braunwald E. Valvular Heart Disease. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P. *Heart Disease*. Philadelphia: W.B.Saunders, 2001: p. 1647.

Braunwald NS, Brais M, Castaneda A. Considerations in the development of artificial heart valve substitutes for use in infants and small children. *J Thoracic Cardiovasc Surgery* 1976; 72: 539-46.

Breda L, Marzetti V, Gaspari S, Del Torto M, Chiarelli F, Altobelli E. Population-Based Study of Incidence and Clinical Characteristics of Rheumatic Fever in Abruzzo, Central Italy, 2000-2009. *J Pediatr* 2011; Nov 19, article in press. Disponível em [www.jpeds.com](http://www.jpeds.com) Acesso em 26/11/2011.

Câmara EJM, Braga JCV, Alves-Silva LS, Câmara GF, Lopes AAS. Comparison of an intravenous pulse of methylprednisolone versus oral corticosteroid in severe acute rheumatic carditis: randomized clinical trial. *Cardiol Young* 2001; 12(2):119-24.

Carapetis JR, Brown A, Walsh W. Diagnosis and management of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease in Australia: an evidence-based review. National Heart Foundation of Australia (RF/RHD guideline development working group), Cardiac Society of Australia and New Zealand. Heart Foundation; 2006.

Carapetis JR, Kilburn CJ, MacDonald KT, Walker AR, Currie BJ. Ten-year follow up of cohort with rheumatic heart disease (RHD). *Aust N Z J Med* 1997; 27(6):691-97.

Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute rheumatic fever. *Lancet* 2005b; 366: 155-68.

Carapetis JR, Powers JR, Cunie BJ, Sangster JF, Begg A, Fisher DA, Kilburn CJ, Burrow JNC. Outcomes Of Cardiac Valve Replacement For Rheumatic Heart Disease In Aboriginal Australians. *Asia Pacific Heart J* 1999; 8(3):138-14.

Carapetis JR. Rheumatic Heart Disease in Developing Countries. *NEJM* 2007; 357(5): 439-441.

Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis* 2005a; 5: 685-94.

Carapetis JR, Zühlke LJ. Global research priorities in rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Ann Pediatr Card* 2011; 4(1):4-12.

Carceller A, Tapiero B, Rubin E, Miró J. Fiebre reumática aguda: 27 años de experiencia en los hospitales pediátricos en Montreal. *An Pediatr (Barc)* 2007; 67(1):5-10

Carpentier A, Chauvaud S, Fabiani JN, et al. Reconstructive surgery of mitral valve incompetence: ten-year appraisal. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 79:338-48.

Carvalho MFC, Bloch KV, Oliveira SKF. Qualidade de vida de crianças e adolescentes portadores de febre reumática. *J Pediatr (RJ)* 2009;85(5):438-442.

Carvalho MS, Andreozzi VL, Codeço CT, Campos DP, Barbosa MTS, Shimakura SE. *Análise de Sobrevida: teoria e aplicações em saúde*. Editora FIOCRUZ, 2ª ed. revisada e ampliada. Rio de Janeiro, 2011.

Carvalho MS, Struchiner C. Modelos de sobrevida e a epidemiologia. In: *Análise de Sobrevida: teoria e aplicações em saúde*. Carvalho MS, Andreozzi VL, Codeço CT, Barbosa MTS, Shimakura SE. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2005, p.30-34

Chagani HS, Aziz K. Clinical profile of acute rheumatic fever in Pakistan. *Cardiol Young* 2003; 13: 28-35.

Chandrashekhar Y. Secondary Prevention of Rheumatic Fever.: Theory, Practice, and Analysis of Available Studies. In: Narula J, Virmani R, Reddy KS, Tandon R. *Rheumatic Fever*. Washington: American Registry of Pathology, 1999: p.399-442.

Chavaud S, Fuzellier JF, Berribi A, et al. Long-term (29 years) results of reconstructive surgery in rheumatic mitral valve insufficiency. *Circulation* 2001; 104 (suppl I): I-12-I-15.

Cilliers AM. Rheumatic fever and its management. *Brit Med J* 2006; 333:1153-6.

Cilliers A, Manyemba J, Saloojee H. Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD003176. DOI:10.1002/14651858.CD003176; 2009.

Cox D. Regression models and life tables. *Journal of Royal Statistical Society B*, 34:187-201, 1972.

Dajani AS. Rheumatic Fever. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P. *Heart Disease*. Philadelphia: W.B.Saunders, 2001: p. 2192-98.

Dajani AS, Taubert K, Ferrieri P, Peter G, Shulman S. Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals. Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young of American Heart Association. *Pediatrics* 1995; 96 (4):758-64.

DATASUS. Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). Disponível em <http://www.datasus.gov.br/> Acesso em 02/08/2011.

Dean AJ, Walters J, Hall A. A systematic review of interventions to enhance medication adherence in children and adolescents with chronic illness. *Arch Dis Child* 2010; 95:717-723.

Décourt LV. Doença reumática. Editora Savier, 1ª edição. São Paulo, 1969.

Deverall PB, Campalani G, Anderson DR. Heart valve replacement. *Arch Dis Child* 1985; 60:1111-1112.

Diógenes MSB, Carvalho AC. Cardite reumática: peculiaridades diagnósticas e terapêuticas. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2005;15(1):72-8.

Douglas PS, Khandheria B, Stainback RF, Weissman NJ, et al. ACCF/AHA/ACEP/ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2007 Appropriateness Criteria for Transthoracic and Transesophageal Echocardiography. *J Am Col Cardiol* 2007; Vol. xx, No. x. doi:10.1016/j.jacc.2007.05.003. Disponível em <http://www.acc.org/> Acesso em 10/03/2008.

Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 1994;96:200-9.

Duran CM, Gometza B, Saad E. Valve Repair in Rheumatic Mitral Disease: An Unsolved Problem. *J Card Surg* 1994; 9: 282–285.



Eisenstein E. Adolescência: definições, conceitos e critérios. *Adolescência & Saúde (UERJ)* 2005; 2(2):6-7.

Elkayam U. Pregnancy and Cardiovascular Disease. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P. *Heart Disease*. Philadelphia: W.B.Saunders, 2001: p. 2177-78.

Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Orszulak TA, Tajik J, Bailey KR, Frye RL. Valve Repair Improves the Outcome of Surgery for Mitral Regurgitation. *Circulation* 1995; 91:1022-1028.

Enriquez-Sarano M. Timing of mitral valve surgery. *Heart* 2002;87;79-85.

Feigenbaum H. Echocardiographic evaluation of cardiac chambers. In: *Echocardiography*. 4<sup>th</sup> Ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1986: 127-88.

Feinstein AR. Recurrences of Rheumatic Fever. In: Narula J, Virmani R, Reddy KS, Tandon R. *Rheumatic Fever*. Washington: American Registry of Pathology, 1999: p. 339-346.

Ferrieri P, Baddour L, Bolger A, Dajani A, Pallasch T, Tani L et al.. Proceedings of Jones Criteria Workshop (AHA Scientific Statement). Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association. *Circulation* 2002;106: 2521-3.

