

Pulsoterapia (Altas Doses de Metil-Prednisolona Venosa) em Crianças com Cardite Reumática. Estudo Prospectivo de 40 Episódios

Gesmar Volga Haddad Herdy, Antonio Alves Couto, José Carlos Maia Fernandes, Maria Cecília Domingues de Oliveira, Renalo Berger, Victor Emanuel Elias
Niterói, RJ

Objetivo - Diminuir o prazo de uso de corticoterapia na cardite reumática, mantendo o paciente internado e avaliar o tempo para negatificação das provas de atividade da doença.

Métodos - Foram tratados 36 pacientes entre 6 e 17 anos (40 episódios) com metilprednisolona venosa (1g/dia) em séries de três dias semanais. O número de séries variou de duas a quatro, dependendo da gravidade. Todos os pacientes preenchem os critérios de Jones para diagnóstico de febre reumática. Todos foram submetidos a erradicação estreptocócica, PPD, tratamento de verminoses e dos focos dentários antes da corticoterapia.

Resultados - Todos os pacientes melhoraram da insuficiência cardíaca na época da alta. Em 6 casos ocorreram intercorrências durante a pulsoterapia, mas foram controladas rapidamente. Foram realizadas duas séries em 10 pacientes, três em 9 e quatro em 21 episódios. Oito foram encaminhados para troca de válvula. O tempo de negatificação das provas de atividade reumática e da alta hospitalar foi $41,2 \pm 13,3$ dias.

Conclusão - O esquema utilizado encurtou o tempo total de uso dos corticosteróides, podendo assim manter o paciente internado e eliminando-se a interrupção do tratamento da cardite. Não ocorreu diferença significativa quanto ao prazo de negatificação das provas de atividade reumática entre o esquema clássico oral e a pulsoterapia.

Palavras-Chave: pulsoterapia, cardite, cardiopediatria

Pulse Therapy (High Dosis of Intravenous Methyl-Prednisolone) in Children with Rheumatic Carditis. Prospective Study of 40 Episodes

Purpose - To use corticosteroids in a shorter period to treat rheumatic carditis, keeping the patient in the hospital; and verify the time interval of normalization of rheumatic activity tests with this method.

Methods - In 36 patients (40 episodes) intravenous methyl-prednisolone (1g/day) was administered. The number of series ranged from two to four, according to severity of the disease. The ages ranged from 6 to 17 years old, all of them fulfilled the criteria of Jones for diagnosis of rheumatic fever. They were submitted to treatment to eradicate the streptococcus, worms, PPD and dental focus extraction, before use of corticosteroids.

Results - In all patients the signals and symptoms of heart failure improved. In six cases occurred complications during pulse therapy that were easily controlled with clinical measures. Two series of methyl-prednisolone were used in 10 children, three in nine and four in 21 episodes. Eight patients were sent to valve replacement. The interval of time that laboratory tests of rheumatic activity became negative was 41.2 ± 13.3 days.

Conclusion - Using this IV corticotherapy it was possible decrease the amount of days of this medication, keeping the patient in the hospital. In this way we eliminate the problem of interruption of the treatment. There was not significative difference between oral and IV corticotherapy in order to the laboratory tests become negative.

Key-words: pulse therapy, carditis, pediatric cardiology

Arq Bras Cardiol, volume 60, n° 6, 377-381, 1993

A febre reumática continua sendo um grande proble-

Hospital Universitário Antônio Pedro, Universidade Federal Fluminense,
Niterói Correspondência: Gesmar Volga Haddad Herdy

Trav. Antonio Pedro, 10/301 - CEP 24230-030 - Niterói, RJ

Recebido para publicação em 9/ 11/92

Aceito em 8/2/93

ma em países em desenvolvimento, onde estima-se que 15-20 milhões de novos casos aparecem a cada ano¹. Há fortes evidências indicando que a doença resulta de uma resposta imunológica anormal (humoral e celular) à infecção estreptocócica, envolvendo antígenos bacterianos numa reação cruzada com os órgãos-alvo do hospedeiro²⁻³. O estudo imuno-histoquímico na cardite moderada e

grave mostra que os linfócitos T "helper" predominam sobre o "supressor", incentivando e

perpetuando a resposta inflamatória^{4,5}. Por isso justifica-se o uso de corticosteróides em altas doses, não só como anti-inflamatórios, mas como imunossuppressores⁶⁻³.

