



## Prednisolona na sibilância induzida por vírus

*Braz J Allergy Immunol. 2013;1(3):180-2.*

Prezado Editor,

Os corticosteroides são amplamente empregados por via oral no tratamento de doenças alérgicas cutâneas e respiratórias. Por tempo prolongado podem ter efeitos secundários sérios, limitando sua utilização especialmente em crianças e idosos. A identificação precoce de crianças com alto risco de asma é baseada em características atópicas, especialmente sensibilização a aeroalérgenos. Sibilância associada ao rinovírus humano (HRV) é um fator de risco precoce e significativo para sibilância recorrente e asma.

A suscetibilidade a infecções graves por HRV está relacionada à presença de atopia, baixos níveis de interferon *in vivo* e lesão epitelial *in vitro*.

O tratamento de sibilância recorrente e exacerbações de asma consiste em corticosteroides sistêmicos e inalatórios, porém estas drogas não foram eficazes no tratamento do primeiro episódio de sibilância na maioria dos estudos<sup>1</sup>. O objetivo do estudo de Lukkarinen et al. ora apresentado foi avaliar os fatores de risco para sibilância recorrente e o efeito da prednisolona no desenvolvimento de sibilância recorrente e em subgrupos relacionados com a infecção viral e a presença de eczema<sup>1</sup>. Cento e onze crianças hospitalizadas por sibilância com idade média de 12 meses foram incluídas em estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e acompanhadas por 7 anos. Os fatores de risco para sibilância recorrente foram analisados e, a partir daí, a eficácia da prednisolona foi avaliada na prevenção de sibilância recorrente. O fator de risco independente mais forte para sibilância recorrente foi a detecção de HRV, seguido por sensibilização alérgica, idade menor que 1 ano e eczema. Prednisolona estava associada a menos sibilância recorrente nas crianças infectadas por HRV (ajustado para sensibilização, idade, etiologia viral e pais com asma) e/ou com eczema.

Este é o primeiro estudo que avalia prognóstico até a idade escolar, do primeiro episódio de sibilância com a inclusão de características atópicas e virais, e estimou a eficácia a longo prazo da prednisolona por via oral.

Demonstrou-se que sensibilização a aeroalérgenos e infecções por HRV são fatores preditivos importantes de sibilância recorrente no primeiro episódio de sibilância. O tratamento com prednisolona reduziu o risco de sibilância recorrente em crianças com infecção por HRV e/ou eczema, e que o efeito persistiu por todo o período de acompanhamento (7 anos)<sup>1</sup>. O risco associado a infecções por HRV foi explicado pela maior suscetibilidade a infecções do trato respiratório inferior em indivíduos com características atópicas, lesão do epitélio das vias aéreas e resposta diminuída de interferon  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\kappa$  e IL-10. As crianças com infecção por HRV em comparação aos outros vírus eram mais sensibilizadas (29% vs. 7-9%). Sibilância induzida por HRV foi associada ao declínio precoce da função pulmonar e doença mais grave quando comparada a RSV. Os dados analisados sugerem que o risco de asma precoce aumenta com infecções por HRV.

A eficácia da prednisolona em crianças afetadas por HRV e/ou eczema sugerem que sibilância induzida por HRV e eczema estão relacionados com inflamação pré-existente pela atopia, e que a prednisolona reduz essa inflamação quando administrada precocemente. Os glicocorticoides preservam a barreira epitelial, protegendo contra infecções por vírus respiratórios, reprimem a transcrição de muitos genes inflamatórios e induzem a expressão de vários genes anti-inflamatórios. Além disso, os corticoides inibem a *up-regulation* induzida por HRV do seu próprio receptor ICAM-1 na mucosa pulmonar<sup>2</sup>. Redução de sibilância recorrente pelo uso da prednisolona em crianças com HRV e/ou eczema sugere que a inflamação pré-existente das vias aéreas, relacionada à atopia, aumenta a suscetibilidade à sibilância por HRV. A administração precoce de corticoide no primeiro episódio de sibilância e no curso inicial da doença aguda pode ser um fator relevante para a eficácia clínica a longo prazo<sup>1</sup>.