Filgueiras CL, Pascoal AT, De Carvalho HF, Nunes JA. Cirurgia na endocardite infecciosa. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 1997; 12(1):10-16.

Fiorito LF. Cardite reumática com lesão valvular grave: repercussão clínica e laboratorial – estudo de 49 casos [Dissertação de Mestrado]. Niterói: Pós-graduação em Pediatria, Universidade Federal Fluminense, 2006.

Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, Rowley AH, Shulman ST, et al; American Academy of Pediatrics. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. *Circulation*. 2009; 119: 1541-51.

Gitlinov AM, Cosgrove DM, Lytle BW, Taylor PC, Stewart RW, McCarthy PM, *et al*. Reoperation for Failure of Mitral Valve Repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:467-75.

Gonçalves AR, Rozenbaum R, Argüelles E. Diagnóstico da Endocardite Infecciosa: Crítica aos Atuais Critérios. In: Argüelles E. *Atualização em Febre*

Reumática e Doenças Valvulares do Coração. Rio de Janeiro: Ed. Revinter, 2002a: p. 85-92.

Gonçalves AR, Rozenbaum R, Argüelles E. Diagnóstico da Endocardite Infecçiosa: Crítica aos Atuais Critérios. In: Argüelles E. Atualização em Febre Reumática e Doenças Valvulares do Coração. Rio de Janeiro: Ed. Revinter, 2002b: p.75-84.

Gracie ESL, Sbaffi F. Epidemiologia da febre reumática e o Programa de Erradicação e Profilaxia da Febre Reumática no Estado do Rio de Janeiro. Rev SOCERJ 1996;9:11.

Grinberg M, Spina GS. Indicação cirúrgica na febre reumática aguda. Rev Soc Cardiol Estado São Paulo 2005; 15 (1): 92-96.

Guilherme L, Faé K, Kalil J. Etiopatogenia da febre reumática. Rev Soc Cardiol Estado São Paulo 2005a; 15 (1):1-17.

Guilherme L, Faé K, Oshiro SE, Kalil J. Molecular pathogenesis of rheumatic fever and rheumatic heart disease. Expert Reviews in molecular disease; Dec 2005b; 7(28): 1-14. Cambridge University Press. <http://www.expertreviews.org/> (acesso em 10/Mar/2007).

Guilherme L, Köhler KF, Kalil J. Rheumatic heart disease: mediation by complex immune events. In: Advances in Clinical Chemistry 2011a; 53:31-50.

Guilherme L, Köhler KF, Postol E, Kalil J. Genes, autoimmunity and pathogenesis of rheumatic heart disease. Ann Ped Cardiol 2011b;4(1):13-21.

Guilherme L, Ramasawmy R, Kalil J. Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease: Genetics and Pathogenesis. Scandinavian Journal of Immunology 2007; 66: 199–207.

Guilherme L, Weidebach W, Kiss MH, Snitcowsky R, Kalil J. Association of human leukocyte class II antigens with rheumatic fever or rheumatic heart disease in Brazilian population. Circulation 1991; 83:1995-1998.

Helmcke F, Nanda NC, Hsiung MC, Soto B, Adey CK, Goyal RG, Gatewood RP. Color Doppler assessment of mitral regurgitation with orthogonal planes. Circulation 1987; 75: 175-183.

Herdy GVH, Gomes RS, Silva AEA, Silva LS, Lopes VGS. Follow-up of rheumatic carditis treated with steroids. Cardiology in the Young 2011; Page 1 of 7. doi:10.1017/S1047951111001405

Herdy GVH, Pinto CAM, Carrinho M, Olivaes MC, Medeiros CCB, Souza DC. Estudo Clínico e Ecocardiográfico das Alterações do Aparelho Mitral em Crianças

com Cardite Reumática Grave. Aspecto de Prolapso ou Ruptura. Arq Bras Cardiol 1996; 66(3):125-128.

Herdy GVH, Pinto CA, Olivaes MC, et al. Cardite reumática tratada com altas doses de metilprednisolona venosa (pulsoterapia). Resultados em 70 crianças durante 12 anos. Arq Bras Cardiol.1999; 72(5):601-3.

Herdy GV. The challenge of secondary prophylaxis in rheumatic fever. Arq Bras Cardiol 1996, 67:317.

Hillman ND, Tani LY, Veasy LG, Lambert LL, Di Russo GB, Doty DB, McGough EC, Hawkins JA. Current Status of Surgery for Rheumatic Carditis in Children. Ann Thorac Surg 2004;78:1403–8)

Human DG, Hill ID, Fraser CB. Treatment of choice in acute rheumatic carditis. Arch Dis Child 1984;59:410-3.

Humpl T, McCrindle BW, Smallhorn JF. The relative roles of transthoracic compared with transesophageal echocardiography in children with suspected infective endocarditis. J Am Col Cardiol 2003; 41(11): 2068-2071.

Hwang WS, Lam KL. Rupture of Chordae Tendineae during Acute Rheumatic Carditis. Brit Heart J 1968; 30: 429-431.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo 2010 – dados preliminares. Disponível em <http://www.ibge.gov.br/>. Acesso em 20/11/11.

Indian Academy of Pediatrics. Working Group on Pediatric Acute Rheumatic Fever and Cardiology. Consensus Guidelines on Pediatric Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. Indian Pediatrics 2008; 44:565-73.

INC – Instituto Nacional de Cardiologia. Histórico, instalações e indicadores hospitalares (2007 a 2009). Disponível em <http://www.inc.saude.gov.br/index.asp> [Acesso em 20/11/2011].

Jhaveri S, Czoniczer G, Reider RB, Massell BF. Relatively Benign "Pure" Mitral Regurgitation of Rheumatic Origin. A Study of Seventy-Four Adult Patients. Circulation 1960; 22:39-48.

John S, Ravikumar D, Jairaj PS, Chowdhury U. Valve replacement in the young patient with rheumatic heart disease. J Thorac Cardiovasc Surg 1990; 99: 631-638.

John S, Ravikumar E, John CN, Bashi VV. 25-Year experience with 456 combined mitral and aortic valve replacement for rheumatic heart disease. Ann Thorac Surg 2000; 69: 1167-72.

Jones T.D. The diagnosis of rheumatic fever. *JAMA* 1944; 126: 481-4.

Kalangos A, Christenson JT, Beghetti M, Cikirikcioglu M, Kamensidis D, Aggoun Y. Mitral Valve Repair for Rheumatic Valve Disease in Children: Midterm Results and Impact of the Use of a Biodegradable Mitral Ring *Ann Thorac Surg* 2008;86:161-169

Kaplan E. Rheumatic fever at the end of the twentieth century: Why is there still a problem? *Cardiol Young* 1992; 2:204-205.

Karaaslan S, Oran B, Regslg G, Erkul G. Acute Rheumatic Fever in Konya, Turkey. *Pediatrics International* 2000; 42: 71–75.

Karchmer AW. Infective Endocarditis. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P. *Heart Disease*. Philadelphia: W.B.Saunders, 2001: p.1723-1750.

