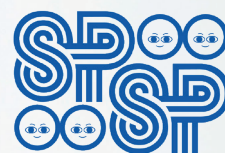


Pediatria

# atualize-se

BOLETIM DA SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO



WWW.SPSP.ORG.BR

ANO 4 • Nº 1 • JAN/FEV 2019

ISSN 2448-4466

## Pneumonias atípicas: QUANDO PENSAR?

Página 4

### FEBRE INDETERMINADA

A febre de origem indeterminada tem diagnóstico incerto após uma semana de ampla investigação diagnóstica. **Pág. 7**

### CORTICOSTEROIDE INALATÓRIO

Apresentação de caso de hiper-reatividade a corticosteroide inalatório em escolar com alergia à proteína do leite de vaca. **Pág. 9**

# ACESSE O SITE DA REVISTA PAULISTA DE PEDIATRIA



rppped.com.br

## | Expediente

Diretoria da Sociedade  
de Pediatria de São Paulo  
Triênio 2016-2019

### Diretoria Executiva

#### Presidente

Claudio Barsanti

#### 1º Vice-presidente

Lilian dos Santos Rodrigues Sadeck

#### 2º Vice-presidente

Marcelo Pinho Bittar

#### Secretária-geral

Maria Fernanda Branco de Almeida

#### 1º Secretário

Sulim Abramovici

#### 2º Secretário

Fábio Eliseo F. Alvares Leite

#### 1º Tesoureiro

Mário Roberto Hirschheimer

#### 2º Tesoureiro

Glaucia Veiga Corrêa

### Diretoria de Publicações

#### Diretora

Cléa R. Leone

#### Coordenadores do *Pediatra Atualize-se*

Antonio Carlos Pastorino

Mário Cícero Falcão

#### Departamentos colaboradores:

Alergia e Imunologia

Pneumologia

Reumatologia

### Informações Técnicas

#### Produção editorial

Sociedade de Pediatria de São Paulo

#### Jornalista responsável

Paloma Ferraz (MTB 46219)

#### Revisão

Rafael Franco

#### Diagramação

Lucia Fontes

#### Projeto gráfico

Raquel Ferreira Cardoso

#### Foto de capa:

@imagepointfr | depositphotos.com

Periodicidade: bimestral

Publicação *online*: [www.spsp.org.br](http://www.spsp.org.br)

#### Contato comercial

João Batista Vita Neto:

[joao.vita@apm.org.br](mailto:joao.vita@apm.org.br)

Malu Ferreira:

[malu.ferreira@apm.org.br](mailto:malu.ferreira@apm.org.br)

#### Contato produção

Paloma Ferraz:

[paloma@spsp.org.br](mailto:paloma@spsp.org.br)

ISSN 2448-4466

# EDITORIAL



Silvi Cruz

Caros colegas pediatras,

Neste número do boletim *Pediatra Atualize-se*, publicação bimestral da Sociedade de Pediatria de São Paulo, apresentamos três textos extremamente interessantes. Além de interessantes, eles serão bastante úteis para os colegas pediatras tanto em consultório, como em pronto-atendimento ou unidades de internação pediátrica.

O primeiro texto aborda pneumonias atípicas, dando ênfase à pneumonia cujo agente é o *Mycoplasma pneumoniae*, enfatizando história, evolução clínica, diagnósticos diferenciais, aspectos radiológicos e laboratoriais e complicações.

O segundo texto me fez recuar ao ano de 1975, quando cursava o quinto ano de Medicina na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, estagiando como interno no Grupo Geral da Pediatria, quando passávamos as tardes destrinchando casos de febre de origem indeterminada. Isso foi anos atrás, os tempos mudaram, os recursos tecnológicos para melhor abordagem diagnóstica também, mas a febre de origem indeterminada continua a dar dor de cabeça a muitos colegas.

O terceiro texto é um relato de caso sobre reação adversa ao excipiente farmacêutico do dispositivo inalatório de pó seco em paciente com alergia à proteína do leite de vaca. Enfatizo aos colegas pediatras a vigilância da possibilidade da ocorrência desse evento.

Boa leitura!

**Dr. Mário Cícero Falcão**

Editor da Diretoria de Publicações

## | Sumário

4 **Pneumonias atípicas: quando pensar?**  
por Sonia Chiba

7 **Investigação de febre de origem indeterminada**  
por Katia Tomie Kozu

9 **Hiper-reatividade a componente de formulação de corticosteroide inalatório de pó seco em escolar com asma e alergia à proteína do leite de vaca**  
por Marcos Tadeu Nolasco da Silva

## Fale conosco

[www.spsp.org.br](http://www.spsp.org.br)

[pediatria@spsp.org.br](mailto:pediatria@spsp.org.br)

Siga a SPSP nas redes sociais!

