

METILPREDNISOLONA INTRAVENOSA EM ALTAS DOSES (PULSOTERAPIA): POSSÍVEL SOLUÇÃO TERAPÊUTICA PARA A FEBRE REUMÁTICA ATIVA COM CARDITE GRAVE

ANTONIO ALVES DE COUTO, JOÃO CARLOS SOARES MARTINS, ELIANE M. MANSUR,
MARIA LUIZA MEURER ALVES, MARIA ÂNGELA NASCIMENTO, MARIA CÉLIA PARIZE,
LUÍS AUGUSTO F. PINHEIRO, CARLOS AUGUSTO C. FARIA, HERALDO J. VICTER,
VALDEMAR WANDERLEY DA CUNHA, CLODOMIR SOUTO ALMEIDA, RAUL CARLOS PARETO JÚNIOR,
RAYMUNDO DIAS CARNEIRO

Oito pacientes com cardite reumática ativa, a maioria em franca insuficiência cardíaca, foram tratados com esquema de pulsoterapia (1g de metilprednisolona intravenosa). Foram acompanhados por exame clínico, eletrocardiograma, radiografia de tórax, provas de atividade reumática e ecocardiograma. A melhora da insuficiência cardíaca ocorreu em dias. Essa forma de terapêutica tornou possível o controle da insuficiência cardíaca, certamente imunológica, em curto período de tempo e sem efeitos adversos. Ela permitirá, também, maior abrangência em situações especiais de insuficiência cardíaca auto-imune.

A pulsoterapia foi recentemente usada no tratamento da nefrite lúpica¹, bem como tem sido utilizada com experiência favorável na rejeição de transplante renal²⁻⁴. Não há, entretanto, exceto em trabalho de Couto e col.⁶, relato dessa forma de terapêutica na doença reumática. Essa enfermidade pode agredir o coração por mecanismo imunológico, determinando insuficiência cardíaca com gravidade variável. Os pacientes com cardite grave, entretanto, intoxicam-se facilmente com compostos digitálicos. O uso dos corticóides, na doença reumática, é justificado em casos selecionados com insuficiência cardíaca, arritmias ou toxicidade sistêmica, e seu uso por via oral determina efeitos adversos importantes com controle demorado da miocardite. Cria-se uma situação de verdadeiro impasse quando um paciente, usando corticóide oral, desenvolve infecção e não podemos, abruptamente, suspender a corticoterapia. Por essa razão, em oito casos de doença reumática, decidimos usar a pulsoterapia. Vários métodos, principalmente a ecocardiografia, foram utilizados para avaliar os efeitos dessa terapêutica.

MATERIAL E MÉTODOS

Oito pacientes (6 do sexo masculino) foram acompanhados no Hospital Universitário Antônio Pedro

e no Hospital dos Servidores do Estado, de 1978 a 1983. O diagnóstico de cardite ativa reumática foi formulado pelo quadro clínico (cardite com ou sem poliartrite) e exames laboratoriais (antiestreptolisina, o (ASO), mucoproteína, velocidade de hemossedimentação, proteína C reativa, dosagem de imunoglobulinas), incluindo a presença de líquido pericárdico pelo ecocardiograma. O ecocardiograma foi realizado em todos os pacientes antes e depois da pulsoterapia. Alguns pacientes já tinham feito, em outras internações, uso oral de corticosteroide (prednisona) e apenas o terceiro paciente ainda estava sob uso de corticóide oral. Pulsoterapia foi administrada em três dias consecutivos, às 7h30min., na dose de 1 g intravenoso de metilprednisolona em 200 ml de soro glicosado, num período de duas horas, repetida ou diminuída a dose nas semanas seguintes de acordo com a resposta.