Kumar AS, Talwar S, Saxena A, Singh R. Ross procedure in rheumatic aortic valve disease. *Eur J Cardio-thorac Surg* 2006; 29: 156-161.

Lei nº 8.069 [Governo Federal]. Dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente, e dá outras providências. Brasília, 13 de julho de 1990.

Lee JL, Naguwa SM, Cheema GS, Gershwin ME. Acute rheumatic fever and its consequences: A persistent threat to developing nations in the 21st century. *Autoimmunity Reviews* 2009;9: 117–123.

Lima ABR, Barros M, Santos M. Descrição dos indicadores sociais em adolescentes portadores de febre reumática. *Rev SOCERJ* 2005; 18(1):30-35.

Lucchese FA, Sant'Anna JRM. Febre Reumatica: Tratamiento quirurgico en la edad pediátrica. In: Sanchez P (ed). *Cardiologia Pediátrica-Clinica y Cirurgia*. Salvat Editores, Tomo II, 1986, pp 907-911.

Lucchese FA, Sant'Anna JRM, Kalil RAK, Leite RES, Prates PR, Nesralla IA. Surgery for rheumatic lesions of the cardiac valves in the young. *Cardiol Young* 1992; 2:247-253.

Lue HC, Chen CL, Wei H, Okuni M, Mabilangan LM, Dharmasakti D, Hanafiah A. The Natural History of Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease in the Orient. *Jap Heart J* 1979;20:237-52.

Lue HC, Wu MH, Wang JK, Wu FF, Wu YN. Long-term outcome of patients with rheumatic fever receiving benzathine penicillin G prophylaxis every three weeks versus four weeks. *J Pediatr* 1994 Nov; 125(5 Pt1): 812-6.

Macieira JC. Estudo da febre reumática no Estado de Sergipe no período de junho de 1986 a outubro de 2001 [Dissertação de Mestrado]. Aracaju: Pós-graduação em Medicina, Universidade Federal de Sergipe, 2002.

Magalhães CK, Alves WA, Sampaio FB, Santos M, Ferraiouli G, Weksler C, Kaufman R, Machado SRP, Brito JOR. Endocardite Infecçiosa: Perfil 2004. Rev SOCERJ 2006;19(1):62-5.

Magalhães Filho J, Guimarães ICB, Costa DCA, Pedrosa KLM, Souza PC, Guimarães AC. Determinantes sociais da cardiopatia reumática em crianças e adolescentes. Arq Bras Cardiol 2009; 93(3 supl 1):98.

Mansur AJ, Grinberg M, Gallucci SDD, Belotti G, Jatene AD, Fúlvio P. Endocardite Infecçiosa: análise de 300 episódios / infective endocarditis: analysis of 300 episodes. Arq Bras Cardiol 1990; 54(1): 13-21.

Manyemba J, Mayosi BM. Penicillin for secondary prevention of rheumatic fever (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2008. Oxford: Update Software.

Marcus RH, Sareli P, Pocock WA, Barlow JB. The spectrum of severe rheumatic mitral valve disease in a developing country. Correlations among clinical presentation, surgical pathological findings, and hemodynamic sequelae. Ann Intern Med 1994; 120:177-83.

Marijon E, Ou P, Celermajer DS, Ferreira B, Mocumbi AO, Jani D, et al. Prevalence of rheumatic heart disease detected by echocardiographic screening. N Engl J Med. 2007; 357 (5): 470-6.

Marijon E, Ou P, Celermajer DS, Ferreira B, Mocumbi AO, Sidi D, et al. Echocardiographic screening for rheumatic heart disease. (Editorial) Bull World Health Organ 2008;86:84.

Markowitz M. Gordis L. Rheumatic Fever. W. B. Saunders Co, 2<sup>nd</sup> Ed. Philadelphia; 1972, p.137.

McDonald M, Brown A, Noonan S, Carapetis JR. Preventing recurrent rheumatic fever: the role of register based programmes. Heart 2005; 91:1131-3.

Meira ZMA. Cardiopatia reumática em crianças e adolescentes: aspectos clínicos e ecocardiográficos, evolução e prognóstico. [Tese de Doutorado em Pediatria]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2000.

Meira ZMA, Goulart EMA, Colosimo EA, Mota CCC. Long term follow up of rheumatic fever and predictors of severe rheumatic valvar disease in Brazilian children and adolescents. Heart 2005; 91(8):1019-22.

Meira ZMA, Goulart EMA, Mota CCC. Estudo Comparativo das Avaliações Clínica e Ecocardiográfica Doppler na Evolução das Lesões Valvares em Crianças e Adolescentes Portadores de Febre Reumática. *Arq Bras Card* 2006;86(1): 32-38.

Meira ZMA, Goulart EMA, Rocha FD, et al. Influência dos surtos de recidiva da febre reumática no desenvolvimento de valvopatia crônica em crianças e adolescentes. *Rev Med MG* 2008;18(4): 236-242.

Meira ZMA, Mota CCC, Tonelli E, Nunan EA, Mitre AM, Moreira NS. Evaluation of secondary prophylactic schemes based on benzatine penicillin G for rheumatic fever in children. *J Pediatr* 1993; 123(1):156-7.

Minich LL, Tani LY, Veasy LG. Role of echocardiography in the diagnosis and follow-up Evaluation of Rheumatic Carditis. In: Narula J, Virmani R, Reddy KS, Tandon R. *Rheumatic Fever*. Washington: American Registry of Pathology, 1999: p. 307-315.

Morcerf FAP. *Ecocardiografia Uni-bidimensional, transesofágica e Doppler*. Ed. Revinter, 2ª ed. Rio de Janeiro, 1996, p. 59-65 e 571-72.

Mota CCC, Aiello VD, Anderson RH. Rheumatic Heart Disease. In: Anderson RH, Baker EJ, Penny DJ *et al*. *Paediatric Cardiology*. 3rd ed. Londres : Elsevier, Cap. 54A, p. 1091-1114, 2010.

Mota CC. Limitations and perspectives with the approach to rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Cardiol Young* 2005; 15: 580-582.

Mota CCC, Meira ZMA. A prevenção da febre reumática. *Rev Med Minas Gerais* 2002; 12 (3 Supl.1): S3-S8.

Mota CCC, Meira ZMA, Graciano RN, Silva MC. Diagnostic aspects, carditis and other acute manifestations of streptococcal infection. *Cardiol Young* 1992; 2:222-228.

Mota CCC, Meira ZMA. Rheumatic fever. *Cardiol Young* 1999; 9:239-48.

Müller RE. *Estudo Longitudinal de Pacientes Portadores de Cardiopatia Reumática no Rio de Janeiro [Dissertação de Mestrado]*. Rio de Janeiro: Pós-graduação em Saúde da Criança e da Mulher, Instituto Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz; 2008a.

Müller RE, Goldenzon AV. Grupo de Trabalho sobre Febre Reumática. Documento Final dos Grupos de Trabalhos do CONSOPERJ - Congresso da Sociedade de Pediatria do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, abril 2006.

