

Prevenção de febre reumática: perspectivas atuais e futuras

Prevention of rheumatic fever: current and future trends

DOI:10.34117/bjdv7n6-675

Recebimento dos originais: 29/05/2021

Aceitação para publicação: 29/06/2021

Andrey Modesto Velasquez Lins

Acadêmico de Medicina
Centro Universitário Serra dos Órgãos
Rio de Janeiro (RJ)
E-mail: andreymodesto@hotmail.com

Anna Júlia de Contte Laginestra

Acadêmica de Medicina
Centro Universitário Serra dos Órgãos,
Nova Friburgo (RJ)
E-mail: annajulialaginestra@gmail.com

Clara Alvarenga Moreira Carvalho Ramos

Acadêmica de Medicina
Centro Universitário Serra dos Órgãos
Andradas (MG)
E-mail: clara_a_mc_ramos@hotmail.com

Danielle Paola Padilha de Lucca

Acadêmica de Medicina
Centro Universitário Serra dos Órgãos,
Rio De Janeiro (RJ)
E-mail: danilucca3@hotmail.com

Karine Garcia Pires

Acadêmica de Medicina
Centro Universitário Serra dos Órgãos
Teresópolis (RJ)
E-mail: karine.pires1@hotmail.com

Maria Catalina Rodriguez Charry

Acadêmica de Medicina
Centro Universitário Serra dos Órgãos
Niterói (RJ)
E-mail: maria.charry1@hotmail.com

Marcel Vasconcellos

Professor do Centro Universitário Serra dos Órgãos
Teresópolis (RJ)
E-mail: marcelvasconcellos@unifeso.edu.br

RESUMO

A Febre reumática é uma doença inflamatória cujo agente etiológico *Streptococcus* β -hemolítico do Grupo A, é comum em crianças e adolescentes que possuem suscetibilidade genética. As sequelas da Febre reumática (FR), perduram por toda vida, à exemplo da cardite. O estudo tem por objetivo revisar as estratégias de prevenção atualmente utilizadas na doença. Realizou-se uma revisão narrativa, utilizando as bases de dados do MEDLINE/PubMed®, SciELO e EBSCO. Após a leitura dos resumos ou texto completo, foram selecionadas 14 publicações. Também foram utilizadas informações da Sociedade Brasileira de Pediatria e da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Considerando que a FR pode advir de uma faringoamigdalite estreptocócica, torna-se necessário iniciar a profilaxia primária para impedir sua evolução, por meio do uso da Penicilina G Benzatina por via IM. Como profilaxia secundária, ou seja, quando o paciente já possui a doença, é vital impedir que haja colonização pelo agente etiológico, trazendo recidivas ou mesmo agravamento das lesões cardíacas. Outro aspecto relevante é a baixa adesão de uma parcela dos pacientes devido ao tratamento ser doloroso. Portanto, é preciso acompanhar e incentivar a profilaxia, lembrando de sua importância ímpar na doença e estar atento às condições socioeconômicas do paciente, as quais se influenciam diretamente no contágio. Atualmente, uma forma de prevenção promissora, se relaciona com o desenvolvimento e validação de uma vacina pela Universidade de São Paulo (USP), a qual encontra-se em fase pré-clínica. No entanto, há que se considerar a dificuldade em sua produção, haja vista que o *Streptococcus pyogenes* possui mais de 250 cepas. A FR é uma patologia de caráter multissistêmico e que ainda representa um grave problema de saúde pública. Apesar do potencial dano permanente da FR no organismo, a doença é passível de prevenção.

Palavras-Chave: Febre Reumática, *Streptococcus Pyogenes*, Prevenção de Doenças, Políticas Públicas de Saúde.