O rótulo de asma para sibilância induzida exclusivamente por infecção viral respiratória é excessivo e leva, por sua vez, ao inadequado emprego de corticosteroides<sup>3,4</sup>. O reverso também é verdadeiro: crianças com asma clinicamente estabelecida não são diagnosticadas como tal, e, conseqüentemente, o tratamento não é adequado<sup>5</sup>. A asma se inicia antes dos três anos de idade na maioria dos casos, e sibilância recorrente no primeiro ano de vida é comum. Os fenótipos se sobrepõem nesta faixa etária e o pediatra prescreve medicação para controle da asma sem considerar se os sintomas são frequentes

e intensos, ou se há resposta clara ao tratamento<sup>6,5</sup>. Além disso, crianças de 2-3 anos de idade com sibilância recorrente e tratadas com corticoide inalatório por 2 anos em doses baixas (176 µg fluticasona/dia) embora não tivessem retardo no crescimento linear, quando separadas em subgrupos em análise *post hoc*, as de baixo peso e idade menor de 2 anos no início do tratamento tiveram menor crescimento linear que as demais<sup>7</sup>.

Corticosteroides são o tratamento mais efetivo, apesar de controverso, para pré-escolares com asma e sibilância recorrente. Budesonida inalatória após o primeiro episódio de sibilância não foi capaz de evitar a progressão da sibilância intermitente para persistente, e não apresentou benefícios em curto prazo nos episódios de sibilância nos primeiros três anos de vida<sup>8</sup>. Comparando-se o uso episódico de corticosteroide inalatório, antileucotrieno e placebo em pré-escolares com sibilância intermitente moderada a grave, não houve diferença nas proporções de dias livres de sintomas e necessidade de corticosteroide oral durante doze meses de seguimento, mas ocorreu redução nos indicadores de gravidade da doença, particularmente naqueles com índice preditivo para asma positivo<sup>8</sup>. Em crianças de dois a três anos com risco para asma, fluticasona reduziu significativamente sintomas e exacerbações, mas não houve alteração no desenvolvimento da asma ou da função pulmonar no terceiro ano livre de tratamento<sup>7-9</sup>. Há evidências de que os primeiros episódios de sibilância em lactentes, mesmo quando atópicos, e induzidos por vírus respiratório sincicial (VRS), não respondem ao uso de corticosteroides sistêmicos<sup>10</sup>.

O seguimento de lactentes por um ano após o primeiro episódio de sibilância mostrou que 37% deles apresentaram sibilância recorrente mesmo quando foram tratados com prednisolona por curto período<sup>11</sup>. O risco para sibilância recorrente entre os que utilizaram placebo foi cinco vezes maior naqueles que apresentavam infecção por rinovírus do que naqueles com infecção por VRS. Entre os que tiveram infecção por rinovírus e usaram prednisolona houve redução da sibilância recorrente, fato não observado naqueles que tinham infecção por VRS. A resposta ao tratamento foi melhor naqueles que apresentavam eczema<sup>11,12</sup>. Isso mostra que se há benefícios no uso de corticosteroides sistêmicos em lactentes com sibilância associada a infecção respiratória viral, devem estar relacionados a concomitância de doença alérgica<sup>13</sup>. Em pré-escolares com sibilância leve a moderada induzida por vírus, que procuraram serviços de emergência, prednisolona administrada por cinco dias não modificou o tempo de hospitalização e a persistência de sintomas, nem mesmo para os que apresentaram índice preditivo para asma<sup>14</sup>. Esse estudo, porém, teve a limitação de não realizar a identificação laboratorial dos vírus respiratórios<sup>14</sup>.

Além da atopia, outro fator imunológico de importância é a produção de interferon. Os interferons são mecanismos não específicos de defesa contra agentes virais. Dados clínicos e experimentais demonstram que respostas deficientes de interferon estão inversamente relacionadas com a gravidade da infecção viral, frequência e presença de sibilância. Coincidentemente, respostas reduzidas de IFN-γ são observadas nas crianças com atopia, o que explica em parte porque atopia é um fator de risco para sibilância induzida por rinovírus e a posterior progressão para asma<sup>15,16</sup>.