Müller RE, Kuschnir MCC, Tura BR, Xavier RMA, Schilke ALT, Nascimento FF, Silva AEA, Lima AB, Carvalho MFC. A new Strategy for Rheumatic Fever Prevention through Health Education - PREFERE Program, Rio de Janeiro, Brazil. In: 2008 World Congress of Cardiology Abstracts, Buenos Aires. *Circulation* 2008b; 117(19): P1141.

Müller RE, Santos MS, Xavier RMA, Silva MJLM, Schilke ALT, Barquette M, Nascimento FF. PREFERE: Aquisição de conhecimento específico em febre reumática – impacto de treinamento de médicos avaliado por pré e pós-testes. In: EPI 2008 18º World Congress of Epidemiology Abstracts. *Brazilian J Epidemiol* set 2008c número especial (versão eletrônica).

Murray CJL. Quantifying the burden of disease: the technical basis for disability-adjusted life years. *Bulletin of the World Health Organization* 1994; 72:429-45.

Nascimento FF, Kuschnir MCC, Müller RE, Maior AS, Espíndola VBP, Silva MJLM, Xavier RMA. O trabalho pedagógico com pacientes de febre reumática e cardiopatias: uma experiência no Instituto Nacional de Cardiologia. *Adolescência & Saúde (UERJ)* 2009; 6:25-29.

Nordet P, Lopez R, Dueñas A, Sarmiento L. Prevention and control of rheumatic fever and rheumatic heart disease: the Cuban experience (1986–1996–2002). *Cardiovasc J Afr* 2008; **19**: 135–140.

Narula J, Chandrasekhar Y, Rahimtoola S. Diagnosis of Active Rheumatic Carditis. *The Echoes of Change. Circulation* 1999;100: 1576-1581.

Pelajo CF, Lopez-Benitez JM, Torres JM, De Oliveira SKF. Adherence to secondary prophylaxis and disease recurrence in 536 Brazilian children with rheumatic fever. *Pediatric Rheumatology*. 2010; 8 (22). doi:10.1186/1546-0096-8-22

Pereira BA, da Silva NA, Andrade LE, Lima FS, Gurian FC, de Almeida Netto JC. Jones criteria and underdiagnosis of rheumatic fever. *Indian J Pediatr* 2007 Feb; 74(2): 117-21.

Perry GJ, Helmcke F, Nanda NC, Byard C, Soto B. Evaluation of aortic insufficiency by Doppler color flow mapping. *J Am Coll Cardiol* 1987;9: 952-959.

Pinto Júnior VC, Rodrigues LC, Muniz CR. Reflexions about formulation of politics for attention to cardiovascular pediatrics in Brazil. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2009; 24(1):73-80.

PNAD/IBGE (2000). Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil. Disponível em [www.ibge.gov.br](http://www.ibge.gov.br).

Pomerantzeff PM, Barbosa GV, de Sousa Filho BS, Brandão CMA, Ribeiro EJ, Costa FDA, *et al.* Diretrizes de Cirurgia nas Valvopatias. *Arq Bras Cardiol* 2004; 82(supl V): 22-33.

Pomerantzeff PM, Brandao CM, Faber CM, Grinberg M, Cardoso LF, Tarasoutchi F, Stolf NA, Verginelli G, Jatene AD. Plástica da valva mitral em portadores de febre reumática. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 1998; 13(3): 211-5.

Pomerantzeff PMA, Brandão CMA, Leite Filho OA, Guedes MAV, Da Silva MF, Grinberg M, Stolf NAG. Mitral valve repair in patients with rheumatic mitral insufficiency. Twenty years of techniques and results. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2009; 24(4): 485-489.

Pomerantzeff PM, Snitcowsky R, Trevisan IV, Marcial MB, Verginelli G, Jatene AD. Surgical treatment of acute episodes of rheumatic fever. *Cardiol Young* 1992; 2:244-46.

Portaria nº 4905 [ERERJ - Escritório de Representação do Rio de Janeiro do Ministério da Saúde]. Designa Centros de Referência e constitui o Grupo de Trabalho em Febre Reumática do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, em 14 de dezembro de 1995.

Prendergast BD, Tornos P. Surgery for Infective Endocarditis : Who and When? *Circulation* 2010, 121:1141-1152.

Ravisha MS, Tullu MS, Kamat JR. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: clinical profile of 550 cases in India. *Arch Med Res* 2003; 34: 382-7.

Rich S. Pulmonary Hypertension. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P. *Heart Disease*. WB Saunders Co. 6<sup>th</sup> Ed. Philadelphia, 2001, p. 1908.

Rocha E Silva A, Herdy GVH, Vieira AA, Simões LC. Plastia mitral cirúrgica em crianças com febre reumática. *Arq Bras Cardiol* 2009; 92(6):433-438.

Sampaio RO, Fae KC, Demarchi LMF, Pomerantzeff PMA, Aiello VD, Spina GS, Tanaka AC, Oshiro SE, M Grinberg, J Kalil, L Guilherme. Rheumatic heart disease: 15 years of clinical and immunological follow-up. *Vascular Health and Risk Management* 2007; 3(6):1007–1017.

Sanders CA, Austen WG, Harthorne JW, Scannell JG. Diagnosis and surgical treatment of mitral regurgitation secondary to ruptured chordae tendineae. *N Engl J Med* 1967; 276: 943–949.

Sanyal SK, Berry AM, Duggal S, Hooja V, Ghosh S. Sequelae of the initial attack of acute rheumatic fever in children from north India. A prospective 5-year follow-up study. *Circulation* 1982; 65: 375-379.



Sbaffi F, Gracie ESL. É a febre reumática um problema de saúde pública? Rev SOCERJ 1994; 7(3):106-108.

Sbaffi F, Gracie ESL, Moraes CAP, Silva A, Serra Jr. A, Ravaglio AE, Bica BG, Sayeg D, Lucas E, Correa E, Chamié F, Sztajnbok FR, Stewart L, Magalhães ME, Federici MG, Carvalho MFC, Ellis R, Müller RE, Gondim RS, Motta R, Pereira SJ, Feitosa SK, Ramos S, Grimaldi V, Moraes Z. Papel do Pediatra na Prevenção da Febre Reumática. Arq Bras Pediat 1995; 2(5): 123-125.

Seckeler MD, Hoke TR. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. Clinical Epidemiology 2011; 3:67–84.

Schoen FJ, St John Sutton M. Contemporary issues in the pathology of valvular disease. Hum Pathol 1987; 18:568.

Silva AEA. Perfil clínico-epidemiológico de pacientes com cardiopatia reumática atendidos em hospital pediátrico da rede pública [Dissertação de Mestrado]. Niterói: Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Universidade Federal Fluminense, 2006.

Silva CHM, and the Pediatric Rheumatology Committee, São Paulo Society of Pediatrics. Rheumatic fever: a multicenter study in the state of São Paulo. Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo. 1999; 54: 85-90.