ABSTRACT

Rheumatic fever is an inflammatory disease whose etiologic agent Group A β -hemolytic streptococci is common in children and adolescents with genetic susceptibility. The sequelae of rheumatic fever (RF) last for lifetime, like carditis. The study aims to review the prevention strategies currently used in the disease. A narrative review was carried out using the MEDLINE/PubMed®, SciELO and EBSCO databases. After reading the abstracts or full text, 14 publications were selected. Information from the Brazilian Society of Pediatrics and the Brazilian Society of Cardiology was also used. Considering that RF can result from streptococcal pharyngotonsillitis, it is necessary to start primary prophylaxis to prevent its evolution, through the use of IM Penicilin G- Benzatine. As secondary prophylaxis, that is, when the patient already has the disease, it is vital to prevent colonization by the etiologic agent, causing recurrences or even worsening of cardiac lesions. Another relevant aspect is the low adherence of a portion of patients due to the painful treatment. Therefore, it is necessary to monitor and encourage prophylaxis, remembering its unique importance in the disease and being aware of the patient's socioeconomic conditions, which directly influence the contagion. Currently, a promising form of prevention is related to the development and validation of a vaccine by the University of São Paulo (USP), which is the pre-clinical phase. However, the difficulty in its production must be considered, given that *Streptococcus pyogenes* has more than 250 strains. RF is a multisystemic pathology and still represents a serious public health problem. Despite the potential permanent damage of RF in the body, the disease is preventable.

Keywords: Rheumatic Fever, Streptococcus Pyogenes, Prevention of Diseases, Public Health Policies.

1 INTRODUÇÃO

A Febre reumática (FR) é uma doença inflamatória de natureza autoimune, em indivíduos geneticamente suscetíveis, desencadeada após um episódio de faringotonsilite, tendo por agente etiológico o Estreptococo β -hemolítico do Grupo A (EBGA). Estudos apontam que 37% das faringites decorrem dos estreptococos do grupo A, sendo mais importante o Streptococcus pyogenes. Entre elas, cerca de 0,3% a 3% dos pacientes podem evoluir para FR caso não sejam adequadamente tratados (GOLDENZON, 2016). O Brasil apresenta uma média de 30.000 casos da doença a cada ano e aproximadamente 70% dos indivíduos acometidos evoluem com cardite (FIGUEIREDO, 2019).

Especialmente em crianças e adolescentes, a patologia desenvolve-se em associação à infecção da orofaringe pelo Estreptococo β -hemolítico do Grupo A (EBGA). Alguns fatores socioeconômicos e ambientais, como a desnutrição, moradia em aglomerados e falta de assistência médica adequada, acarretam maior probabilidade para o desenvolvimento da faringotonsilite estreptocócica. Concomitantemente à infecção, devem coexistir fatores genéticos de suscetibilidade à doença (ARQ. BRAS. CARDIOL, 2009).

A faringoamigdalite apresenta algumas manifestações clínicas importantes que corroboram com o seu diagnóstico, o qual deve ser feito de forma precoce para que o indivíduo seja corretamente tratado, caracterizando a prevenção primária contra a FR (BARBOSA, 2009).

Dado o início do processo infeccioso, pode haver a existência de processo autoimune por mimetismo molecular, apresentando reação cruzada com tecido cardíaco e/ou sistema nervoso. Os antígenos provenientes das toxinas extracelulares dos estreptococos, estimulam células T, levando a ativação de receptores do tipo V- β com moléculas da classe II MHC. Essas células T ao serem ativadas irão liberar interleucinas, TNF e gama-interferon que irão exacerbar o dano patológico (RACHID, 2003).

Para que ocorram as manifestações da FR, inicialmente temos um período de latência de no máximo 3 semanas após o contágio estreptocócico. O diagnóstico definitivo necessita de sinais e sintomas associados a exames complementares e ao Critério de Jones. Sendo este último confirmado quando houver a presença de dois critérios maiores

ou de um critério maior com dois menores, além da evidência de infecção estreptocócica prévia (BARBOSA, 2009).

Em relação aos critérios, estes podem ser classificados em maiores ou menores, sendo os primeiros: artrite, cardite, coreia, nódulos subcutâneos e eritema marginado. Nos menores encontra-se: febre, artralgia, aumento no intervalo PR no eletrocardiograma e aumento dos reagentes de fase aguda. Para a confirmação do diagnóstico é necessária a confirmação de uma infecção estreptocócica recente, podendo ser confirmado laboratorialmente com elevados títulos de anticorpos antiestreptocócicos (ASO) ou cultura de orofaringe positiva para *Streptococcus pyogenes* (OLIVEIRA, 2017).

2 JUSTIFICATIVA

Considerando que em países de baixa e média renda, a doença reumática cardíaca (DRC) é uma das principais doenças não transmissíveis, e responsável por até 1,4 milhão de mortes anualmente (FIGUEIREDO, 2019), o estudo da FR adquire relevância.