O protocolo utilizado foi: 1 g de metilprednisolona IV (solumedrol) em duas horas em 200 ml de soro glicosado, no início, em três sessões semanais, às 7h30 min.; provas de atividade reumática semanais e dosagem de imunoglobulinas; redução da frequência de pulsoterapia: de 3 dias consecutivos para 2 dias semanais, 1 dia semanal e suspensão do esquema; eletroforese das proteínas, eletrocardiograma; antiácido e cimetidina oral nos dias da pulsoterapia

penicilina benzatina intramuscular (1.200.000 U) semanal, no período da internação; excluímos, com rigor, parasitoses (sobretudo estrombiloidíase) e tuberculose, condições que, se não tratadas, podem ter curso grave na vigência da pulsoterapia ou corticoterapia.

APRESENTAÇÃO DOS CASOS

Caso 1 - Paciente masculino, 14 anos, pardo, foi admitido pela terceira vez com história recente de comprometimento poliarticular, dispnéia progressiva intensa e dor precordial pleurítica. Foi verificada, por exame clínico, insuficiência mitral e aórtica, com pressão arterial de 100 x 40 mm Hg e, laboratorialmente, ASO = 1 250 U Todd, proteína C positiva, mucoproteína 9,5 mg/100 ml (normal até 5 mg/100 ml) gamaglobulina = 51,3%, alfa 2 = 5,4% e eletrocardiograma com taquicardia sinusal (140 bpm). No quarto dia de internação, desenvolveu edema pulmonar agudo de difícil controle, sendo iniciada, além de digoxina e furosemida prévios, a pulsoterapia por três dias, tendo melhorado dramaticamente. Evolução radiológica demonstrou que a área cardíaca diminuiu e o ecocardiograma mostrou melhora da função ventricular através de cálculo da fração de ejeção, fração de encurtamento da fibra miocárdica (AD) e velocidade de encurtamento circunferencial das fibras cardíacas (VCF).

Nesse paciente, a fração de encurtamento que era 24% passou para 36%. A VCF, que antes da pulsoterapia era 0,6 circ/s, após o procedimento, normalizou-se para 1,3 circ/s. Com dois anos de seguimento, esse paciente não mais desenvolveu atividade reumática e apresenta, apenas, moderada insuficiência mitral.

Caso 2 - Paciente masculino, 17 anos, negro, portador de insuficiência aórtica severa e insuficiência mitral moderada foi internado pela sexta vez em insuficiência cardíaca e anasarca. Tinha frequência cardíaca de 100 bpm e pressão arterial de 100 x 40 mm Hg. Foi medicado com diuréticos e vasodilatadores, sem digitalíco, pois havia também sinais de intoxicação digitalíca. Manteve-se descompensado por três dias, com diurese de 400 ml em 24 horas, quando se acrescentou manitol e furosemida, com resultado satisfatório, passando a ter diurese de 1 500 ml 24 horas. Instituiu-se a pulsoterapia por três dias. O paciente manifestou melhora clínica, perdendo peso, com franca regressão da ascite e mantendo boa diurese. Teve, entre tanto, súbita deterioração clínica, com sinais de baixo débito, sendo necessário instituir nitroprussiato de sódio. A partir dessa ocasião, manteve-se clinicamente estável, assintomático. Foram feitas mais três sessões de pulsoterapia, com rápida normalização e estabilização do quadro clínico. As provas reumáticas, que eram positivas na internação, normalizaram-se. A evolução ecocardiográfica da função ventricular mostrou pré-pulso, relação R/h ("stress") de 3,9 e pós-pulso de 1,9. A fórmula utilizada foi a de Gaash, em que:

$$R/h = \frac{DDVE \text{ (diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo)}}{2 \text{ PPVE (parede posterior do ventrículo esquerdo)}}$$

Caso 3 - Homem de 21 anos, branco, portador de insuficiência mitral e insuficiência aórtica severas, apresentou quadro de poliartralgia com edema pulmonar agudo, tendo obtido compensação com as medidas habituais. As provas reumáticas eram positivas e iniciou-se prednisona via oral 60 mg. Taquicardia e sinais da atividade reumática (cardite e poliartrite) persistiam sempre que se tentava reduzir a dose de corticosteroide. Foi iniciada pulsoterapia, tendo então obtido alta hospitalar. O eletrocardiograma mostrou melhora da repolarização ventricular. Antes da pulsoterapia, a (Δ D) era 14% e, após, 35%, num intervalo de apenas três dias.