@SociedadeSPSP

# Pneumonias atípicas: QUANDO PENSAR?

Sonia Chiba

O termo “pneumonia atípica” foi usado no passado para descrever uma apresentação incomum de pneumonia. Alguns autores consideram a denominação pneumonia atípica imprópria e desatualizada.<sup>1</sup> Os agentes atípicos são: *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Legionella pneumophila*.<sup>2-4</sup> As manifestações clínicas, radiológicas e laboratoriais das pneumonias pelos três agentes são semelhantes às pneumonias adquiridas na comunidade (PAC) causadas por outros patógenos. A PAC causada por essas bactérias permanecem um desafio diagnóstico pelas manifestações clínicas e radiológicas inespecíficas.<sup>4</sup> Entre esses patógenos o mais importante e comum agente da PAC é o *Mycoplasma pneumoniae*.<sup>3</sup> A epidemiologia da PAC vem apresentando mudanças desde a introdução da vacinação pneumocócica. Nos Estados Unidos, atualmente, o *Mycoplasma pneumoniae* é a causa bacteriana mais comum da PAC que requer hospitalização em crianças,<sup>5</sup> portanto, neste texto, a ênfase será dada ao *Mycoplasma pneumoniae*.

## EPIDEMIOLOGIA DO MYCOPLASMA PNEUMONIAE

*Mycoplasma pneumoniae* é uma bactéria caracterizada pela ausência de parede celular, é o menor microrganismo extracelular e pertence à classe *mollicutes*.<sup>6,7</sup> A infecção é transmitida por gotículas através de contato próximo. Afeta as vias aéreas respiratórias superiores ou inferiores ou ambas<sup>6-8</sup> e ocorre de forma endêmica e epidêmica com ciclos a cada quatro a sete anos.<sup>8</sup>

Em crianças maiores de cinco anos de idade, *Mycoplasma pneumoniae* é responsável por 40% dos casos de PAC.<sup>9</sup> Acomete todas as faixas etárias, mas é mais comum entre cinco e 15 anos de idade.<sup>6</sup>

## PATOGÊNESE DO MYCOPLASMA PNEUMONIAE E MANIFESTAÇÕES EXTRAPULMONARES

A adesão do *Mycoplasma pneumoniae* ao epitélio ciliar respiratório é uma condição que determina a propagação e patogênese da bactéria.<sup>10,11</sup> As manifestações clínicas da doença do trato respiratório ocorrem como resultado da citoaderência do organismo no epitélio ciliar respiratório do hospedeiro. O *Mycoplasma pneumoniae* produz uma toxina similar à *Bordetella pertussis*, conhecida como CARDS (*community-acquired respiratory distress syndrome*) que leva à ciliostase, fragmentação nuclear e estimula a produção de citocinas inflamatórias com danos nas vias aéreas.<sup>9</sup> *Mycoplasma pneumoniae* estimula os linfócitos B e T e induz

formação de autoanticorpos que reagem com uma variedade de tecidos do hospedeiro.<sup>6,9</sup> A infecção por *Mycoplasma pneumoniae* produz manifestações extrapulmonares em vários órgãos e sistemas: pele, sistema nervoso central, cardiovascular, renal, gastrointestinal, hematológico e musculoesquelético.<sup>12</sup> A maioria dos sintomas clínicos é decorrente dos efeitos imunopatológicos e inflamatórios produzidos pelo hospedeiro.<sup>6,7,9</sup>

## QUADRO CLÍNICO

A pneumonia por *Mycoplasma pneumoniae* é conhecida como “walking pneumonia” devido à suposta natureza benigna e o paciente permanece realizando suas atividades habituais.<sup>3</sup> A pneumonia por *Mycoplasma pneumoniae* é geralmente benigna e autolimitada; no entanto, em alguns casos, pode ocasionar quadro clínico refratário ou grave apesar dos antibióticos.

O período de incubação é de uma a três semanas. O início dos sintomas é gradual, e são inespecíficos, com mal-estar, dor de garganta, cefaleia, febre e a coriza é rara. Após três a quatro dias, surge tosse seca, que pode ficar produtiva, intensificar-se e tornar-se persistente, ocasionalmente com paroxismos e aparecem evidências radiológicas de pneumonia.<sup>7</sup> Ausculta torácica com estertores grosseiros e roncos, se a doença se limitar à traqueobronquite e estertores crepitantes e diminuição do murmúrio vesicular ante o desenvolvimento da pneumonia.<sup>7</sup> Muitas vezes há uma dissociação clínica radiológica. A evolução em pacientes não tratados é variável, mas a maioria dos sintomas são resolvidos em duas a quatro semanas. Na pneumonia grave ou fulminante são frequentes tosse, febre alta, hipóxia e evolução para insuficiência respiratória aguda e, na radiografia torácica, presença de consolidação difusa ou padrão intersticial.<sup>13</sup>

Em crianças com PAC por *Mycoplasma pneumoniae*, a coexistência com outros patógenos também foram descritas e recentemente Jain, et al.<sup>5</sup> relataram em 28% dos pacientes. O impacto destas co-infecções na gravidade da doença ainda não é claro.