A partir da análise dos dados apresentados, a FR no Brasil é a principal causa de cardiopatia adquirida entre 5 e 15 anos (infância e adolescência). A evidência corrobora com o aumento dos custos ao sistema de saúde público pela quantidade de cirurgias valvares que são realizadas anualmente e quantidade de consultas e exames realizados por cada paciente.

Além disso, tem-se prejuízo da vida escolar e na inserção ao mercado de trabalho. A implantação de um programa de saúde no qual vise a prevenção e tratamento adequado da faringoamigdalite estreptocócica poderá favorecer menor incidência de FR na sociedade diminuindo os custos para a saúde pública.

3 OBJETIVOS

Objetivo geral

Discutir as estratégias de prevenção da Febre reumática e como realizá-las.

Objetivos específicos

- Compreender a relação do quadro infeccioso de faringoamigdalite estreptocócica com a Febre reumática;
- Discutir a prevenção primária da Febre reumática e sua importância;
- Conhecer as medidas de prevenção secundária para Febre reumática;

- Avaliar as repercussões da prevenção secundária nas complicações consequentes da Febre reumática;
- Apresentar a vacina desenvolvida pela Universidade de São Paulo, para a Febre reumática.

4 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de agosto de 2019 a outubro de 2020. Foram utilizadas as bases de dados do MEDLINE/PubMed®, SciELO e EBSCO, e os seguintes descritores (DeCS/MeSH) na língua portuguesa: “febre reumática”, “prevenção de doenças”, “Critérios de Jones”, “estreptococo beta hemolítico”. No idioma inglês utilizou-se: “Streptococcal infection”, “Rheumatic fever”,

Foram identificados 176 publicações. Após análise dos títulos e resumos, foram selecionados 14 artigos cujo resumo ou texto completo abordou a FR como fator de risco para outras doenças, suas relações com aspectos sociais, sua etiologia multifatorial e possíveis medidas de prevenção. Foi acrescentado à pesquisa, dados da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e das Diretrizes brasileiras para o diagnóstico, tratamento e prevenção da Febre reumática.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir do conhecimento de que a FR é consequência do quadro infeccioso de faringoamigdalite estreptocócica, o correto reconhecimento e tratamento da infecção é fundamental para evitar o surgimento da FR.

O diagnóstico é realizado a partir das manifestações clínicas do paciente, como febre elevada, mal estar, vômitos, edema de orofaringe, além de petéquias e exsudato purulento e gânglios cervicais palpáveis e dolorosos. Na confirmação laboratorial da infecção pelo Estreptococos β -hemolítico do Grupo A, utiliza-se como padrão-ouro a cultura de orofaringe. Contudo, em muitos casos, opta-se pelo teste rápido que faz a detecção de antígenos. Outra opção disponível se encontra em testes sorológicos que indicam infecção estreptocócica anterior, não sendo desse modo, útil para diagnóstico de quadros agudos. Entre os exames sorológicos, os comumente utilizados são antiestreptolisina O (ASLO) e a antidesoxyribonuclease B (anti-DNAse) (BARBOSA,2009).

A partir do diagnóstico de faringoamigdalite estreptocócica, deve-se proceder com a profilaxia primária por meio do tratamento do paciente, sendo recomendada dose

única de Penicilina G Benzatina por via intramuscular, realizada até nove dias após início do quadro clínico. O uso da penicilina para a infecção se deve ao seu espectro de ação estreito, baixo custo, eficácia comprovada e de não haver relato na literatura sobre a resistência ao medicamento (PEREIRA, 2017). Embora a alergia à penicilina seja rara, ocorrendo apenas em 0,01% dos casos, ela atinge pacientes na faixa etária dos 20 aos 49 anos, existindo maior risco de reação nos pacientes com histórico de alergia a outras medicações (BARBOSA, 2009).

Estima-se que o custo da profilaxia primária da FR consiste em R\$ 1,50 por dose única, um valor muito pequeno, quando comparado a profilaxia secundária de R\$ 26,00/ano/paciente (BANDEIRA, 2007).

