

# Cardite Reumática Tratada com Altas Doses de Metilprednisolona Venosa (Pulsoterapia). Resultados em 70 Crianças Durante 12 Anos

Gesmar Volga Haddad Herdy, Carlos Alberto Pinto, Maria Cecília Oliveira, Elisabeth Amabile Carvalho, Hsu Tchou, Raquel Cosendey, Raquel Ribeiro, Fabiano Azeredo, Debora de Souza, Artur H. Herdy, Vania Glória S. Lopes

Niterói, RJ

**Objetivo** - Relatar os resultados dos pacientes tratados com metilprednisolona venosa divididos em três estágios e comparar a evolução dos mesmos.

**Pacientes e Métodos** - Foram estudadas 70 crianças com cardite ativa (total de 76 episódios), todas com ICC classes III e IV (NYHA), cujo diagnóstico foi baseado nos critérios modificados de Jones. Depois de erradicar infecções e estrongiloidíase, iniciava-se metilprednisolona IV in bolus, em séries de 3 dias semanais, até a negatização das provas laboratoriais. Os pacientes foram divididos em 3 grupos, de acordo com a época da internação: grupos 1, 2 e 3, respectivamente 40, 18 e 12 casos desde Janeiro de 1986 a Junho de 1998.

**Resultados** - Dos 40 casos do grupo 1, 18 (45%) estavam no primeiro surto. Usamos duas séries de pulsoterapia em 10 (25%), três em 9 (23%) e quatro em 21 (52%). No grupo 2 (18 casos), 14 crianças (77%) estavam no primeiro surto. Usamos quatro séries em 9 (50%) e cinco em 2 (11%). Em 12 casos (66%), o ecocardiograma mostrou falha de coaptação nos folhetos da mitral. No grupo três (12 casos), em 6 pacientes (50%) usamos cinco ou mais séries de pulsoterapia e cinco casos tiveram aspecto de ruptura de cordoalha (41%). Um paciente, após 8 séries de pulsoterapia manteve a atividade reumática que só cedeu após cirurgia de troca de válvula mitral. O número de pacientes do grupo 3 que necessitou de 5 ou mais séries de pulsoterapia foi significativamente maior que nos outros grupos ( $p < 0,0001$ ).

**Conclusão** - Ocorreram variações na apresentação e evolução dos casos durante estes 12 anos. O protocolo instituído para pulsoterapia continua sendo útil para tratamento dos casos mais graves.

**Palavras-chave:** cardite reumática, metilprednisolona, crianças

Dados da Organização Mundial da Saúde revelam que 3% das crianças que sofrem infecção de vias aéreas superiores pelo *Streptococcus* b-hemolítico do grupo A de Lancefield desenvolvem doença reumática, sendo que 30% apresentam cardite<sup>1</sup>. Cerca de 30-70% dos pacientes com seqüelas reumáticas não têm relato de infecção prévia na orofaringe<sup>2,3</sup>. Algumas dessas crianças, na faixa pré-escolar, podem se apresentar com quadro grave de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) por cardite grave e ruptura de cordoalha da válvula mitral (VM), como já relatado anteriormente<sup>4</sup>. Nestes casos o tratamento com metilprednisolona venosa mostrou-se eficiente<sup>5,6</sup>. Este trabalho tem como objetivo relatar os resultados da evolução dos pacientes tratados com metilprednisolona venosa em três etapas.

## Métodos

Foram estudados, prospectivamente, 70 casos (total de 76 episódios) com cardite em atividade tratados com pulsoterapia, dentre 120 crianças com febre reumática, internadas no Hospital Universitário Antonio Pedro (HUAP), entre janeiro/86 e junho/98. Os 70 pacientes apresentavam-se em ICC graus III e IV (NYHA). O diagnóstico de febre reumática foi baseado nos critérios de Jones modificado<sup>7,8</sup>. As idades variaram de 3 a 17 anos. A corticoterapia venosa, ao invés da oral, foi escolhida atendendo a gravidade dos casos. Os demais 50 casos ou foram medicados com prednisolona oral e receberam alta na fase de redução da dose, ou necessitaram apenas de antiinflamatórios não hormonais.