O esquema clássico com prednisolona oral em pacientes de baixo nível sócio-econômico leva a internações prolongadas e, quando prescrita após a alta hospitalar, ocorre freqüentemente interrupção daquela droga. Foi feito um estudo prospectivo, seguindo protocolo com objetivos de encurtar o tempo total de tratamento, evitar interrupções do corticosteróide, usando-o intravenosamente, em período mais curto, mantendo o paciente internado.

Métodos

Foram estudados, prospectivamente, 36 crianças (40 episódios) de 6 a 17 anos com diagnóstico de cardite reumática, internados na enfermaria do Hospital Universitário Antonio Pedro, no período de julho de 1985 a junho de 1992. Todas preenchiam os critérios de Jones para estabelecer o diagnóstico⁹. Os pacientes eram submetidos a vários exames seguindo-se um protocolo pré-estabelecido, antes de iniciar o tratamento: hemograma completo com velocidade de hemossedimentação, dosagem de mucoproteínas séricas, proteína C reativa, eletroforese de proteínas, antistreptolisina O e hemoculturas, radiografia de tórax (PA, perfil esquerdo, OAD, OAE), eletrocardiograma, ecocardiograma bidimensional e módulo M, PPD, exame parasitológico de fezes e revisão odontológica com extração de focos dentários. O ecocardiograma, as radiografias de tórax e eletrocardiogramas foram realizados semanalmente durante a internação e na véspera da alta hospitalar. Esta ocorria com a negatificação das provas de atividade. O tratamento de erradicação do *streptococcus* era iniciado antes da corticoterapia. Nenhum caso mostrou PPD forte reator.

A pulsoterapia era feita com metil-prednisolona na dose de 1g diluída em 200 ml de soro glicosado a 5%, em jejum, durante 3 dias consecutivos (cada série). Após intervalo de 4 dias era reiniciada nova série. O número de séries variou com a gravidade do caso, de 2 a 4. No 3º dia de cada série eram dosados sódio, cloro e potássio do soro. Após a alta, os pacientes eram orientados para a profilaxia secundária com penicilina benzatínica (de 3 em 3 semanas) e retornavam ao ambulatório mensalmente para controle.

Resultados

A idade dos pacientes variou de 6 a 17 anos e 28 eram do sexo masculino. Na história, 21 apresentavam queixas de poliartrite, 15 artralguas, 3 monoartrites, 2 queixavam-se de dores musculares e 1 negava comprome-

timento do sistema locomotor. Três casos apresentavam também coréia de Sydenhan, sendo que uma menina manteve este quadro 11 meses. Duas crianças apresentaram endocardite bacteriana associada a cardite reumática, o que prolongou o tempo de internação. O grau de insuficiência cardíaca, usando-se o critério da NYHA foi muito grave em 13 crianças (classe IV) e nas demais classe III. Uma paciente teve glomerulonefrite difusa aguda anteriormente. O caso 1 foi internado 4 vezes com cardite reumática por interrupção da profilaxia (episódios 1, 18, 31 e 35). O mesmo ocorreu com o caso 15 (episódios 15 e 23) e caso 33 (episódios 33 e 40).

No exame físico à internação, 13 crianças apresentavam insuficiência cardíaca classe IV da NYHA; os outros apresentavam classe III (casos 3 e 4). A palpação do precórdio revelou desvio do ictus da LHCE de 2cm em 12 casos, de 3cm em 19, de 4 a 5cm em 8 e 6cm em 1 (quadro I). Na ausculta cardíaca havia sinais de comprometimento mitral em todos os casos, sendo que em 6 havia também sopro diastólico. Em 32 pacientes ocorreu ritmo de galope e em 10 atrito pericárdico. Edema de membros inferiores estava presente em 14 vezes e ascite foi descrita em 4. O fígado foi palpável em mais de 2cm abaixo do RCD (na LHCD) em 33 vezes.