Tabela 1. Profilaxia primária de Febre Reumática

Medicamento/Opção	Esquema	Duração
Penicilina G Benzatina	Peso < 20 kg 600.000 UI IM	Dose única
	Peso ≥ 20 kg 1.200.000 UI IM	
Penicilina V	25-50.000 U/Kg/dia VO 8/8h ou 12/12h	10 dias
	Adulto – 500.000 U 8/8 h	
Amoxicilina	30-50 mg/Kg/dia VO 8/8h ou 12/12h	10 dias
	Adulto – 500 mg 8/8h	
Ampicilina	100 mg/kg/dia VO 8/8h	10 dias
Em caso de alergia à penicilina:		
Esterato de eritromicina	40 mg/kg/dia VO 8/8h ou 12/12h	10 dias
	Dose máxima – 1 g/dia	
Clindamicina	15-25 mg/Kg/dia de 8/8h	10 dias
	Dose máxima – 1.800 mg/dia	
Azitromicina	20 mg/Kg/dia VO 1x/dia (80)	3 dias
	Dose máxima – 500 mg/dia	

Fonte: Diretrizes brasileiras para o diagnóstico, tratamento e prevenção da febre reumática. 2009.

Apesar da simplicidade do tratamento com a penicilina, em muitos casos a dificuldade se encontra na avaliação da necessidade ou não do uso de antibioticoterapia, já que a doença pode ser tanto de origem viral quanto bacteriana, podendo apresentar ampla variedade de agentes etiológicos e não somente o estreptococo do grupo A. Em caso de etiologia bacteriana, o tratamento é feito predominantemente com o uso da amoxicilina. Entretanto, considerando seu amplo espectro de ação, observa-se maior taxa de resistência. A distinção das etiologias virais e bacterianas é predominantemente clínica, mas em casos de dúvida sugere-se realizar o emprego de profilaxia antimicrobiana ou pode-se ainda recorrer ao uso do teste rápido para EBGA, por meio da colheita de amostras por swab estéril na orofaringe. Além do teste, a amostra obtida pode ser utilizada para cultura de estreptococos do grupo A, o que confirma a etiologia da doença e direciona o tratamento a ser escolhido pelo médico. A grande vantagem do uso de testes

microbiológicos, é o de orientar quanto ao antibiótico a ser prescrito, evitando o uso dos medicamentos de forma inadequada e o surgimento de resistência (BERTOLETTI, 2004).

Nos pacientes portadores de FR ou cardiopatia reumática, recomenda-se o uso da profilaxia secundária, importante para impedir colonização pelo estreptococo do grupo A, que pode causar recidivas ou agravar lesões cardíacas residuais (FIGUEIREDO, 2019). A profilaxia secundária é uma boa estratégia para reduzir a mortalidade relacionada à doença, especialmente naquelas relacionadas a valvopatias severas. O tratamento utiliza Penicilina G benzatina de 21 em 21 dias e a duração depende de algumas variáveis, como idade do paciente e acometimento cardíaco. Quando não há acometimento cardíaco recomenda-se antibioticoterapia profilática até os 21 anos ou durante 5 anos após o último episódio, sendo o período mais prolongado o indicado (BARBOSA, 2009).

Tabela 2. Profilaxia secundária FR

Medicamento/Opção	Dose/Via de administração	Intervalo
Penicilina G Benzatina	Peso < 20 kg 600.000 UI IM	21/21 dias
	Peso ≥ 20 kg 1.200.000 UI IM	
Penicilina V	250 mg VO	12/12h
Em caso de alergia à penicilina:		
Sulfadiazina	Peso < 30 Kg – 500 mg VO	1x ao dia
	Peso ≥ 30 Kg – 1 g VO	
Em caso de alergia à penicilina e à sulfa:		
Eritromicina	250 mg VO	12/12h

Fonte: Diretrizes brasileiras para o diagnóstico, tratamento e prevenção da febre reumática. 2009.

Tabela 3. Recomendações para a duração da profilaxia secundária

Categoria	Duração
FR sem cardite prévia	Até 21 anos ou 5 anos após o último surto, valendo o que cobrir maior período ^{B2}
FR com cardite prévia; insuficiência mitral leve residual ou resolução da lesão valvar	Até 25 anos ou 10 anos após o último surto, valendo o que cobrir maior período ²
Lesão valvar residual moderada a severa	Até os 40 anos ou por toda a vida ^{2,B2}
Após cirurgia valvar	Por toda a vida ²

Fonte: Diretrizes brasileiras para o diagnóstico, tratamento e prevenção da febre reumática. 2009.