Silva EEC, Guimaraes ICB, Pedrosa KLM, Magalhães Filho J, Souza AKS, de Souza PG. Características clínico-epidemiológicas da cardiopatia reumática num serviço de Cardiologia Pediátrica de Hospital terciário. Arq Bras Cardiol 2009;93 (3 supl.1): 1-223.

Skoularigis J, Sinovich V, Joubert G, Sareli P. Evaluation of the long-term results of mitral valve repair in 254 young patients with rheumatic mitral regurgitation. Circulation 1994; 90: 167-74.

Sliwa K, Carrington M, Mayosi BM, Zigiriadis E, Mvungi R, Stewart S. Incidence and characteristics of newly diagnosed rheumatic heart disease in Urban African adults: insights from the Heart of Soweto Study. European Heart Journal 2010; 31:719–727.

Smith MT, Lester-Smith D, Zurynski Y, Noonan S, Carapetis JR, Elliott EJ. Persistence of acute rheumatic fever in a tertiary children's hospital. Journal of Paediatrics and Child Health 2011; 47:198–203.

Snider AR, Serwer GA, Ritter. Methods for obtaining quantitative information from echocardiographic examination. In: Snider AR, Serwer GA, Ritter SB. Echocardiography in Pediatric Heart Disease. Mosby Co, 2<sup>nd</sup> Ed. St. Louis, 1997, p. 135-40.

Snitcowsky R. Evolução tardia do implante de prótese de dura-mater em posição mitral. Estudo de pacientes em idades inferiores a 16 anos [Tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, 1983.

Snitcowisky R. Febre reumática. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 1993; 3:V.

Snitcowsky R. Medical treatment of acute episodes of rheumatic fever. Cardiol Young 1992; 2:240-43.

Snitcowsky R. Rheumatic fever prevention in industrializing countries: problems and approaches. Pediatrics 1996 Jun; 97(6):996-8.

Solymar L, Rao S, Mardini MK, Fawzy ME, Guinn G. Prosthetic valves in children and adolescents. Am Heart J 1991; 121(2- Part I): 557-568.

Spina GS. Doença reumática: negligenciada, mas ainda presente e mortal. Rev Med (São Paulo). 2008;87(2):128-41.

Szklo M, Nieto F J. Epidemiology: Beyond the Basics. Annapolis: Aspen Publishers, 2000.

Tani LY, Veasy LG, Minich LL, Shaddy RE. Rheumatic fever in children younger than 5 years: is the presentation different? Pediatrics 2003; 112: 1065-1068.

Talwar S, Jayanthkumar HV, Sharma G, Kumar AS. Quadriavalvular rheumatic heart disease. International Journal of Cardiology 2006; 106: 117-18.

Taranta A, Markowitz M. Rheumatic Fever. Kluwer Academic Publishers, 2<sup>nd</sup> Ed. Boston; 1989, p.67-68.

Tarasoutchi F, Montera MW, Grinberg M, Barbosa MR, Piñeiro DJ, Sánchez CRM, et al. Diretriz Brasileira de Valvopatias - SBC 2011 / I Diretriz Interamericana de Valvopatias - SIAC 2011. Arq Bras Cardiol 2011; 97(5 supl. 3): 1-67.

Tasca R. Valor do ecocardiograma transesofágico nas valvulopatias.: importância no diagnóstico diferencial. In: Argüelles E. Atualização em Febre Reumática e Doenças Valvulares do Coração. Rio de Janeiro: Ed. Revinter, 2002: p.13-17.

Terreri MTRA, Caldas AM, Len CA, Ultchak F, Hilário MOE. Características Clínicas e Demográficas de 193 Pacientes com Febre Reumática. Rev Bras Reumatol 2006; 46(6):385-39.

Terreri MT, Len C, Hilário MOE, Goldenberg J, Ferraz MB. Utilização de recursos e custos de pacientes com febre reumática. Rev Bras Reumatol 2002; 42(4): 211-17.

Tompkins DG, Baxerbaum B, Liebman J. Long-term prognosis of rheumatic fever patients receiving regular intramuscular benzathine penicillin. *Circulation* 1972; 543-551.

Torres RPA. Febre Reumática. *Epidemiologia e Prevenção. Arq Bras Cardiol* 1994; 63(5):439-40.

Travancas PR, Dorigo AH, Simões LC, Fonseca SC, Bloch KV, Herdy GV. Comparison of mechanical and biological prostheses when used to replace heart valves in children and adolescents with rheumatic fever. *Cardiol Young*. 2009 Apr;19(2):192-7.

United Kingdom and United States Joint Report on Rheumatic Heart Disease The Natural History of Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease – Ten-Year Report of a Cooperative Clinical Trial of ACTH, Cortisone, and Aspirin. *Circulation* 1965; 32: 457-76.

Vasan RS, Selvaraj N. Natural History of Acute rheumatic Fever. In: Narula J, Virmani R, Reddy KS, Tandon R. *Rheumatic Fever*. Washington: American Registry of Pathology, 1999: p. 347-358.

Vasan R, Shrivastava S, Vijayakumar M., Narang R, Lister B, Narula J. Echocardiographic evaluation of patients with acute rheumatic fever and rheumatic carditis. *Circulation* 1996; 94:73-82.

Veasy LG, Tani LY. A new look at acute rheumatic mitral regurgitation. *Cardiol Young* 2005; 15: 568–577.

Velloso LG, Mansur AJ, Grinberg M. Fatal active rheumatic disease. Study of 13 necropsy cases. *Arq Bras Cardiol* 1991; 56: 269–273.

Vermilion RP. Basic Physical Principles. In: Snider AR, Serwer GA, Ritter SB. *Echocardiography in Pediatric Heart Disease*. Missouri, 2<sup>nd</sup> ed, Mosby-Year Book: 1997, p. 1-10

Vijayalakshmi IB, Mithravinda J, Deva ANP. The role of echocardiography in diagnosing carditis in the setting of acute rheumatic fever. *Cardiol Young* 2005; 15: 583–588.

Victor S. Dilemmas in the management of rheumatic heart disease. *J Indian Med Assoc* 1999 Jul; 97(7): 265-70.

Xavier RMA, Nolasco M, Müller RE, Santos MS, Lima ABR, Lucas MJ, Schilke ALT. *PREFERE - Da Informação à Prevenção*. Editorial Laranjeiras (Rio de Janeiro) 2004; 1(1):61-63.

Wilson W, Taubert KA, Gewitz M et al.: Prevention of infective endocarditis. Guidelines from the American Heart Association. A Guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007; 116: 1736–54.

Wisnibaugh T, Skudicky D, Sareli P. Prediction of outcome after valve replacement for rheumatic mitral regurgitation in the era of chordal preservation. *Circulation* 1994, 89:191-197.

World Health Organization. Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. Report of a WHO Expert Consultation. Geneva, 29 Oct-1Nov 2001. WHO technical report series, 923. Geneva, 2004.

World Health Organization. Who model prescribing information. Drugs used in the treatment of streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever. Geneva, 1999.

WHO, World Health Organization. Young People's Health – a Challenge for Society. Report of a WHO Study Group on Young People and Health for All. Technical Report Series 731. Geneva: WHO, 1986.