Caso 4 - Homem de 19 anos, branco, apresentava história de duas internações anteriores com quadro clínico e laboratorial de cardite reumática ativa. Internação atual com quadro de insuficiência cardíaca congestiva grave e moderado derrame pericárdico. O exame clínico revelou insuficiência mitral e insuficiência tricúspide severa e os exames de laboratório evidenciaram provas de atividade reumática positiva. Iniciada a pulsoterapia, o paciente evoluiu com melhora lenta, porém significativa. Após a 8ª sessão, foi notado "facies de lua cheia".

Esse é o único caso da série que apresentou efeito cosmético, o que atribuímos ao uso prolongado da pulsoterapia. O derrame pericárdico desapareceu em 3 dias (ecocardiograma) e o paciente conseguiu compensação da insuficiência cardíaca. O cálculo da função ventricular antes da pulsoterapia foi prejudicado pela presença do derrame pericárdico.

Caso 5 - Paciente de 13 anos, negra, relatava início dos sintomas há 6 meses com dispnéia aos grandes esforços, evoluindo para dispnéia paroxística noturna tosse seca e dor torácica pleurítica. Duas semanas antes, agravamento dos sintomas e febre. O exame clínico revelou taquicardia sinusal (144 bpm), sopro sistólico com frêmito no foco mitral, P2 aumentada. As provas de atividade reumática eram positivas. Foi iniciada a pulsoterapia com importante melhora clínica (frequência cardíaca de 80 bpm, desaparecimento da dor pleurítica e da dispnéia) não havendo necessidade de qualquer outra medicação. As provas de laboratório converteram-se em negativas.

A paciente não fez uso de diurético ou compostos digitalícos e obteve flagrante melhora do quadro clínico. Num acompanhamento de um ano, não mais

entrou em atividade reumática, e estando em classe funcional I (NYHA) exibindo, apenas, insuficiência mitral leve.

Caso 6 - Paciente de 28 anos, branca, foi internada apresentando insuficiência cardíaca congestiva acompanhada de poliartrite migratória. O exame clínico revelou frequência cardíaca de 120 bpm e sinais de dupla lesão mitral. As provas de atividade reumática eram positivas, com aumento das imunoglobulinas. Foi iniciada pulsoterapia sem melhora significativa da insuficiência cardíaca, porém, houve normalização das provas de atividade reumática e das imunoglobulinas. Foi submetida à troca da valva mitral, estando em classe funcional I. O cálculo da função ventricular pelo ecocardiograma foi prejudicado pela presença de fibrilação atrial crônica.

Caso 7 - Paciente masculino, 18 anos, branco, portador de cardiopatia reumática, com insuficiência mitral moderada e insuficiência aórtica severa, foi internado com diagnóstico clínico confirmado laboratorialmente de endocardite infecciosa e cardite reumática ativa.

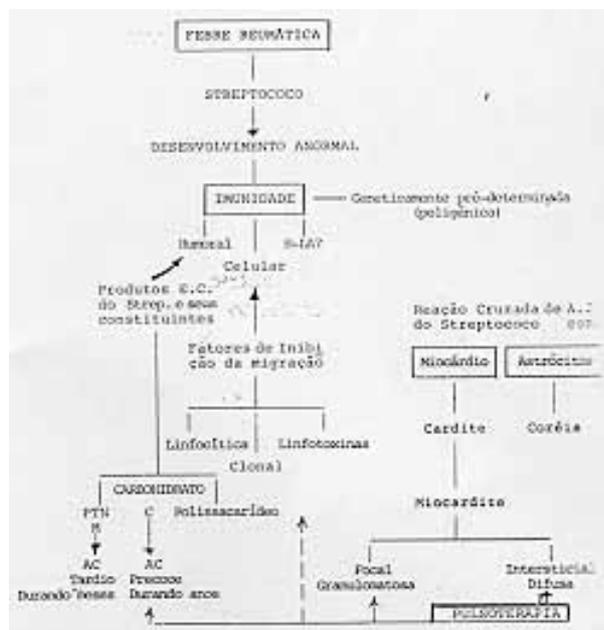
Foi tratado, em virtude da endocardite, com penicilina cristalina e estreptomomicina, porém, persistiu a febre, o quadro articular, além de atrito pericárdico. O ecocardiograma revelou grande derrame pericárdico. Instituiu-se a pulsoterapia com normalização do quadro clínico e desaparecimento do derrame pericárdico. Apresentou acne como efeito colateral. Teve alta em classe funcional I, com provas de atividade reumática negativas e imunoglobulinas normais.