O protocolo utilizado para imunossupressão com metilprednisolona venosa foi o descrito anteriormente<sup>5,6</sup>. Antes da corticoterapia foi iniciada a erradicação estreptocócica, com penicilina durante 10 dias, e feito tratamento de verminoses, extração de focos dentários e teste tuberculínico. Em cada série usou-se 40mg/kg/dia de metilprednisolona (máximo 1g), diluídos em 200mg de soro glicosado

Trabalho realizado no Hospital Universitário Antonio Pedro – UFF. Apoio CNPq.  
Correspondência: Gesmar H. Volga Herdy - Trav. Antonio Pedro, 10/301 - 24230-030 - Niterói, RJ  
Recebido para publicação em 21/9/98  
Aceito em 6/1/99

a 5% endovenosa, em jejum, durante três dias consecutivos na semana. As séries se repetiram até a normalização das provas de atividade reumática. No 3º dia de cada série realizou-se perfil eletrolítico. No caso de intercorrências clínicas, como febre alta, lesões de pele etc., interrompeu-se a pulsoterapia até que se comprovasse a ausência de complicações bacterianas. A profilaxia secundária foi iniciada logo após a erradicação e usou-se penicilina benzatina a cada duas semanas nos dois primeiros anos e depois a cada 21 dias. Após a alta, os pacientes foram orientados a retornar para controle ambulatorial.

Dividimos os 70 casos em 3 grupos: grupo 1 constituído por 40 pacientes (total de 44 episódios) internados de janeiro/86 a dezembro/92, grupo 2 com 18 casos (total de 18 episódios) internados de janeiro/93 a abril/95 e o grupo 3 com 12 casos (total 14 episódios) internados entre maio/95 a junho/98.

Foi feito um estudo estatístico usando-se as variáveis entre os três grupos, comparando-se dois de cada vez, empregando o teste exato de Fisher.

## Resultados

No grupo 1 (40 casos), 18 (45%) estavam no 1º surto da doença e todos em ICC graus III e IV (NYHA). Foram usadas duas séries de pulsoterapia em 10 (25%) casos, três séries em 9 (23%) e quatro séries em 21 (52%) pacientes. Em nenhum caso ocorreram complicações graves, sendo que as únicas intercorrências foram originadas pela hipervolemia com acréscimo discreto dos sinais de congestão venosa, controlados com aumento da dose de furosemida. Isto só era observado durante os dias em que era feita a corticoterapia venosa. Uma criança epilética teve uma crise convulsiva durante a medicação. Um caso evoluiu para óbito após ter tido três episódios de atividade. À necropsia, observaram-se infiltrado inflamatório linfomonocitário com alguns nódulos de Aschoff no miocárdio e extensas áreas de destruição das fibras com aspecto eosinofílico. Não foram observados sinais ecocardiográficos de ruptura de cordoalha nesses casos. Um outro paciente faleceu, em outro hospital, anos depois, já em idade adulta e após troca de VM.

No grupo 2, 18 casos (idades entre 4 e 15 anos), 14 crianças estavam no 1º surto. Foram usadas 2 séries em 7 (39%) casos, 4 em 9 (50%) e 5 em 2 (11%). Em 12 (66%) casos deste grupo, foi observado aspecto de ruptura de cordoalha da mitral, sendo 10 na anterior e duas na posterior, e as cordoalhas afetadas apresentavam medidas significativamente maiores que as do grupo normal, cujas médias eram respectivamente,  $29,85 \pm 4,7$  mm e  $18,19 \pm 4,26$  mm, semelhante ao descrito em trabalho anterior<sup>4</sup>.

Não foram observadas complicações graves. As únicas intercorrências foram conseqüentes a discreto aumento da congestão venosa, já mencionada. Neste grupo, um caso evoluiu para óbito em outro hospital, causado por endocardite bacteriana quatro meses após valvuloplastia mitral. Três outros foram encaminhados para cirurgia.

No grupo 3, 12 casos (idades entre 3 e 12 anos), sete

crianças estavam no 1º surto. Houve abandono de profilaxia em dois casos que entraram em atividade e, novamente, receberam imunossupressão venosa. Em 2 (17%) episódios foram necessárias apenas duas séries de pulsoterapia, em 4 (33%) ocasiões, usadas três séries e em 6 (50%) cinco ou mais.