Yacoub MH, Cohn LH. Novel Approaches to Cardiac Valve Repair: From Structure to Function: Part II. *Circulation* 2004; 109: 1064-1072.

## Apêndice 1

### O papel precursor dos bancos de dados de pacientes com cardiopatia reumática no INC

O primeiro banco de dados reunindo as informações sobre pacientes com cardiopatia reumática no INC teve origem nos anos 90, quando a instituição foi definida como um dos centros de referência em febre reumática do estado e esta autora representava a instituição junto ao Grupo de Trabalho de Febre Reumática do Rio de Janeiro (GT-FR) (Portaria nº 4905, 1995; Sbaffi *et al.*, 1994; Sbaffi *et al.*, 1995; Sbaffi & Gracie, 1996; Müller & Goldenzon, 2006), e compilou as informações disponíveis dos pacientes em acompanhamento com CR no Serviço de Cardiopediatria (atual Serviço de Cardiologia da Criança e do Adolescente) do INC, utilizando para tal um formulário básico proposto pelo próprio GT-FR e implementado também em outras instituições. Infelizmente este banco de dados não foi oficializado na instituição, e nem o Rio de Janeiro implantou o sistema de notificação para a doença em questão até os dias de hoje.

O segundo banco de dados foi criado em 1997, originalmente para o controle da aplicação da penicilina secundária para os pacientes com CR, registro esse que contava já na época com 243 pacientes cadastrados. Este banco de dados foi modificado, ampliado, e a partir de 2000 passou a ser o banco de dados do Serviço de Doenças Oroalvares, incluindo informações detalhadas sobre cirurgia cardíaca e outros procedimentos, contando atualmente com cerca informação de cerca de 6.900 pacientes.

Para a elaboração desses dois bancos de dados foi utilizado o Programa Microsoft ACCESS. A partir desses dois bancos já organizados, foi criado o banco de dados para o seguimento da coorte de crianças e adolescentes com CR do INC no período do estudo em questão. Este banco de dados serviu de base para o estudo longitudinal observacional apresentado em dissertação de mestrado por esta autora há cerca de 3 anos, quando foi analisada 50% da amostra (Müller, 2008a), e agora para o presente estudo com o total de 348 pacientes, após a seleção e exclusões de outras cardiopatias e patologias associadas.