Caso 8 - Paciente masculino, branco, 42 anos, portador de cardiopatia reumática com estenose mitral e insuficiência cardíaca de difícil controle com cardiotônicos e diuréticos. As provas de atividade reumática eram positivas. Instituiu-se a pulsoterapia, havendo compensação da insuficiência cardíaca e normalização das provas de laboratório.

COMENTÁRIOS

O quadro I demonstra os possíveis mecanismos imunológicos envolvidos na doença reumática e o provável lugar ocupado pela pulsoterapia^{5,6}. Sabemos que o estreptococo beta-hemolítico do grupo A de Lamcefield^{7,8}, em pessoas geneticamente susceptíveis, pode levar ao desenvolvimento anormal de imunidade humoral, celular e também com possível vinculação ao sistema HJA.⁹ A imunidade humoral, relaciona-se com a produção de anticorpos a produtos extracelulares do estreptococo como também de seus constituintes. Assim, como resposta à proteína M, anticorpos com duração de meses são produzidos. Relacionados ao carboidrato C, desenvolvem-

Quadro I – Descrição dos possíveis mecanismos imunológicos envolvidos na doença reumática.



(E.C. = extra celular; Strep. = estreptococo; Ptn = proteína; AC = anticorpo).

se anticorpos precocemente, circulando durante anos.

A cardite, na doença reumática, pode ser devida à reação cruzada de anticorpos ao estreptococo (membrana celular) com o miocárdio (sarcolema), o que culmina com a miocardite granulomatosa focal e a forma intersticial difusa responsável pela insuficiência cardíaca, na qual acreditamos, a pulsoterapia exerce seus efeitos benéficos.

Quanto ao sistema H.L.A., relato recente aponta um aloantígeno B celular predispondo ao desenvolvimento de doença reumática, com risco relativo de 12,9%⁹ As alterações imunológicas são sistematicamente encontradas nos pacientes com doença reumática. Recentemente, também descreveu-se redução de Clq, C3 e C4 no líquido sinovial em portadores de doença reumática⁹

Considerando-se, pois, as múltiplas manifestações dessa enfermidade não será surpresa se os inúmeros mecanismos referidos estiverem realmente envolvidos na produção da mesma.

Qualquer doença infecciosa, por mais banal que seja, pode eventualmente condicionar miocardite e levar à morte. Exemplo disso é a miocardite que se pode seguir a processos amigdalianos, em que se pode encontrar, no músculo cardíaco, o que Saphir denominou de "lesão explosiva". Mas não só as infecções podem determinar processos inflamatórios do miocárdio. De há muito, sabe-se da existência da miocardite decorrente de fenômenos de hipersensibilidade⁷. Tal parece ser o caso da miocardite reumática.

A doença reumática compromete o miocárdio de dois modos: 1.º) miocardite granulomatosa, isto é, aquela que decorre do granuloma de Aschoff, que é

patognomônica da doença, tendo pouca expressão clínica porque a evidência anátomo-patológica é muito circunscrita. 2.º) Miocardite intersticial difusa, embora não seja característica, é muito mais importante e é, seguramente, a responsável pela insuficiência miocárdica nos pacientes jovens com cardite reumática, como nos casos apresentados. O tratamento é o da doença reumática à base de corticóide.