No grupo 3 ocorreram 5 (41%) casos com aspecto de ruptura de cordoalha da mitral (em quatro foi na cordoalha anterior e em um na posterior). Até o momento ocorreu um óbito, em um paciente que teve várias internações por reativação da cardite e evoluiu com ICC refratária. À necropsia havia aspecto de miocardite ativa com nódulos de Ashoff, destruição de fibras e áreas extensas de fibrose. Duas crianças foram encaminhadas para troca de válvula, sendo uma na posição mitral e outra na aórtica. Um paciente deste grupo entrou em atividade mesmo sem interromper a profilaxia secundária com penicilina benzatina, recebendo oito séries de pulsoterapia. Havia regurgitação grave da VM e os testes laboratoriais não se normalizaram. Foi encaminhado para troca de VM ainda em atividade e, atualmente, está clínica e laboratorialmente bem.

Na evolução a longo prazo, vários casos cuja imagem ecocardiográfica era de ruptura de cordoalha da mitral, não apresentam mais este aspecto e as medidas das cordoalhas diminuíram.

Através da análise estatística observou-se que o número de pacientes do grupo 3, necessitando de cinco ou mais séries de pulsoterapia, foi significativamente maior que dos outros grupos ( $p < 0,0001$ ). Quando comparamos os casos de ruptura de cordoalha mitral e óbito, houve diferença significativa entre os grupos 1 e 2 ( $p = 0,028$ ).

## Discussão

Nos primeiros 40 casos, observamos os melhores resultados com o esquema de metilprednisolona venosa. As recaídas foram causadas pela interrupção da profilaxia secundária em quatro pacientes. Dois evoluíram para óbito após várias recaídas e ICC refratária (um foi necropsiado no nosso hospital). Os resultados foram semelhantes aos de Couto e cols., conforme já descrito<sup>5,9</sup>. Alguns pacientes deste grupo, mesmo adultos, continuam freqüentando o ambulatório de cardiopediatria do HUAP regularmente. A maioria, entretanto, depois de alguns anos, abandonou o controle.

Os casos de óbito deste grupo são exemplos de pacientes que evoluem mal quando a profilaxia secundária é inadequada ou interrompida ou quando a cardite se torna crônica. Decourt e cols., analisando tecidos de músculo papilar e aurículas removidas cirurgicamente, encontraram nódulos de Aschoff em 33,7%<sup>10</sup>. Edwards e cols. não observaram esses nódulos nos casos de valvulite ativa e sim vegetações com tecido inflamatório não específico e edema<sup>11</sup>. Discute-se em torno de lesão patognomônica da doença, que é o nódulo de Ashoff, e se ele representa atividade de doença. Kemeni e cols. demonstraram que as células de Ashoff e Anitschkow não apresentam imunorreatividade para diversos marcadores de macrófagos, células de Langerhans e células endoteliais<sup>12</sup>.

Dos casos do grupo 2, 66% apresentaram aspecto ecocardiográfico de ruptura de cordoalha da mitral, fato que não foi observado nos casos anteriores. A maioria das crianças estava no 1º surto da doença. Este quadro clínico, até então inusitado para nós, começou a ser observado em nossa instituição em 1993. Há na literatura médica descrição de vários autores de casos semelhantes<sup>13-15</sup>.

Nesse grupo, as manifestações clínicas no 1º surto eram mais graves e em 11% dos casos a resposta terapêutica ao esquema da corticoterapia venosa só foi obtida após cinco séries, fato não observado anteriormente. No grupo 3 descrevemos os casos mais recentes. Estudamos um caso que teve cirurgia de troca da VM ainda em atividade. Alguns autores observaram associação entre calcificação e amiloidose nas valvulites crônicas reumáticas com processo inflamatório intenso<sup>16,17</sup>. Parece que a amiloidose valvar reumática pode ter relação com a maior agressão da matriz extracelular e aparecimento de novos produtos antigênicos, inferindo que as células do nódulo de Ashoff não são completamente diferenciadas ou então são células degeneradas que perderam suas características antigênicas. É possível que fragmentos de antígenos da parede dos estreptococos sejam liberados gradualmente, explicando o processo de cronificação da doença<sup>16</sup>. Nas valvulites crônicas e ativas ocorre um predomínio de células inflamatórias de linfócitos

Helper (CD4) e de macrófagos<sup>17,18</sup>. Acredita-se que o processo inflamatório nas valvulites crônicas tem papel de estímulo colagênico, ou seja, que a lesão crônica é um processo ativo e contínuo determinado por frações antigênicas dos estreptococos presentes no local.

Dentre os casos mais recentes (grupo 3) tivemos a criança mais nova (3 anos). Observamos também que em 50% dos casos foi mais difícil controlar a atividade da doença com a metilprednisolona venosa, tanto do ponto de vista clínico como laboratorial. Foi necessário realizar maior número de séries de pulsoterapia.