A radiografia de tórax mostrou aumento do índice cardiotorácico em todos os casos, sendo que em 22 estava acima de 0,60. Notaram-se condensações pneumônicas em 6 casos. Em 5 havia também sinais de derrame pleural (quadro I). O eletrocardiograma mostrou BAV do 1º grau em 4 casos, sinais de sobrecarga ventricular esquerda sistólica em 25 e diastólica em 6. Em 27 episódios foi observado aumento do átrio esquerdo. Três pacientes apresentaram fibrilação atrial e 1 hemibloqueio anterior esquerdo. O ecocardiograma revelou alterações em válvula mitral em todos os episódios (espessamento e diminuição da mobilidade); em 1 paciente havia sinais de rotura de folheto posterior e em outro da cúspide anterior. Em 10 foram observados sinais de líquido pericárdico de volume moderado. Em 8 episódios foi registrada diminuição da função sistólica e em 4 também da função diastólica. O caso 23 (que apresentou endocardite bacteriana) mostrava sinais de rotura do folheto posterior da mitral. O nº 21 tinha imagens de rotura da cúspide anterior da mesma válvula.

A medicação foi administrada após colheita dos exames, eletrocardiograma, radiografia e ecocardiograma. Usamos para erradicação estreptocócica, penicilina cristalina ou procaínica durante 10 dias ou benzatínica 2 doses. Os casos que apresentavam coréia de Sydenhan foram tratados com haloperidol. Os pacientes com insuficiência cardíaca foram medicados com lanatosídeo C ou digoxina associando-se furosemide. Foram usados vasodilatadores, captopril ou enalapril em 6 pacientes. Foram tratados com anti-helmínticos os pacientes que apresentavam-se infestados. A pulsoterapia foi realizada após tratamento dos focos dentários, das verminoses e resultados do PPD. Foram administradas 4 séries em 21

Quadro I - Pulsoterapia em crianças com cardite reumática								
Caso	Idade	Sexo	NYHA antes (classe)	Índice cardiotorácico(intern.)	Metil-prednisona 1g IV séries de 3 dias/semanas	ECO alta	NYHA apos (classe)	Tempo de internação (dias)
1	10	M	IV	0,72	4 séries	grave	III	82
2	11	M	II	0,54	2 sénes	IM leve	I	35
3	6	F	III	0,59	3 séries	IM leve	II	40
4	6	M	IV	0,50	4 sénes	IM moderada	II	41
5	7	F	III	0,56	4 sénes	IM moder	II	43
6	7	M	III	0,54	4 sénes	IM leve	II	42
7	7	F	III	0,55	4 séries	IM leve	I	48
8	7	F	III	0,59	4 sénes	IM grave	I	42
9	8	M	III	0,65	4 sénes	IM	II	40
10	10	M	IV	0,72	4 series	IM e Mio-cardite	IV	55
11	10	M	III	0,66	3 séries	IM leve	I	43
12	9	F	III	0,64	3 séries	IM,prótese VM	I	44
13	9	M	III	0,52	3 séries	IM leve	I	42
14	10	M	II	0,52	3 sénes	IM leve	I	35
15	11	M	III	0,58	4sénes	IAo	II	43
16	11	M	IV	0,66	4 sénes	IM grave	III	35
17	11	M	III	0,72	2 séries	IM prótese VM	I	36
18	12	M	III	0,64	2 séries	IM e IAo	I	29
19	12	M	III	0,64	4 sénes	IM moderada	II	37
20	13	F	III	0,58	4 sénes	IM e IAo leve	II	43
21	8	F	III	0,56	2 séries	IM leve	I	29
22	8	F	IV	0,66	2 sénes	IM leve IAo leve	II	34
23	9	M	III	0,72	4 séries	IM prótese VM	III	56
24	10	M	IV	0,73	4 séries	IM IAo	II	36
25	10	M	III	0,58	2 séries	IAo	II	28
26	10	M	III	0,68	3 séries	IM prótese	II	70
27	10	F	III	0,64	3 séries	IM leve	II	42
28	11	F	III	0,54	2 séries	IM leve	II	29
29	11	M	III	0,67	4 sénes	IM moderada	I	30
30	11	M	IV	0,72	4 séries	IM prótese VM	I	28
31	14	M	IV	0,75	4 séries	IM grave	III	41
32	9	M	III	0,59	2 séries	IM leve	II	27
33	10	M	IV	0,64	4 séries IAo grave	IM moderada	II	36
34	10	M	IV	0,63	4 séries	IM e IAo	III	49
35	17	M	IV	0,65	4 séries	IM grave	III	85
36	6	F	IV	0,62	3 séries	IM moderada prótese VM	III	43
37	7	F	III	0,59	3 séries	IM grave prótese VM	II	35
38	8	M	III	0,59	3 séries	IM leve	II	30
39	12	M	III	0,53	3 séries	IM leve	I	28
40	10	M	IV	0,65	4 séries	IM, IAo prótese válvulas	III	35

pacients, 3 em 9 e 2 em 10. Esta variação foi função da negatificação das provas laboratoriais e melhora dos sintomas (quadro I). Não ocorreu nenhuma complicação grave.