A imunidade da infecção geralmente é de curta duração, como evidenciado pelas reinfecções nas mesmas pessoas; a bactéria continua sendo eliminada por período variável após a resolução da doença clínica.<sup>7</sup>

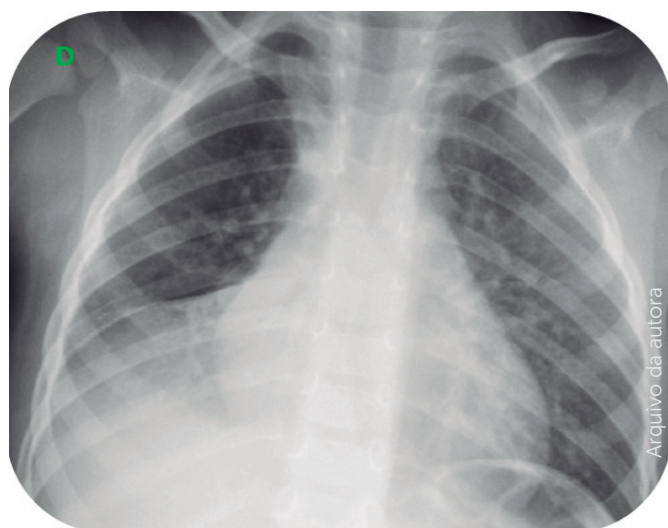
A infecção por *Mycoplasma pneumoniae* mostrou uma associação com a asma. Pode preceder seu aparecimento, exacerbar ou desempenhar um papel na cronicidade da asma em crianças e

adultos.<sup>7,9</sup> Crianças com doença falciforme, síndrome de Down e imunossupressão têm um risco maior de desenvolver pneumonia grave.<sup>6,14</sup>

## DIAGNÓSTICO

Achados laboratoriais gerais são inespecíficos. No hemograma, a leucocitose ocorre em 25% dos pacientes, mas as contagens de células brancas são normais ou baixas.<sup>15</sup> Alguns pacientes podem ter anemia hemolítica. Em 50% das infecções desenvolvem as crioaglutininas, que são autoanticorpos resultantes da alteração antigênica das hemácias (aparecem na segunda semana e desaparecem após seis a oito semanas). As crioaglutininas não são confiáveis para o diagnóstico de infecção por *Mycoplasma pneumoniae* por ter associação com infecções virais ou outras condições não infecciosas.

A radiografia torácica pode ser indistinguível de uma infecção respiratória inferior, com consolidação irregular do espaço aéreo, intersticial ou espessamento peribrônquico. As anormalidades radiológicas são mais pronunciadas nos lobos inferiores. Os derrames pleurais unilaterais podem estar presentes em 10 a 20% dos casos (Figuras 1, 2, 3, 4 e 5).



**Figura 1:** Pneumonia no lobo inferior direito com derrame pleural em uma criança com dois anos e nove meses. No 3º dia de internação, aparecimento de lesões urticariformes nos membros inferiores.



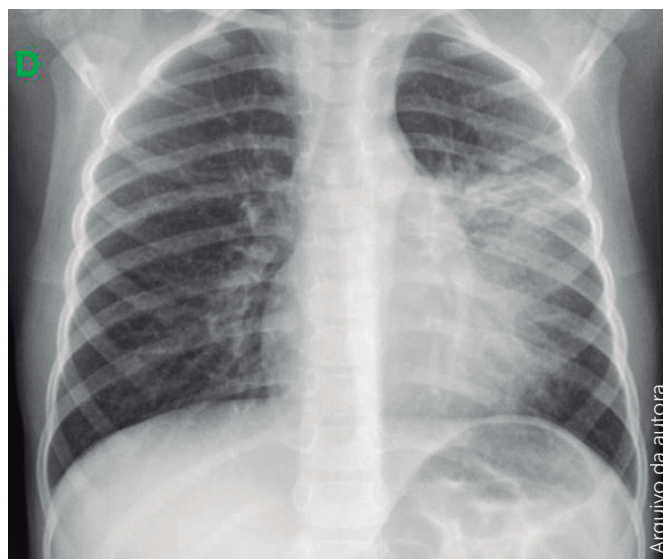
**Figura 2:** Lesões dermatológicas por *Mycoplasma pneumoniae*: lesão urticariforme na região extensora do pé direito.



**Figura 3:** Criança de quatro anos, com febre e tosse há seis dias. Medicada com Clavulim devido a dor de garganta. Pneumonia no lobo superior direito por *Mycoplasma pneumoniae*.



**Figura 4:** Criança de cinco anos, febre há quatro dias, tosse e dor abdominal. Pneumonia no lobo superior esquerdo por *Mycoplasma pneumoniae*.



**Figura 5:** Criança de 7 anos, febre há 6 dias. Teve dor de garganta. Piora da tosse há 2 dias. Pneumonia por *Mycoplasma pneumoniae* no lobo superior direito.

## EXAMES ESPECÍFICOS PARA O DIAGNÓSTICO DE MYCOPLASMA PNEUMONIAE

Os exames específicos incluem cultura, sorologia e métodos moleculares. A cultura tem custo alto e crescimento lento da bactéria.<sup>8</sup> É importante para teste de sensibilidade aos antibióticos. A sorologia e a pesquisa do DNA pelo PCR (reação em cadeia da polimerase) são os métodos principais para diagnóstico laboratorial. Os materiais para cultura ou exame molecular são: *swabs* de nasofaringe e/ou orofaringe, aspirado traqueal, escarro, tecido pulmonar (biópsia), líquido pleural ou lavado bronco alveolar.