Portanto, prednisolona por via oral diminuiu o risco de sibilância recorrente em crianças com infecção pelo rinovírus humano e/ou eczema. Glicocorticoides inibem a expressão aumentada pelo rinovírus de ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*), o seu próprio receptor nas células epiteliais da mucosa respiratória. A administração precoce de prednisolona, ou seja, no primeiro episódio e no início dos sintomas da doença aguda pelo rinovírus, pode ser relevante para sua eficácia clínica a longo prazo. Sibilância induzida por rinovírus comparada ao vírus respiratório sincicial está associada à diminuição da função pulmonar precocemente, doença mais grave e coortes de alto risco para asma. A indicação de prednisolona no tratamento da sibilância ou asma induzida por infecção viral seria mais racional e efetiva se o agente viral (rinovírus) fosse detectado nas secreções, com início rápido da administração da medicação e nos pacientes com eczema. Isto poderia evitar o uso desnecessário de corticosteroide oral nas infecções respiratórias virais, e, especialmente, quando não há sibilância associada.

#### Nelson Augusto Rosario Filho, MD, PhD

Professor Titular de Pediatria, Universidade Federal do Paraná, UFPR.  
E-mail: nelson.rosario@ufpr.br

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação desta carta.

#### REFERÊNCIAS

1. Lukkarinen M, Lukkarinen H, Lehtinen P, Vuorinen T, Ruuskanen O, Jartti T. Prednisolone reduces recurrent wheezing after first Rhinovirus wheeze: a 7-year follow-up. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24:237-43.
2. de Benedictis FM, Bush A. Corticosteroids in respiratory diseases in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:12-23.
3. Chong Neto HJ, Rosário NA. Are oral corticosteroids been used excessively in the treatment of wheezing in infants? *J Bras Pneumol*. 2011;37:133-4.
4. Rosario NA, Chong Neto HJ. Are we overtreating recurrent wheezing in infancy? *Allergol Immunopathol*. 2009;37:276-8.
5. Chong Neto HJ, Rosario NA, Grasselli EA, et al. Fármacos para asma na sibilância recorrente em lactentes: "primum non nocere"? *Rev bras alergologia imunopatol*. 2011;34:263-4.
6. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med*. 2006;354:1998-2005.

7. Guilbert TW, MD, Mauger DT, Allen DB, et al. Growth of preschool children at high risk for asthma 2 years after discontinuation of fluticasone. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:956-63.
8. Bacharier LB, Phillips BR, Zeiger RS, Szefer SJ, Martinez FD, Lemanske RF, et al. Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:1127-35.
9. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Bohemer SJ, Szefer SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med.* 2006;354:1985-97.
10. Jartti T, Lehtinen P, Vanto T, et al. Evaluation of the efficacy of prednisolone in early wheezing induced by rhinovirus or respiratory syncytial virus. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25:482-8.
11. Lemanske RF Jr, Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Li Z, Shult PA, et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:571-7.
12. Lehtinen P, Ruohola A, Vanto T, Vuorinen T, Ruuskanen O, Jartti T. Prednisolone reduces recurrent wheezing after a first wheezing episode associated with rhinovirus infection or eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:570-5.
13. Jartti T, Lee WM, Pappas T, Evans M, Lemanske RF Jr, Gern JE. Serial viral infections in infants with recurrent respiratory illnesses. *Eur Respir J.* 2008;32:314-20.
14. Panickar J, Lakhanpaul M, Lambert PC, Kenia P, Stephenson T, Smyth A, et al. Oral prednisolone for preschool children with acute virus-induced wheezing. *N Engl J Med.* 2009;360:329-38.
15. Jartti T, Kuusipalo H, Vuorinen T, et al. Allergic sensitization is associated with rhinovirus-, but not other virus-, induced wheezing in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21:1008-14.
16. Jartti T, Korppi M. Rhinovirus-induced bronchiolitis and asthma development. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22:350-5.