Registramos intercorrências como crise convulsiva em 1 criança que havia interrompido o anticonvulsivante; em 4 ocorreu piora dos sinais de insuficiência cardíaca durante a pulsoterapia que foi controlada com aumento da dose de furosemida endovenosa; o paciente do episódio

35 apresentou pneumonia que respondeu ao tratamento com antibióticos.

Na época da alta observamos que na radiografia de tórax, a área cardíaca diminuiu em todos os casos e melhoraram os sinais de congestão venosa pulmonar. Os sinais eletrocardiográficos de BAV do 1° grau desapareceram. As evidências de sobrecarga sistólica foram mantidas em 19 casos e melhoraram em 6. Os sinais de aumento de átrio esquerdo permaneceram em 20 casos.

Dois receberam alta com fibrilação atrial. O

ecocardiograma mostrou desaparecimento do derrame pericárdico em todos os casos após o tratamento. Os sinais de aumento das cavidades esquerdas foram mantidos em 12 casos e em 4 melhorou a função ventricular (quadro I). Quanto à evolução, todos receberam alta melhorados, sendo que 3 pacientes (casos 1, 15 e 33) foram reinternados em atividade reumática (e novamente entraram no estudo), por terem abandonado a profilaxia com penicilina benzatínica. Um paciente (caso 10) recebeu alta melhorado, interrompeu o tratamento e, na reinternação 4 meses depois, com agravamento do quadro evoluiu para óbito. A necropsia revelou lesões miocárdicas e de válvula mitral com vários nódulos de Aschoff, infiltrado inflamatório ativo disseminado. Até o momento, 8 crianças foram encaminhadas para cirurgia de troca de válvula mitral ou mitro-aórtica. Em todos os casos os exames laboratoriais de atividade reumática foram negativados por ocasião da alta hospitalar.

O tempo de internação variou de 4 a 8 semanas em 37 episódios. O paciente nº 1 permaneceu no hospital 12 semanas (episódios 1 e 35). Na 1ª internação tentou-se usar metilprednisolona na dose de 20mg/kg/dia durante 4 semanas, intercalando 3 dias de medicação e 4 de descanso, mas não obtivemos resposta clínica nem laboratorial. A partir deste caso, decidimos alterar o esquema e usar a dose de 1g/dia EV como nos adultos. No episódio 35, o paciente adquiriu pneumonia após a pulsoterapia. O paciente 26 permaneceu 10 semanas, pois deu entrada no hospital com endocardite bacteriana, além da atividade reumática. O tempo médio de internação e negatificação das provas de atividade foi $41,2 \pm 13,3$ dias.

Discussão

As alterações clínico-patológicas da cardite reumática são atualmente explicadas através de reações cruzadas entre os produtos estreptocócicos e as estruturas do hospedeiro^{10,11}. Isso ocorre em conseqüência da semelhança estrutural das moléculas envolvidas^{12,13} (fig. 1). As lesões conseqüentes a vasculite, a artrite, os altos níveis de imunocomplexos circulantes e o consumo de componentes do complemento a nível do líquido sinovial são fatos que assemelham a doença reumática à doença do soro¹⁴.

Através das investigações de vários autores observou-se que na cardite reumática há exacerbação no número e na atividade dos linfócitos T “helper” (principalmente CD4) (fig. 2). Estes são os estimuladores da reação inflamatória no coração. Os T “supressor” que deveriam moderar a ação dos T “helper” e diminuir a inflamação, estão em menor número. A relação linfócitos citotóxicos/linfócitos “supressor” é maior que 2:1. A cardite grave, é portanto, conseqüência à resposta exagerada das células inflamatórias¹⁵. Na biópsia encontram-se linfócitos T. B. mastócitos e macrófagos^{4,5}.