## SOROLOGIA E EXAMES MOLECULARES

A sorologia tem sido o exame mais comum para o diagnóstico de infecções por *Mycoplasma pneumoniae*. O aumento de quatro vezes no título de anticorpos IgG e IgM coletados na fase aguda e na convalescença com intervalo de duas a quatro semanas é considerado “padrão ouro”.<sup>7,15</sup> A resposta imune após a infecção respiratória em crianças ou adolescentes mostra que a IgM é detectada sete a 10 dias após a infecção inicial e atinge o pico após três a seis semanas, seguido por um declínio gradual ao longo de meses a anos.<sup>7</sup> A coleta de ambas as sorologias é difícil na prática diária. Uma única medida de elevação de IgM pode ser considerada diagnóstico de infecção aguda em crianças e adolescentes.<sup>8,9</sup> Em adultos, devido a infecções prévias, uma resposta mensurável de IgM pode não acontecer.<sup>7</sup> A detecção do agente pela PCR tem o inconveniente de não representar uma infecção aguda, mas somente uma colonização pela bactéria.<sup>16</sup> Para se diagnosticar uma infecção aguda, a combinação de PCR e IgM é o método mais sensível e conveniente.<sup>7,15</sup>

## TRATAMENTO

O tratamento da pneumonia requer medidas de suporte e antibioticoterapia. Algumas pneumonias necessitam de hospitalização. A pneumonia por *Mycoplasma pneumoniae* geralmente é benigna e autolimitada, muitas vezes sem necessidade de terapia específica. O *Mycoplasma pneumoniae* é resistente aos beta lactâmicos pela ausência de parede da bactéria. Os principais medicamentos usados são: macrolídeos, tetraciclina e quinolonas. Para crianças, os antibióticos de escolha são os macrolídeos, azitromicina (10mg/kg/dia no 1º dia e 5mg/kg/dia em dose única diária, em um total de 5 dias), claritromicina (15mg/kg/dia de 12/12hs, por 10 dias) ou eritromicina (40mg/kg/dia de 6/6hs, por 10 a 14 dias). A tetraciclina é contraindicada em menores de oito anos de idade por causar descoloração dentária permanente. O uso do antibiótico adequado geralmente proporciona uma recuperação mais rápida, encurta o período sintomático, com diminuição de

febre e tosse e acelera a resolução radiológica.

Duas recentes revisões concluíram que não houve evidências suficientes sobre a eficácia dos antibióticos nas pneumonias por *Mycoplasma pneumoniae* e a necessidade de ensaios clínicos de alta qualidade.<sup>17,18</sup> Alguns estudos relataram que o uso de corticosteroides demonstrou eficácia, especialmente em pneumonia grave.<sup>19</sup> O uso de agentes imunossupressores em pneumonia grave ainda apresentam evidências limitadas.

A resistência aos macrolídeos é relatada em até 90-100% em países asiáticos, enquanto nos países europeus varia de 0 a 15% e nos Estados Unidos alcança aproximadamente 30%.<sup>20</sup> A prescrição dos macrolídeos deve ser criteriosa e cuidadosa.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pneumonia por *Mycoplasma pneumoniae* deve ser considerada nas PACs, principalmente entre cinco e 15 anos de idade, e a associação com manifestações extrapulmonares, como lesões cutâneas, deve ser lembrada. Não há nenhum quadro clínico, laboratorial ou radiológico característico de pneumonia pelo *Mycoplasma pneumoniae*. O tratamento de escolha são os macrolídeos para crianças e adolescentes. O conhecimento das diferentes manifestações clínicas devem orientar as estratégias para diagnóstico e tratamento.

## REFERÊNCIAS

1. Murdoch DR, Chambers ST. Atypical pneumonia-time to breathe new life into a useful term? *Lancet Infect Dis.* 2009;9:512-9.
2. Thibodeau KP, Viera AJ. Atypical pathogens and challenges in community-acquired pneumonia. *Am Fam Physician.* 2004;69:1699-706.
3. Arnold FW, Summersgill JT, Ramirez JA. Role of atypical pathogens in the etiology of community-acquired pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med.* 2016;37:819-28.
4. Sharma L, Losier A, Tolbert T, Dela Cruz CS, Marion CR. Atypical pneumonia: updates on legionella, chlamydia, and mycoplasma pneumonia. *Clin Chest Med.* 2017;38:45-58.
5. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, Ampofo K, Bramley AM, Reed C, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med.* 2015;372:835-45.
6. Waites KB, Talkington DF. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. *Clin microbiol.* 2004;17:697-728.
7. Waites KB, Xiao L, Liu Y, Balish MF, Atkinson TP. *Mycoplasma pneumoniae* from the Respiratory Tract and Beyond. *Clin Microbiol.* 2017;30:747-809.
8. Atkinson TP, Balish MF, Waites KB. Epidemiology, clinical manifestations, pathogenesis and laboratory detection of *Mycoplasma pneumoniae* infections. *FEMS Microbiol.* 2008;32:956-73.
9. Atkinson TP, Waites KB. *Mycoplasma pneumoniae* infections in childhood. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33:92-4.
10. Shimizu T, Kimura Y, Kida Y, Kuwano K, Tachibana M, Hashino M, et al. Cytoadherence of *Mycoplasma pneumoniae* induces inflammatory responses through autophagy and toll like receptor 4. *Infect Immun.* 2014;82:3076-86.
11. He J, Liu M, Ye Z, Tan T, Liu X, You X, et al. Insights into the pathogenesis of *Mycoplasma pneumoniae* (Review). *Mol Med Rep.* 2016;14:4030-6.
12. Narita M. Pathogenesis of extrapulmonary manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infection with special. *Infect Chemother.* 2010;16:162-9.
13. Izumikawa K. Clinical features of severe or fatal *Mycoplasma pneumoniae*. *Front Microbiol.* 2016;7:800-4.
14. Waites KB. New concepts of *Mycoplasma pneumoniae* infections in children. *Pediatr Pulmonol.* 2003;36:267-78.
15. Bajantri B, Venkatram S, Diaz-Fuentes G. *Mycoplasma pneumoniae*: a potentially severe infection. *J Clin Med Res.* 2018;10:535-44.
16. Spuesens EB, Fraaij PL, Visser EG, Hoogenboezem T, Hop WC, van Adrichem LN. Carriage of *Mycoplasma pneumoniae* in the upper respiratory tract of symptomatic and asymptomatic children: an observational study. *PLoS Med.* 2013;10:e1001444.
17. Biondi E, McCulloh R, Alverson B, Klein A, Dixon A, Ralston S. Treatment of mycoplasma pneumoniae: a systematic review. *Pediatrics.* 2014;133:1081-90.
18. Gardiner SJ, Gavranich JB, Chang AB. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to *Mycoplasma pneumoniae* in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;1:CD004875.
19. Lee KY, Lee HS, Hong JH, Lee MH, Lee JS, Burgner D, et al. Role of prednisolone treatment in severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41:263-8.
20. Pereyre S, Goret J, Bebear C. *Mycoplasma pneumoniae*: current knowledge on macrolide resistance and treatment. *Front Microbiol.* 2016;7:974.