Nos casos apresentados, achamos por bem fazer pulsoterapia porque, no 1º caso, o paciente já fora internado duas vezes e, na 3ª internação, encontrava-se em franca insuficiência ventricular apesar da terapêutica com digital e diurético. No 2º caso, o paciente estava na 6ª das internações, sempre prolongadas e com difícil remissão da insuficiência cardíaca e apresentava lesões graves, o que poderia estar perpetuando a atividade reumática em nível tecidual. No 3º caso, justificou-se o uso em virtude da reativação da cardite sempre que o corticóide por via oral era reduzido. Uma das atividades era determinar o tempo, benefício e efeitos adversos do corticóide venoso, em casos muito graves de cardite reumática ativa, o que foi possível nos cinco outros casos.

Mason e col.¹⁰, empregando biopsia endomiocárdica, utilizaram esquema de pulsoterapia e azatioprina em miocardite inflamatória aguda com o objetivo de eliminar a inflamação celular miocárdica e melhorar a função ventricular. Entretanto, dos 10 pacientes, sete tinham mais de 40 anos e não eram portadores de cardiopatia reumática. Em cinco casos, houve melhora e um piorou.

Ficamos muito atentos, nesses oito casos, à procura de complicações citadas na literatura com a pulsoterapia, tais como: 1) alterações próprias do uso de corticóide; 2) "flushing" e gosto metálico; 3) artralgia asséptica; 4) anafilaxia; 5) osteonecrose; 6) Infecção¹⁻³ Nenhuma dessas complicações foi encontrada em nossos pacientes.

Trabalho de Gray e col.³ comparando pulsoterapia com corticóide oral em pacientes com transplante renal, concluiu, em 50 deles, que a morbidade foi maior com corticóide oral, não houve nefrotoxicidade com a pulsoterapia e a taxa de reversão da rejeição ocorreu em 60% dos casos com qualquer dos procedimentos. Nesses casos, a pulsoterapia empregou doses de 1 g de metilprednisolona, de 12 em 12 horas, por dois dias. Estudos desse tipo foram nitidamente executados em alguns de nossos pacientes com marcante superioridade da pulsoterapia (casos 2 e 3).

Nosso trabalho mostrou resultados altamente benéficos com a utilização pioneira da pulsoterapia em casos especiais de cardite reumática. Houve indiscutível melhora da função ventricular em curto período de tempo (média de 45 dias), o que não é obtido com corticóide oral. Os pacientes não apresentaram efeitos cosméticos desagradáveis próprios

do uso prolongado de corticóide oral (obesidade central, face de lua, etc), exceto um paciente. Também não houve deflagração de diabetes, infecção ou osteonecrose. Como não houve recidiva das manifestações nesses pacientes, achamos que a pulsoterapia merece investigação ulterior para que ocupe lugar como opção terapêutica nas formas graves de insuficiência cardíaca por doença reumática, doença que representa flagelo social e econômico em nosso país.

A piora do paciente do caso 2, no segundo dia de pulsoterapia, não pode ser atribuída à mesma, já que, com a continuação desse esquema houve pronto restabelecimento e, certamente, decorrente da própria pulsoterapia, em vista de que a boa evolução desse paciente jamais ocorreu em tão curto período de tempo. O tempo médio de internação, para controle da atividade reumática desse paciente, nas outras vezes foi de 6 meses.

Butler e Rossen⁴ mostraram que curtas fases de metilprednisolona causam pronunciada e sustentada diminuição da IgC sérica de 86% e que, 14 dias após, persistia ainda redução de 22% devido a catabolismo aumentado e à síntese diminuída por um tempo variável, após a administração da droga. Pode, portanto, alterar a anticorpo-gênese. É também possível que a pulsoterapia possa levar à melhora prolongada em casos graves, pelo bloqueio imunológico. Determina em quatro a seis horas linfopenia B e T em pessoas normais. Neste trabalho, feito em voluntários humanos, com administração de 96 mg de metilprednisolona IV por 3 a 5 dias consecutivos, foi demonstrada redução da IgA em 43% dos casos e significativa diminuição do IgM em 14%. A queda máxima das imunoglobulinas ocorreu na 3ª semana após 5 dias seguidos da droga. Foi o 1.º trabalho a evidenciar que a pulsoterapia mantém seus efeitos por, pelo menos, 90 dias.