Nas crianças com baixo nível sócio-econômico a primeira dificuldade é a obtenção da história do paciente. Após a alta hospitalar, o problema é a manutenção da profilaxia secundária. Três de nossos casos tiveram mais de um episódio de cardite grave por abandono do tratamento. Todos eram do sexo masculino. O fato de que os meninos, mais rebeldes que as meninas, abandonam a profilaxia com maior freqüência é provavelmente a explicação de a maioria dos episódios aqui relatados ter ocorrido no sexo masculino.

Alguns trabalhos mostram efeito benéfico da pulsoterapia para suprimir a resposta inflamatória na nefrite lúpica e na rejeição de transplante¹⁶⁻¹⁸. Baseados nestes conhecimentos e na necessidade de tratar a cardite reumática grave com imunossupressores, foi feito um estudo inicial em adultos que depois aplicou-se a crianças⁸. Em 2 casos tentou-se a dose 20mg/kg/dia de metilprednisolona venosa e os resultados não foram satisfatórios⁷. Decidimos alterar o protocolo usando a dose empregada para adultos (1g/dia) e a resposta ocorreu em poucos dias.

A ausência de complicações graves em nossos pacientes também foi observada nos adultos tratados no Hospital dos Servidores do Estado e na enfermaria de Cardiologia do HUAP^{19,20}. Na casuística do HSE foram tratados com metil-prednisolona venosa 70 pacientes (sendo 19 crianças, 10 haviam recebido corticóide oral sem resposta e estavam muito graves. Todos os pacientes melho-

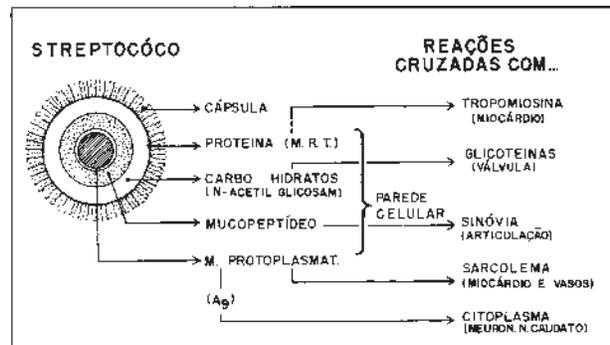


Fig. 1 - Reações cruzadas segundo Zabriskie².

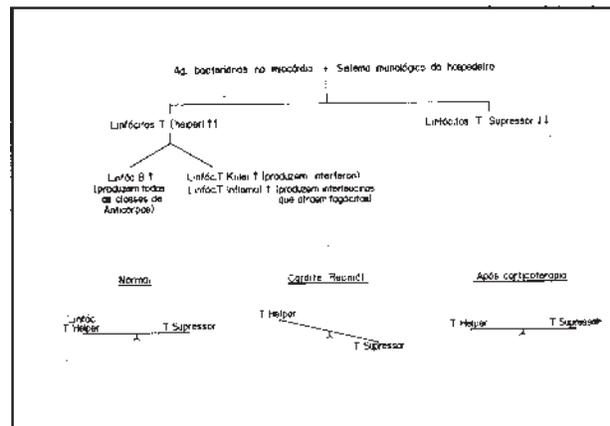


Fig. 2 - Alterações imunológicas da cardite reumática.

raram e as complicações foram reversíveis¹⁹. Interpretamos esse fato devido aos cuidados antes e durante o tratamento, pois sabemos dos riscos causados por esta droga²¹. Não nos parece que tenha havido falha do tratamento em nenhum caso, pois todos os pacientes receberam alta em melhores condições e com os exames de atividade negativados. O caso 10, que faleceu 4 meses após a pulsoterapia (havia interrompido a profilaxia), provavelmente teria se beneficiado da corticoterapia se houvesse oportunidade para novo esquema.

O tempo da atividade reumática não foi diferente daquela relatada por Human e col⁶ e Couto e col^{20,21}, usando-se corticóide oral ou venoso. A média de tempo de internação que era 65±10 com corticóide oral, passou para 41,2±13,3 dias com a pulsoterapia. A porcentagem de interrupção do corticóide oral após a alta era 35% e atualmente é nula.