# FEBRE

## de origem indeterminada

Katia Tomie Kozu

A febre de origem indeterminada (FOI) é definida como febre  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ , em pelo menos duas ocasiões, com duração de pelo menos três semanas, presente na maior parte dos dias e com diagnóstico incerto após uma semana de ampla investigação diagnóstica, em paciente não imunocomprometido (HIV, neutropênico, hipogamaglobulinemia ou sob corticoterapia prolongada).<sup>1-3</sup>

Existem quatro tipos de FOI: clássica, nosocomial, no paciente imunocomprometido e relacionada ao HIV.<sup>4,5</sup> Falaremos da clássica.

### PRINCIPAIS CAUSAS DE FOI

As principais causas de FOI na faixa etária pediátrica são as doenças infecciosas, reumatológicas, neoplásicas e doença inflamatória intestinal, em ordem decrescente de frequência. Há ainda causas de FOI que estão no grupo das mistelâneas e, em alguns casos, o diagnóstico não é estabelecido.<sup>6-8</sup>

Em crianças, as infecções que mais frequentemente se apresentam como FOI são as virais, seguidas das bacterianas piogênicas e tuberculose. Em relação às doenças reumatológicas que se apresentam inicialmente como FOI, a artrite idiopática juvenil (AIJ), subtipo sistêmico, é a doença mais prevalente. Entre as doenças onco-hematológicas que se apresentam inicialmente como FOI, a leucemia é a principal causa na faixa etária pediátrica.<sup>7</sup>

### COMO INVESTIGAR

A investigação diagnóstica deve ser conduzida de maneira lógica e hierarquizada, a fim de evitar erros diagnósticos e desperdício de tempo e recursos financeiros. A velocidade da investigação também deve estar alinhada com a gravidade do paciente.

Uma detalhada anamnese é crucial, pois ajuda a estabelecer a causa de FOI. Devem-se obter informações sobre os sintomas atuais: início, duração, periodicidade e sintomas associados, assim como investigar uso medicamentoso prévio, exposição ocupacional, viagens, contato com animais (silvestres ou domésticos), uso de substâncias ilícitas, realização de procedimentos cirúrgicos. Dados a respeito da história familiar devem ser abordados também.

Um minucioso exame físico deve ser realizado e, embora óbvia, a documentação da febre, por meio da sua aferição objetiva e identificação do seu padrão com base nos valores de temperatura, horários, intervalos, periodicidade e resposta a medicamentos, deve ser anotada. A variação de 0,5 graus de temperatura corporal ao longo do dia é considerada normal, sendo que temperaturas mais baixas são encontradas pela manhã e temperaturas mais altas no final do dia.

Uma vez documentada a febre, a busca por indícios que possam direcionar o diagnóstico deve ser iniciada com palpação de linfonodos, observação de alterações cutâneas, incluindo o leito

ungueal. O exame da cavidade oral e retal, avaliação ginecológica também devem ser realizados. A avaliação oftalmológica pode trazer dados enriquecedores, bem como o exame neurológico.

A investigação laboratorial inicial deve conter hemograma completo, proteína C reativa, culturas (aeróbias e anaeróbias, micobactérias e fungos) e sorologias. Demais exames podem ser solicitados a depender da história clínica e dos achados ao exame físico, como cultura de orofaringe, líquido, mielograma, PPD. O fator reumatoide (FR) e fator antinúcleo (FAN) podem ser solicitados quando houver artrite.

Os exames de imagem podem identificar anormalidades específicas em órgão e guiar exames mais invasivos como biópsias ou punções aspirativas. A angioressonância nuclear magnética pode detectar com maior precisão estenoses e aneurismas de vasos de grande e médio calibre, sendo importantes instrumentos no diagnóstico de vasculites como poliarterite nodosa ou arterite de Takayasu. A tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-TC) assim como a PET ressonância têm sido recentemente utilizadas em elucidação diagnóstica, tanto de processos inflamatórios, infecciosos crônicos como em neoplasias.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

O acompanhamento de um paciente com FOI deve incluir exaustiva anamnese, repetidos exames físicos em diversos momentos, a fim de nortear os exames laboratoriais e de imagem, bem como exames mais específicos. As infecções, as doenças reumatológicas e as neoplasias devem ser sempre lembradas como diagnósticos diferenciais.