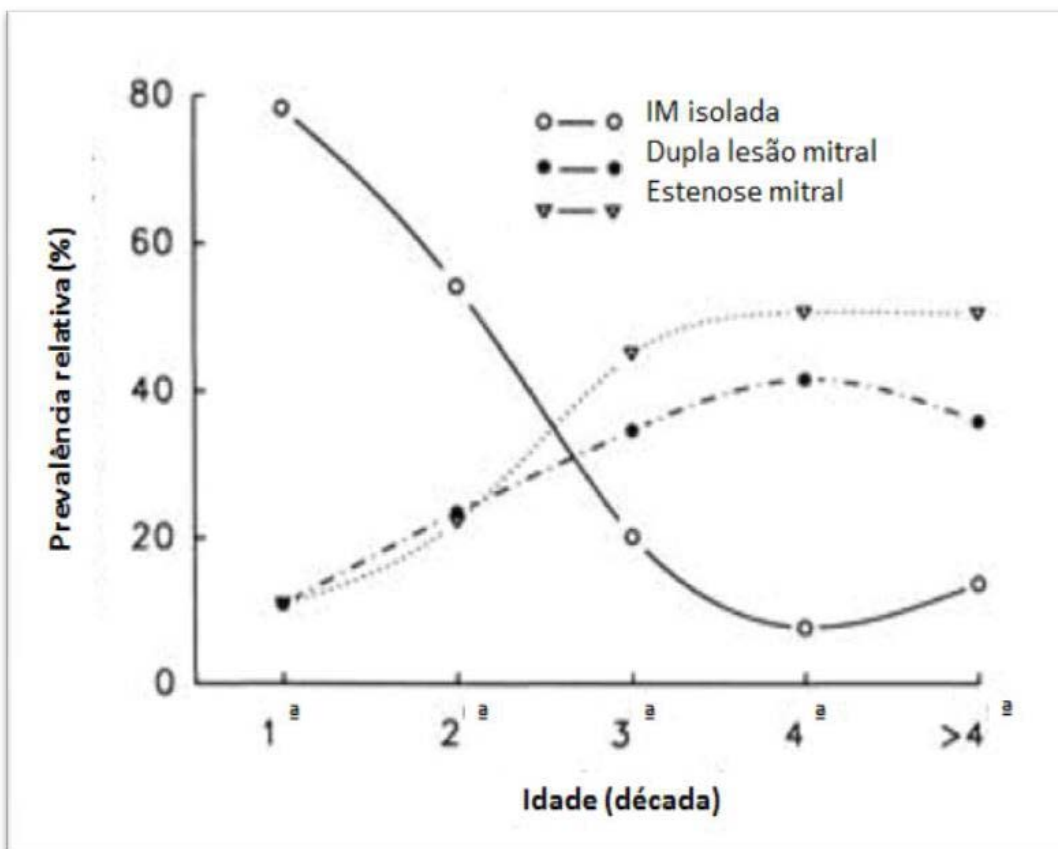


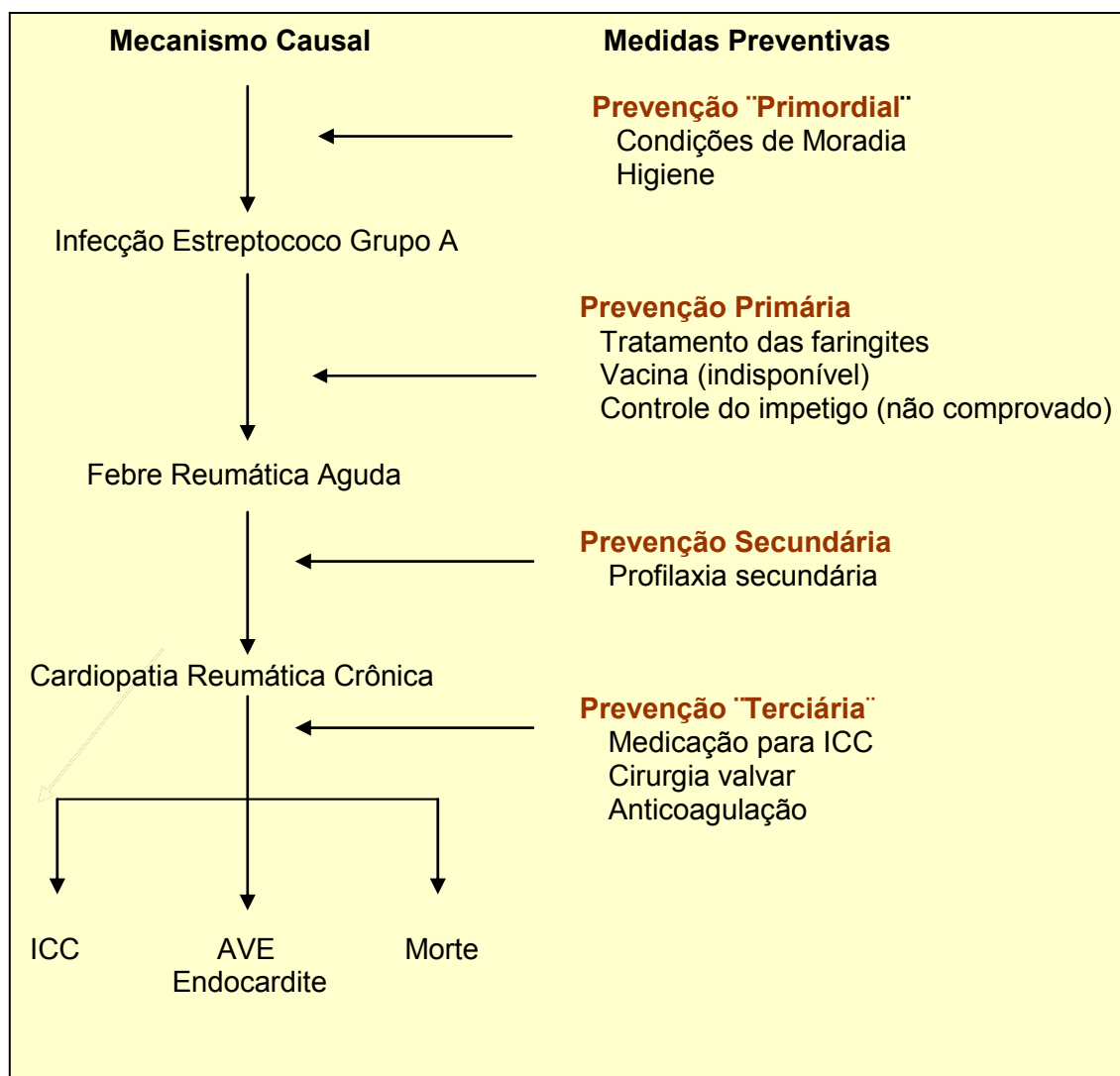
Figura 2.3 - Análise da progressão temporal da prevalência relativa das lesões da válvula mitral: IM isolada, DLM e EM isolada, segundo a idade em décadas. Adaptado de Marcus *et al.*, 1994

As lesões de insuficiência valvar determinam, do ponto de vista hemodinâmico, sobrecarga de volume, causando dilatação das cavidades esquerdas (AE e VE) e disfunção ventricular esquerda; enquanto que as lesões de estenose levam a sobrecarga de pressão, para o qual a resposta do músculo cardíaco é o grande aumento do AE no caso da EM.

Ocorre, entretanto, que a sobrecarga de volume da IM crônica pode ser bem tolerada por muitos anos, permanecendo o paciente assintomático, em CF I, o que retarda o reconhecimento da disfunção ventricular, divisor de águas para a indicação cirúrgica. Os pacientes com IM grave podem evoluir com grande aumento do AE - átrio esquerdo gigante – e apresentar fibrilação atrial (FA) como

Atualmente são reconhecidos 4 níveis de prevenção para a FR e CRC, conforme representado no Quadro 2.4.

Quadro 2.4 – Mecanismo causal e potenciais medidas preventivas para a febre reumática e cardiopatia reumática crônica. Traduzido e adaptado de Carapetis JR, 2007.



A partir do reconhecimento dos determinantes sociais das doenças, cria-se o conceito de prevenção primordial, que na FR representaria a melhoria das condições de moradia e higiene, influenciando na diminuição da transmissão do



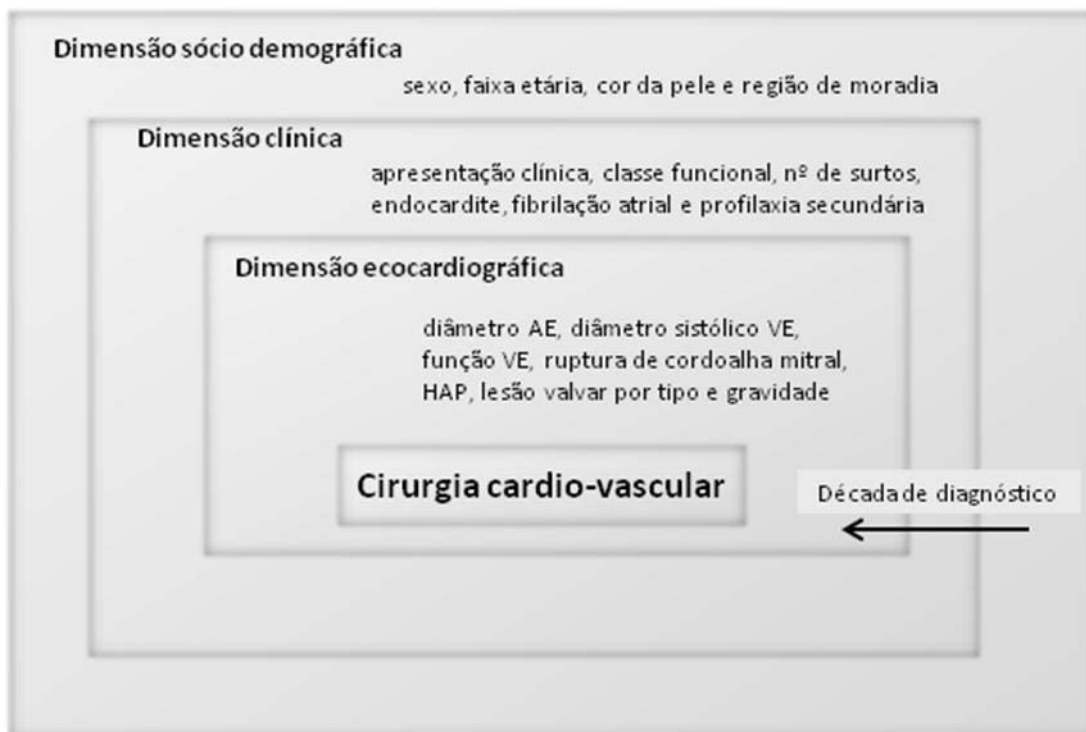


Figura 2.5 – Proposta de modelo teórico para o estudo da sobrevivência até a cirurgia para a coorte de pacientes com CR do INC.

A terceira dimensão diz respeito às informações coletadas ao exame ecocardiográfico e que retratam a situação da lesão valvar do indivíduo e sua repercussão hemodinâmica. Finalmente a avaliação da década em que o paciente foi cadastrado para acompanhamento é considerada como uma forma de captar as informações sobre mudanças tecnológicas que possam influenciar no seu cuidado e procedimento cirúrgico, e esta perpassa todas as outras dimensões.