### Pustulose exantemática localizada aguda (PELA) causada pela associação amoxicilina-ácido clavulânico

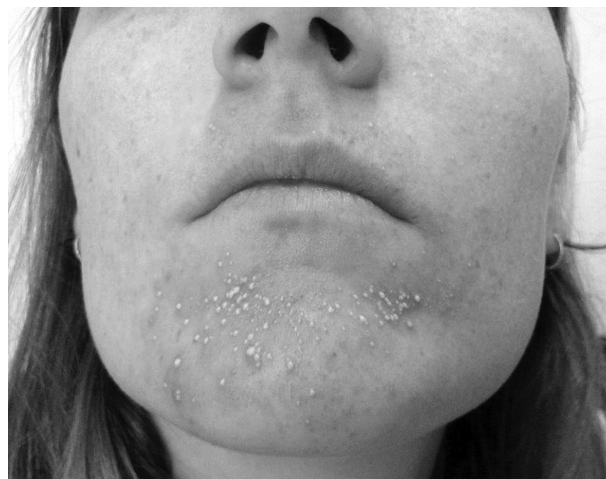
*Braz J Allergy Immunol.* 2013;1(3):182-3.

Prezado Editor,

A pustulose exantemática localizada aguda (PELA) é uma variante atípica da farmacodermia rara denominada de pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA)<sup>1</sup>. Trata-se de uma erupção pustular asséptica subcórnea aguda e localizada, geralmente na face, provocada pela administração de fármacos<sup>2</sup>. Surge geralmente 24 horas após esta exposição, e cerca de 80% dos casos relatados foram provocados por antibióticos, principalmente os beta-lactâmicos<sup>3</sup>. O diagnóstico é clínico (relação temporal causa-efeito), e é reversível em menos de duas semanas com a descontinuação do agente medicamentoso indutor, associada à corticoterapia sistêmica<sup>4,5</sup>. Foram descritos alguns casos de PELA causados pela administração oral da associação amoxicilina-ácido clavulânico<sup>6,7</sup>.

Paciente com 26 anos, sexo feminino, caucasiana, advogada, tratada com a associação oral de amoxicilina

(875 mg) -ácido clavulânico (125 mg) de 12 em 12 horas para uma infecção inguinocrural. Após 24 horas de tratamento apresentou tontura e uma erupção pustulosa pruriginosa e dolorosa na região mentoniana (Figura 1). Há 3 anos apresentou quadro semelhante depois de receber o mesmo esquema antibiótico durante o pós-operatório para apendicite aguda. Tem síndrome do cólon irritável e reações vasovagais há vários meses. Utiliza há muitos anos contraceptivo oral. História familiar positiva para asma e rinite. Não havia outras anormalidades no exame clínico. Temperatura axilar de 36,4 °C. Diagnosticada com PELA recorrente pela associação amoxicilina-ácido clavulânico, que foi imediatamente suspensa. Foram prescritos fexofenadina 180 mg/dia e prednisona 20 mg/duas vezes ao dia, com resolução completa da erupção pustulosa após 3 dias de tratamento. A seguinte avaliação laboratorial foi normal ou negativa: hemograma completo, contagem de plaquetas, VHS, PCR, transaminases (AST e ALT), imunoglobulinas séricas (IgG, IgA, IgM, IgE), complemento (C3, C4 e CH50), anti-HIV-1&2, e subpopulações linfocitárias (CD3+, CD19+, CD4+, CD8+, relação CD4+/CD8+, CD56+, CD16+). Havia elevação da gama GT (67 U/L para um normal inferior a 40 U/L), e FAN reagente 1:320 para núcleo (padrão pontilhado fino denso), porém negativo para nucléolo, citoplasma, aparelho mitótico e placa metafásica cromossômica. Estas alterações laboratoriais foram consideradas inespecíficas.



**Figura 1 -** Pustulose exantemática localizada aguda (PELA) na região mentoniana causada pela combinação amoxicilina-ácido clavulânico

**Mario Geller, MD, MACP, FAAAAI, FAAAAI**  
Membro Titular da Academia de Medicina do Rio de Janeiro.  
Clínica Mario Geller  
E-mail: gellerm@attglobal.net

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação desta carta.