Concluímos que em nosso meio, pode ser usada a metil-prednisolona venosa em altas doses como esquema alternativo para tratamento da cardite reumática moderada e grave. Tendo em vista a redução do tempo total de corticoterapia, o paciente pode permanecer internado evitando-se o abandono do tratamento.

Referências

1. Agarwal BL - Rheumatic fever and rheumatic heart disease developing countries. Monograph. New Delhi: Arnold Publishers, 1985; 99.
2. Zabriskie JB - Rheumatic fever: the interplay between host, genetics and microbe. *Circulation*, 1985; 71: 1077-86.
3. Rich SS, Gray ED, Zabriskie JB, Braun D, Regelman WE - Cell surface markers and cellular immune response associated with rheumatic heart disease. *Genetic Epidemiol*, 1988; 5: 463-70.
4. Raizada V, Chopra P, Zabriskie JB, Husby G - Tissue distribution of lymphocytes in rheumatic heart valves as defined by monoclonal anti T cell antibodies. *Am J Med*. 1983; 74: 90-6.
5. Kemeny E, Grieve T, Marcus R, Zabriskie JB - Identification of mononuclear cells and T cell subsets in rheumatic valvulitis. *Clin Immunol Immunopath*, 1989; 52: 225-37.
6. Human DG, Hill IO, Froser C - Treatment of choice in acute rheumatic carditis. *Arch Dis Child*, 1984; 59: 410-3.
7. Herdy GVH, Couto AA, Lipka P, Al Odeh C, Drummond S - Pulsoterapia (altas doses de metil-prednisolona venosa) em crianças com cardite reumática. *J Ped*, 1988; 64: 317-23.
8. Couto AA, Matias JCS, Mansur E et al - Metil-prednisolona intravenosa em altas doses (pulsoterapia): possível solução terapêutica para febre reumática ativa em cardite grave. *Ar Bras Cardiol*, 1987; 43: 97-101.
9. Jones Criteria (modified) by American Heart Association. *Circulation*, 1984; 69: 204a-8a.
10. Kaplan MH - Inflammation and Diseases of Connective Tissue: a Hahneman Symposium. Philadelphia, Mills LC, Mayer JH, 1961; 108.
11. Kaplan MH, Meyeresian M - An immunological cross-reaction between group A streptococcal cells and human heart tissue. *Lancet*, 1962; 7: 706-10.
12. Fishetti VB - Streptococcal M protein extracted by nonionic detergent. Correlation between immunological cross-reactions and structural similarities. *J Exp Med*. 1978; 178: 771-82.
13. Zabriskie JB, Freimer EH - An immunological relationship between group A streptococcus and mammalian muscle. *J Exp Med*. 1966; 124: 661-74.
14. Zabriskie JB - Rheumatic Fever: A streptococcal-induced autoimmune disease? *Pediatric Ann*, 1982; 11: 383-96.
15. Senitzer D, Freimer EH - Autoimmune mechanism in the pathogenesis of rheumatic fever. *Rev Infect Dis*, 1984; 6: 832-41.
16. Kimberly RP, Lockshin MD, Sherman RL, Christian CL - High dose intravenous methylprednisolone pulse therapy in systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1981; 70: 817-23.
17. Cathcart EX, Idelson BA, Couser WG - Beneficial effects of methylprednisolone "pulse" therapy in diffuse proliferative lupus nephritis. *Lancet*, 1976; 1: 163-7.
18. Gray D et al - Oral versus intravenous high dose steroid treatment of renal allograft rejection. *Lancet*, 1978; 2: 117-21.
19. Couto AA, Susuki A, Tâmbara CL et al - Pulsoterapia com metil-prednisolona em cardite reumática ativa. *Arq Bras Cardiol*, 1991; 65: 121-6.
20. Couto AA, Oliverra GMM, Campos AL et al - Duração da atividade reumática em pacientes tratados com corticóides oral vs pulsoterapia. *Arq Bras Cardiol*, 1987; 48: 371-3.
21. Herdy GVH, Fernandes JCM, Macedo MF - Tratamiento de la cardite reumatica em niños con elevadas dosis de metil-prednisolona venosa. *Congreso Latino de Cardiologia Pediatrica*. Badajós, Espanha, 1992; p 42.