### REFERÊNCIAS

1. Long SS. Distinguishing among prolonged, recurrent, and periodic fever syndromes: approach of a pediatric infectious diseases subspecialist. *Pediatr Clin North Am.* 2005;52:811-35.
2. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Kleijn EM, Mudde AH, Dofferhoff TS, Richter C, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine (Baltimore).* 2007;86:26-38.
3. Kleijn EM, Vandenbroucke JP, Meer JW. Fever of unknown origin (FUO). I. A prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. The Netherlands FUO Study Group. *Medicine (Baltimore).* 1997;76:392-400.
4. Agarwal PK, Gogia A. Fever of unknown origin. *J Assoc Physicians India.* 2004;52:314-8.
5. Mackowiak PA, Durack DT. Fever of unknown origin. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases.* 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2005. p.718-9.
6. Majeed HA. Differential diagnosis of fever of unknown origin in children. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12:439-44.
7. De Jesus AA, Oliveira JB. Febres de origem indeterminada e febres periódicas hereditárias. In: Silva CA, Campos LM, Sallum AM, editors. *Pediatria Doenças reumáticas na criança e no adolescente.* 2nd ed. Manole; 2010. p. 111-45.
8. Dayal R, Agarwal D. Fever in children and fever of Unknown origin. *Indian J Pediatr.* 2016;83:38-43.



# www.spspeduca.org.br

## PORTAL DE EDUCAÇÃO CONTINUADA DA SPSP

### Confira as aulas disponíveis:

O pediatra e a nova Puericultura  
Dificuldades alimentares na infância  
Uso de vacinas em situações especiais  
Manejo de reações adversas vacinais  
Novas vacinas no calendário: o que já aprendemos?  
Patologias nefrológicas no PS: como conduzir  
Aleitamento materno: desafios e soluções

Alimentação no primeiro ano de vida  
(Re)Pensando a adolescência  
Antibióticos nas infecções de comunidade  
Prematuridade extrema  
Enfrentando a recusa vacinal  
Depressão entre crianças e adolescentes  
Check-up na adolescência

The screenshot shows the SPSP Educa website interface. At the top, there is a navigation bar with links for HOME, NOVO CADASTRO, and JÁ SOU CADASTRADO. A search bar is located in the center of the header. Below the header, there are two main promotional banners: one for 'Faça sua inscrição para os cursos presenciais da SPSP' and another for 'Acesse as aulas gravadas dos eventos da SPSP'. The main content area is divided into two columns: 'CATEGORIAS' on the left and 'ESCOLHA ENTRE NOSSOS DESTAQUES' on the right. The 'CATEGORIAS' column lists: FÓRUM PAULISTA DE COMBATE À VIOLÊNCIA, SIMPÓSIOS, AULAS - WEBMEETINGS, and CAFÉ DA MANHÃ. The 'ESCOLHA ENTRE NOSSOS DESTAQUES' column displays a grid of course cards. Each card features the SPSP logo, a title, a date, and a price of R\$ 83,75. Two additional course cards are shown in a separate box on the left side of the screenshot, overlapping the main grid. The footer of the website contains contact information: SUPORTE: 11 3284-9809, ASSISTA À DEMONSTRAÇÃO, and VERIFIQUE SUA COMPATIBILIDADE.

Curso	Data	Preço
AULAS GRAVADAS: O PEDIATRA E A NOVA PUERICULTURA	Café da Manhã com o Professor: 11 de novembro de 2017	R\$ 83,75
AULAS GRAVADAS: DIFICULDADES ALIMENTARES NA INFÂNCIA	Café da Manhã com o Professor: 28 de outubro de 2017	R\$ 83,75
AULAS GRAVADAS: USO DE VACINAS EM SITUAÇÕES ESPECIAIS	Café da Manhã com o Professor: 21 de outubro de 2017	R\$ 83,75
AULAS GRAVADAS: MANEJO DE REAÇÕES ADVERSAS VACINAIS	Café da Manhã com o Professor: 23 de setembro de 2017	R\$ 83,75
AULAS GRAVADAS: NOVAS VACINAS NO CALENDÁRIO: O QUE JÁ APRENDEMOS?	Café da Manhã com o Professor: 02 de setembro de 2017	R\$ 83,75
AULAS GRAVADAS: PATOLOGIAS NEFROLÓGICAS NO PRONTO-SOCORRO: COMO CONDUZIR	Café da Manhã com o Professor: 26 de agosto de 2017	R\$ 83,75



# Hiper-reatividade a componente de formulação de CORTICOSTEROIDE INALATÓRIO de pó seco em escolar com asma e alergia à proteína do leite de vaca

Marcos Tadeu Nolasco da Silva

Um escolar do sexo masculino, com oito anos de idade, foi encaminhado para seguimento no serviço de Imunologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas. Apresentava os diagnósticos de alergia à proteína do leite de vaca (com história prévia de reação anafilática), asma não controlada e rinite alérgica.