Alguns dos efeitos da pulsoterapia podem ser assim resumidos: 1) diminuição de imunoglobulinas (IgC, IgM e IgA); 2) redução da população linfocitária circulante; 3) imunossupressão prolongada; 4) abolição marginação de polimorfonucleares; 5) redução da inflamação por estabilização lisossomal; 6) redução da permeabilidade capilar^{1,2,4}.

Portanto, verificamos, nessa série de oito pacientes com grave insuficiência cardíaca por doença reumática ativa que, em sete deles, a pulsoterapia mostrou marcante e rápida melhora da função cardíaca após a administração semanal por 3 dias consecutivos. A rápida melhora possibilitou a alta hospitalar em curto período de tempo, evitando os efeitos cosméticos advindos do uso prolongado do uso de corticóide oral. Parece ser a metilprednisolona IV, em altas doses, a solução terapêutica dos casos graves de insuficiência cardíaca em febre reumática ativa.

Considerando-se que a relação de doses equivalentes de prednisolona e metilprednisolona é 5:4¹¹, que na doença reumática se utilizam, habitualmente, 60 a 80 mg de prednisolona e que os efeitos da pulso-

terapia persistem até por 90 dias, pretendemos, no futuro, utilizar em casos menos graves doses menores, de 100 mg de metilprednisolona IV por vez.

SUMMARY

Eight patients with active rheumatic carditis were subjected to high dose intravenous methylprednisolone (pulse therapy) in the past five years. The effect of this therapeutic approach was evaluated through clinical examination, electrocardiogram, chest X-ray, laboratory tests and echocardiogram. All eight patients demonstrated beneficial effects in a short period of time, without adverse effects. We believe this form of therapy may be the only solution for the severe form of this common disease, in Brazil. It may be useful in many situations, such as cardiac failure associated with immunological disease, and other special situations.

REFERÊNCIAS

1. Kimberly, R. P.; Lockshin, M. D.; Sherman, R. L. McDougal, J. S.; Inman, R. D.; Christian, C. L. - High-dose intravenous methylprednisolone pulse therapy in systemic lupus erythematosus. *Am. J. Med* 70: 817, 1981.
2. Cathcart, E. X.; Idelson, B. A.; Sheiberg, M. A.; Couser W. G. - Beneficial effects of methyl-prednisolone "pulse" therapy in diffuse proliferative lupus nephritis. *Lancet*, 1: 163, 1976.
3. Gray, D.; Daar, A.; Sheperd, H.; Oliver, D. O. - Oral versus intravenous high dose steroid treatment of renal allograft rejection. *Lancet*, 2: 117, 1978.
4. Butler, W. T.; Rossen, R. D. - Effects of corticosteroids on immunity in man. *J. Clin. Invest.* 52: 2629, 1973.
5. Couto, A. A.; Paris, C. A. C.; Chaves Filho J.; Lessa, J. L. F. A.; Rachnan C. M. M.; Cunha, V. W.; Pareto Júnior, R. C. - Efeitos benéficos da metilprednisolona intravenosa em altas doses (pulso terapia) na cardite reumática grave. *Arq. Bras. Med.* 56: 269, 1982.
6. Couto, A. A.; Carneiro, R. D. - Febre reumática. *Arq. Bras. Med.* 57: 163 1983.
7. Couto, A. A.; Carneiro, R. D.; Gonçalves A. J. R.; Lomelino M. E. e col. - Miocardite idiopática de células gigantes. *Arq. Bras. Med.* 57: 147, 1983.
8. Saphir, O. - *A Text on Systemic Pathology*. Grune and Stratton. New York and London, 1958. p. 61.
9. Taranta, A. - Rheumatic fever. In: Stein, J. H. - *Internal Medicine*. New York, 1983. p. 1089.
10. Mason, J. W.; Billingham, M. E.; Ricci, D. R. - Treatment of acute inflammatory myocarditis assisted by endomyocardial biopsy. *Am. J. Cardiol.* 45: 1037, 1980.
11. Fauci, A. S. et al. - Glucocorticosteroid therapy: Mechanisms of action and clinical implications. *An. Int. Med. St.* 305, 1976.