Nos pacientes que tiveram FR e evoluíram com lesão cardíaca, é preciso considerar a existência de lesão residual e o histórico de cirurgia cardíaca prévia. Em caso de acometimento cardíaco, e não havendo lesão residual, deve-se manter os cuidados

profiláticos até os 25 anos, com tempo mínimo de 10 anos. No caso de haver lesão residual, preconiza-se manter a profilaxia até os 40 anos ou por toda vida. Devido ao tratamento ser doloroso e prolongado, a adesão do paciente às medidas profiláticas é seriamente comprometida, o que requer constante acompanhamento. Programas de incentivo a esses pacientes e comunicação mais frequente com a equipe de cuidados, mostra fortes evidências de aumento na adesão, o que conseqüentemente contribui para menores gastos (OETZEL, 2019).

Além da parte medicamentosa, as condições socioeconômicas são essenciais no auxílio da prevenção da FR. Condições de moradia, higiene e alimentação, quantidade de indivíduos habitando na mesma residência e a dificuldade ao acesso de atendimento médico são alguns dos fatores a serem destacados que interferem na qualidade de vida e para os quais planos de intervenção devem ser elaborados. Considerando o contato direto como meio de transmissão do estreptococo do grupo A, a superlotação de ambientes é um importante fator de risco para surgimento da faringoamigdalite estreptocócica. Dessa forma, se o paciente for geneticamente suscetível, pode desenvolver a Febre reumática. Além disso, por conta da desnutrição, o indivíduo torna-se mais passível ao desenvolvimento de infecções (GUILHERME, 2013). Como demonstração da influência desses fatores, relatou-se a melhora da incidência da doença nos países desenvolvidos onde encontram-se melhores condições de vida e adoção da profilaxia primária com Penicilina G Benzatina.

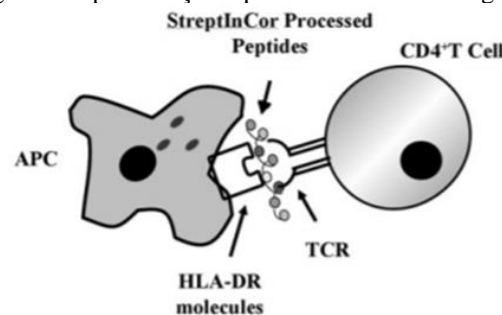
As cepas reumatogênicas do *Streptococcus pyogenes* possuem uma proteína, denominada proteína M, causadora do processo patológico. Com base nesse conhecimento, recentemente foram desenvolvidos testes com intuito de se encontrar uma nova forma de prevenir a FR, através do desenvolvimento de uma vacina contra o agente etiológico (TANDON, 2014). O microrganismo causador possui mais de 250 cepas, porém a produção da vacina considera os 26 sorotipos mais prevalentes, de modo a prevenir a maioria das cepas causadoras da doença. Os sorotipos prevalentes são os seguintes: M24, M5, M6, M19, M29, M14, M1, M12, M28, M3, M1.2, M18, M2, M43, M13, M22, M11, M59, M33, M89, M101, M77, M114, M75, M76 e M92. Essa vacina é derivada da proteína M, de sua região N e C-terminal, sendo sorotipo específica e multivalente. No momento atual, estão sendo testados aproximadamente 12 modelos de vacinas, estando todas em fase pré-clínica.

Reitera-se que apesar da vacina ter um papel importante no auxílio à redução da morbimortalidade pela FR e suas complicações nos países em desenvolvimento, a sua

produção ainda não ocorreu devido à grande diversidade das cepas e de tipos de M proteínas. Acresce a possibilidade de resposta autoimune devido ao mimetismo da cepa com o tecido humano. A fim de se obter maior celeridade nos testes e promover e introdução da vacina, se faz necessário parcerias com instituições como a Organização Mundial da Saúde (OMS), agregando valor público à pesquisa (DING, 2013).

A Universidade de São Paulo (USP), é pioneira no desenvolvimento da vacina no Brasil, sendo esta denominada StreptInCor. A vacina baseia-se na conservação da região M5, que faz parte de um polipeptídeo de 55 aminoácidos no qual os epítomos das células B e T foram preservados. O epítomo é reconhecido e processado por macrófagos, ocorrendo assim a formação de epítomos menores em média de 15 aminoácidos. Em sequência, estes serão apresentadas pelas células HLA II dos macrófagos para os linfócitos T via TCR (receptor de célula T) (Figura 1), sendo assim capaz de gerar a resposta imunológica da vacina^(11,16).