Entre os principais resultados de exames complementares, apresentava:

- Imunoglobulina E (IgE) sérica total: 400kU/L;
- IgE específica para caseína: >100kU/L;
- IgE específica para lactoglobulina: 2,3kU/L;
- Espirometria: volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF<sub>1</sub>): 73% do predito para a idade; melhora >12% após inalação de salbutamol;
- Fluxo expiratório forçado 25-75% (FEF 25-75): 56% do predito para a idade; melhora >12% após inalação de salbutamol.

Com estes resultados foi elaborado um plano terapêutico contendo:

- Exclusão de leite de vaca e laticínios da dieta;
- Budesonida spray nasal 32µg de 12/12 horas;
- Loratadina suspensão 7,5mL - 1 vez ao dia;
- Budesonida em dispositivo inalatório de pó seco 200µg de 12/12 horas.

Em consulta de retorno, a cuidadora relatou que, após a inalação da cápsula de pó seco, o escolar apresentava palidez e dispnéia, com necessidade de uso de salbutamol para melhora dos sintomas. Desta forma, suspendeu o uso e aguardou a consulta. Não havia queixas em relação ao uso de spray nasal de budesonida. A queixa foi considerada atípica pela equipe médica, que elaborou a hipótese de hipersensibilidade a componentes da medicação. Ao verificar-se que o excipiente do medicamento era lactose, considerou-se a possibilidade de contaminação por traços de proteína do leite de vaca, à qual o paciente era sensibilizado. Foi planejado teste de provocação hospitalar para melhor verificação, devido à necessidade de manter o tratamento de controle da asma.

Na primeira etapa do teste foi realizada a inalação de uma dose de placebo (cápsula do medicamento com retirada do conteúdo), sem manifestações clínicas. Em seguida, foi realizada a inalação da cápsula do medicamento. Ao iniciar a inalação, o paciente apresentou prurido labial e lingual, associado à palidez. Observou-se redução na saturação de oxigênio de 97% para 91%. A administração foi suspensa e o teste foi considerado positivo. Os

sintomas apresentaram rápida resolução com o uso de salbutamol por aerossol dosimetrado.

A equipe médica optou pela mudança do corticosteroide inalatório. Foi iniciado dipropionato de beclometasona por aerossol dosimetrado, na dose de 250µg de 12/12 horas. Não houve queixas com a nova formulação.

Para avaliar a hipótese de hipersensibilidade a componentes do excipiente da medicação, foi realizada análise do conteúdo da cápsula por Espectrometria de Massa de Alta Resolução, em cooperação com o Laboratório Innovare de Biomarcadores, da Universidade Estadual de Campinas. A amostra do medicamento utilizado pelo paciente foi comparada a quatro outras amostras:

- duas cápsulas do mesmo medicamento, dose e fabricante, mas provenientes de dois lotes diferentes entre si e da cápsula original;
- amostra do spray nasal de budesonida, do mesmo fabricante;
- amostra de controle negativo, de dipropionato de beclometasona, de um fabricante diferente.

A amostra do medicamento utilizado pelo paciente apresentou moléculas compatíveis com oligossacarídes derivados da galactose, com potencial alergênico:

1. Galabiose, oligossacaríde com estrutura semelhante à galactose-alfa-1,3-galactose (alfa-gal).
2. Isômeros de gal-ceramida (provavelmente derivados de leite).
3. Bifosfato de fosfatidilinositol (classe de lipídios comumente encontrada no leite, que confirma a origem dos componentes).

Não foram encontrados traços de proteínas do leite de vaca no material analisado.

## DISCUSSÃO

Descrevemos um caso de reação adversa a excipiente farmacêutico do dispositivo inalatório de pó seco, em paciente com alergia à proteína do leite de vaca. Em nossa avaliação, este comunicado é oportuno devido a aspectos epidemiológicos e clínicos da prática pediátrica.

Dados do estudo ISAC mostram que a prevalência da asma entre escolares e adolescentes brasileiros é próxima a 20%, caracterizando-a como uma doença crônica de alta prevalência.<sup>1</sup> As diretrizes nacionais e internacionais recomendam o uso de corticosteroides inalatórios (CI) a partir da Etapa 2 do tratamento, com base na redução dos sintomas, melhora da função pulmonar, da qualidade de vida e redução do risco de exacerbações, hospitalizações e óbitos.<sup>2,3</sup>

A administração correta dos CI é fundamental para o sucesso do controle da asma. Entre os dispositivos para administração dos CI em escolares, destacam-se os dispositivos inalatórios de pó seco (DIPS), devido à boa deposição pulmonar dos medicamentos. Tais dispositivos têm sido utilizados desde 1970. A técnica de administração não é muito simples, podendo variar de acordo com o *design* dos dispositivos e exige um bom preparo dos pacientes e cuidadores. Os fatores ligados à técnica de administração podem influenciar a adesão e o sucesso do tratamento.<sup>4</sup>

Devido à pequena massa dos princípios ativos, os DIPS contam com excipientes em sua formulação, que funcionam como transportadores das partículas de corticosteroides. O excipiente utilizado na quase totalidade das apresentações farmacêuticas de DIPS é a lactose mono-hidratada. A escolha da lactose se dá pelo perfil de segurança, estabilidade física e química, ampla disponibilidade e baixo custo.<sup>5</sup>