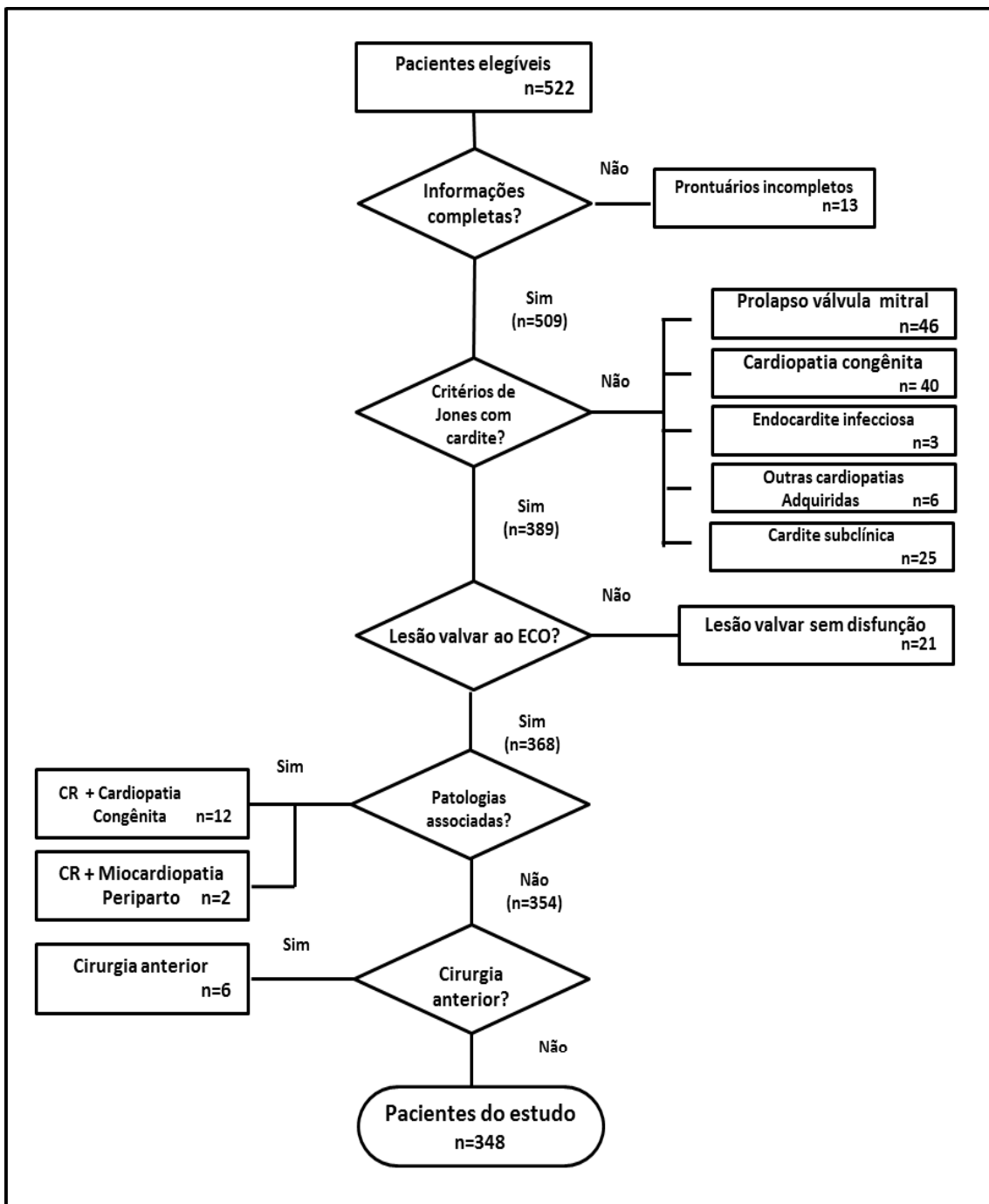


Figura 4.1 – Fluxograma da população de estudo com as etapas do processo de formação da coorte de pacientes com CR (n=348) do INC RJ.

Na avaliação subjetiva da função de VE, foram identificados 32 pacientes (9,2%) com disfunção ventricular, que foram submetidos a cirurgia em 75% dos casos, enquanto os sem disfunção o foram em 35,4% dos casos. As curvas de sobrevivência traduzem a diferença encontrada nas informações fornecidas pelas duas metodologias, sendo o tempo mediano dos pacientes com disfunção ventricular de 1,6 anos, enquanto o de pacientes sem disfunção foi de 22,2 anos (Figura 5.15). O risco de sofrer o evento dos pacientes com disfunção na primeira avaliação foi estimado em mais de três vezes ( $HR=3,62$ ) em relação aos pacientes sem disfunção (Tabela 5.3). Optou-se por manter a avaliação subjetiva da função do VE para a análise multivariada.

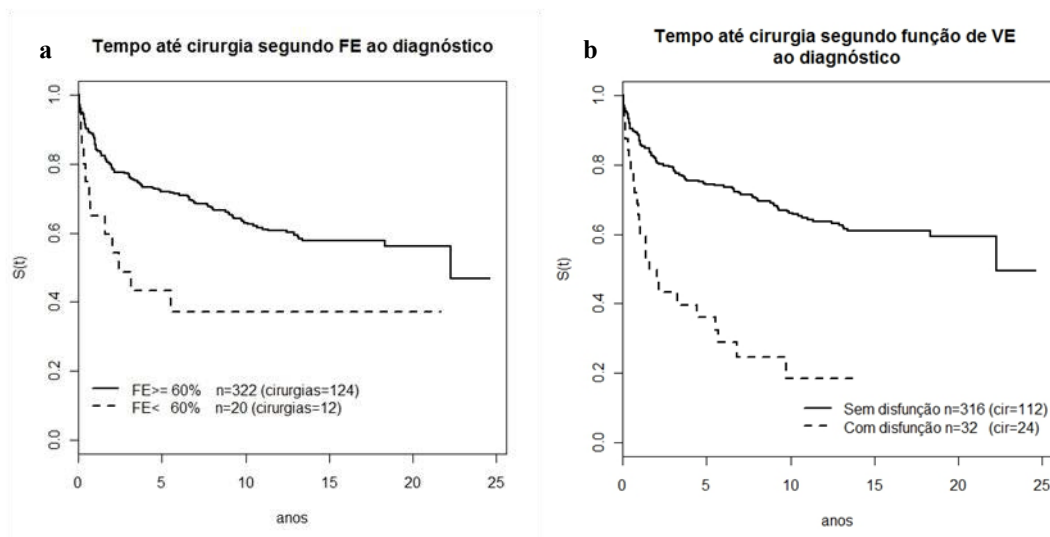


Figura 5.15 - Curvas de sobrevivência do tempo desde o diagnóstico até a cirurgia para a coorte de pacientes com CR do INC RJ, estratificadas pela função do ventrículo esquerdo ao diagnóstico e estimada por Kaplan Meier (tempo em anos). No gráfico a, estimativa pela fração de ejeção (FE) ( $n=342$ ) e, em b, pela avaliação subjetiva do examinador ao ecocardiograma ( $n=348$ ).

A covariável HAP foi avaliada pela informação deste diagnóstico nos laudos ecocardiográficos e esteve presente para 26,1% da coorte. A proporção de