Figura 1. Apresentação e processamento do antígeno à APC



Fonte: Ferreira et al. 2013

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A FR é uma doença de caráter multissistêmico e que representa um grave problema de saúde pública. A doença cursa com diversas manifestações clínicas que afetam negativamente a qualidade de vida do paciente, sendo a cardiopatia sua complicação mais grave a considerar sua cronicidade. Apesar do potencial dano permanente da FR no organismo, a doença é passível de prevenção. O uso da Penicilina G Benzatina tem apresentado resultados na prevenção primária e secundária. A constante vigilância médica, associada a programas multidisciplinares de prevenção e controle da doença, promovem uma assistência integral aos pacientes, seja no âmbito da prevenção ou quanto na minimização de suas repercussões clínicas. O conjunto de tais medidas objetiva menores taxas de lesões residuais e gastos cirúrgicos, além de corroborar na adesão à profilaxia, propiciando o bem-estar biopsicossocial dos pacientes. Ademais,

investimentos vultuosos têm sido realizados em prol de estudos para produção de vacinas contra o *S. pyogenes*. Ainda que em estágio pré-clínico, a validação de uma vacina eficaz contra a doença, poderá reduzir a incidência e prevalência da FR no país.

REFERÊNCIAS

- Bandeira M. Validação dos questionários de qualidade de vida (CHAQ e CHQ-PF50[®]) em pacientes com febre reumática. 2007. 33 f. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2007.
- Barbosa PJB, Muller 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
- Bertoletti JC. Profilaxia da Febre Reumática: Quando e Como Fazer. *Arq Bras Cardiol.* 2004.
- Carvalho MFC, Bloch KV, Oliveira SKF. Quality of life of children and adolescents with rheumatic fever. *J Pediatr.* 2009; 85 (5): 438-442.
- Diaz MCG, Symons N, Ramundo ML, Christopher NC. Effect of a Standardized Pharyngitis Treatment Protocol on Use of Antibiotics in a Pediatric Emergency Department. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004; (158): 977-981.
- Ding Y, Ni Q, Liu J, Yu B. Immunogenicity of a divalent group A streptococcal vaccine. *Rheumatol Int.* 2013; 33 (4): 1013–20.
- Figueiredo ET, Azevedo L, Rezende ML, Alves CG. Febre reumática: uma doença sem cor. *Arq Bras Cardiol* 2019; 113 (3): 345-354.
- Goldenzon AV, Rodrigues MC, Diniz CC. Febre reumática: revisão e discussão dos novos critérios diagnósticos. *Rev Pediatr SOPERJ* 2016; 16 (3): 30-35.
- Guilherme L, Ferreira FM, Kohler KF, Postol E, Kalil J. A Vaccine against: *Streptococcus pyogenes* The Potential to Prevent Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. *Am J Cardiovasc Drugs* 2013; 25 (13): 1-4.
- Oetzel JG, Lao C, Morley M, Penman K, Child M, Scott N, Karalus M. Efficacy of an incentive intervention on secondary prophylaxis for young people with rheumatic fever: a multiple baseline study. *BMC Public Health.* 2019; 5 (19): 385.
- Oliveira SK. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria vol 2. 4ª ed. Barueri: Manole; 2017. 17677-72.*
- Pereira BAF, Belo AR, Silva NA. Febre reumática: atualização dos critérios de Jones à luz da revisão da American Heart Association – 2015. *Rev Bras Reumatol* 2017; 6; 57 (4): 364-368.
- Rachid A. Etiopatogenia da febre reumática. *Rev Bras Reumatol* 2003; 43 (4): 232-237.
- Tandon R. Preventing rheumatic fever: M-protein based vaccine. *Indian Heart J.* 2014; 66 (1): 64-67.

Tipu Chowdhury MSI, Hoque H, Mustafa Zaman MS, Iqba K M Iqba, Mahmood M. Developing a Vaccine for Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease: A Review of Current Research Strategies and Challenges. *Annals of International Medical and Dental Research*. 2019; 5 (3): 44-47.

Vekemans J, Reis FG, Kim JH, Excler JL, Smeesters PR, O'Brien KL, et al. The Path to Group A Streptococcus Vaccines: World Health Organization Research and Development Technology Roadmap and Preferred Product Characteristics. *CID*. 2019; 69 (5): 877-83.