Não temos uma explicação completa para as diferenças de apresentação e de evolução dos casos dos três grupos. Poderíamos justificar a apresentação com aspecto de ruptura de cordoalha no 1º surto em tantos casos do grupo 2, como consequência a infecções por cepas mais agressivas. Tivemos pacientes que apresentaram atividade reumática sem interromper a profilaxia. Não há na literatura relato de resistência à penicilina pelo *Streptococcus* b-hemolítico do grupo A. Em 5 a 30% dos pacientes adequadamente medicados, o estreptococo continua na orofaringe após o tratamento, causando recaídas de faringite. É possível a concomitância das bactérias produtoras de b-lactamase como por exemplo a *M. catarrhalis*, o *S. aureus* e alguns anaeróbios na orofaringe, que poderiam inativar a penicilina<sup>19,20</sup>.

## Referências

1. WHO study group. Rheumatic Fever and rheumatic heart disease. Series 764, 1988, Geneve WHO.
2. Dajani AS. Current status of nonsuppurative complication of group A Streptococci. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10(suppl): S-25.
3. Oliveira JJ, Silva SR, Vije JD. Doença reumática. *Arq Bras Cardiol* 1997; 69: 69-77.
4. Herdy GVH, Pinto CAM, Carrinho M, et al. 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: 125-8.
5. Herdy GVH, Couto AA, Oliveira MC, et al. Pulsoterapia (altas doses de metilprednisolona venosa) na cardite reumática. *Arq Bras Cardiol* 1993; 60: 384-9.
6. Herdy GVH, Pinto CAM, Oliveira MC, et al. Results of IV - Methylprednisolone "in bolus" to treat severe rheumatic carditis. 10 years experience in 52 children. The Second World Congress of Pediatrics Cardiology and Cardiac Surgery. 1997, Honolulu, Hawaii; 135-217.
7. Committee on rheumatic fever and bacterial endocarditis of American Heart Association, Jones criteria (revised) for guidance in the diagnosis of rheumatic fever. *Circulation* 1984; 69: 204A - 8B.
8. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever, Jones criteria, updated *Circulation* 1993; 87: 302-7.
9. Couto AA, Matias JCS, Mansur E et al - Metil-prednisolona intravenosa em altas doses (pulsoterapia): possível solução terapêutica para febre reumática com cardite grave. *Arq Bras Cardiol* 1987; 43: 97-101.
10. Decourt LV. Aspectos de la cardiopatía reumática apreciados através de biópsias de orejelas. *Prensa Med Arg* 1966; 53: 320-7.
11. Edwards WD, Peterson K, Edwards JE. Active valvulitis associated with chronic rheumatic valvular disease and active myocarditis. *1978; 57: 181-5.*
12. Kemeni E, Marcus R, Sardeli PE, et al. Identification of monoclonal cells and T cells subsets in rheumatic valvulitis. *Clin Immunol Immunopathol* 1989; 52: 225-37.
13. Sanders CA, Austen WG, Harthorne JW, et al. Diagnosis and surgical treatment of mitral regurgitation secondary to ruptured chordae tendineae. *New Engl J Med* 1967; 176: 943-9.
14. Hwang WS, Lam LK. Ruptures of chordae tendineae during acute rheumatic carditis. *Br Heart J* 1968; 30: 429-31.
15. Oliveira DBG, Dawkins KD, Kay PH, Paneth M. Chordal rupture: aetiology and natural history. *Br Heart J* 1983; 50: 312-7.
16. Assis RVC, Higuchi ML, Palomino AS, et al. Quantificação dos subtipos de linfócitos cardíacos em pacientes reumáticos. *Arq Bras Cardiol* 1992; 59(supl II): 215.
17. Assis RVCV, Higushi ML. Aspectos anátomo-patológicos da febre reumática. *Rev Soc Cardiol Est SP* 1993; 3: 32-8.
18. Raizada V, Williams Jr. RC, Chopra P, et al. Tissue distribution of lymphocytes in rheumatic heart valve as defined by monoclonal anti T cell antibodies. *Am J Med* 1983; 74: 90-6.
19. Ruoff GE. Recurrent Streptococcal pharyngitis. *Postgrad Med* 1996; 99: 211-21.
20. Pichichero ME. Sore throat after sore throat after sore throat. *Postgrad Med* 1997; 101: 205-25.