Devido à origem da lactose como componente do leite de vaca (LV), existe a possibilidade de permanência de resíduos de proteínas ou outros componentes como contaminantes dos preparados excipientes, mesmo em quantidades mínimas (traços). Adicionalmente, condições inadequadas de armazenamento podem facilitar a degradação do excipiente. Com a significativa prevalência de alergia à proteína do leite de vaca (APLV) na população pediátrica, existe a possibilidade de que alguns pacientes apresentem reações adversas ao entrarem em contato com tais

resíduos durante a utilização dos DIPS. No entanto, os relatos abordando tais reações, incluindo o caso por nós relatado, são bastante esparsos na literatura (resumidos na Tabela 1).<sup>6-10</sup>

Destaca-se o ineditismo deste caso, por ter se tratado da primeira documentação na literatura pediátrica de provável reação de hiper-reatividade brônquica a oligossacarídeos componentes do leite de vaca (galabiose e gal-ceramidas), ao invés de proteínas, que não foram identificadas por espectrometria de massa de alta resolução. Estudos para comprovar esta provável etiologia e esclarecer os potenciais mecanismos estão em planejamento.

## CONCLUSÃO

Os corticosteroides inalatórios são fundamentais para o controle da asma. As formulações à base de dispositivos inalatórios de pó seco constituem significativa forma de apresentação de tais medicamentos. O excipiente mais comumente contido nestes dispositivos é a lactose, que apresenta o potencial de desencadear reações adversas em pacientes com asma e alergia à proteína do leite de vaca. Recomendamos aos colegas pediatras a vigilância da possibilidade de tais eventos em pacientes que apresentem estas condições.

## REFERÊNCIAS

- Solé D, Aranda CS, Wandalsen GF. Asthma: epidemiology of disease control in Latin America - short review. *Asthma Res Pract.* 2017;3:4.
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o manejo da asma – 2012. *J Bras Pneumol.* 2012;38(Suppl. 1):S1-46.
- Global Initiative for Asthma [homepage on the Internet]. Global strategy for asthma management and prevention, 2018 [cited 2018 Jul 20]. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
- Capanoglu M, Misirlioglu E, Toyran M, Civelek E, Kocabas CN. Evaluation of inhaler technique, adherence to therapy and their effect on disease control among children with asthma using metered dose or dry powder inhalers. *J Asthma.* 2015;52:838-45.
- Rahimpour Y, Hamishehkar H. Lactose engineering for better performance in dry powder inhalers. *Adv Pharm Bull.* 2012;2:183-7.
- Andrade AL, Riccetto AG, Vilela MM, Oliveira DN, Catharino RR, Nolasco da Silva MT. Anaphylactic reaction to galactose-derived oligosaccharide residues from lactose used as a drug excipient. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29:207-10.
- Morikawa M, Kanemitsu Y, Tsukamoto H, Morikawa A, Tomioka Y. A case of anaphylaxis in the pediatric patient with milk allergy due to traces of milk protein in the lactose used as an excipient of inavir inhalation. *Arerugi.* 2016;65:200-5.
- Robles J, Motheral L. Hypersensitivity reaction after inhalation of a lactose-containing dry powder inhaler. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2014;19:206-11.
- Morisset M, Moneret-Vautrin D, Commun N, Schuller A, Kanny G. Allergy to cow milk proteins contaminating lactose, common excipient of dry powder inhalers for asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:S95.
- Nowak-Wegrzyn A, Shapiro GG, Beyer K, Bardina L, Sampson HA. Contamination of dry powder inhalers for asthma with milk proteins containing lactose. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:558-60.



**Tabela 1.**  
**Relatos de reações adversas a resíduos em lactose como excipiente de DIPS em pacientes com APLV**

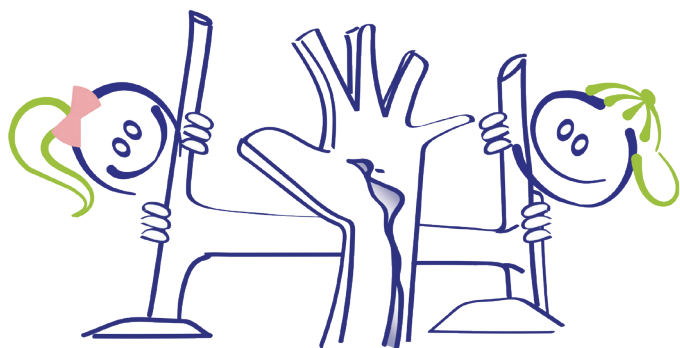
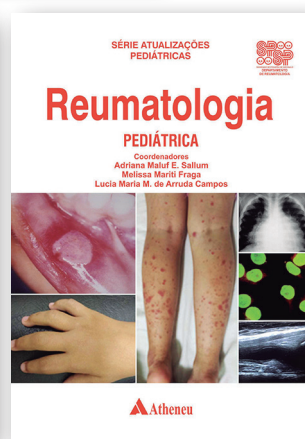
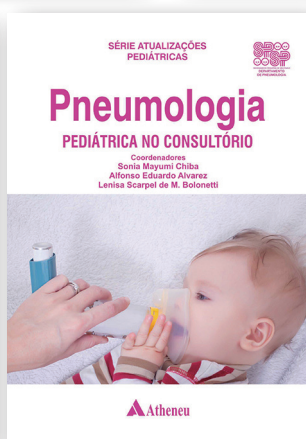
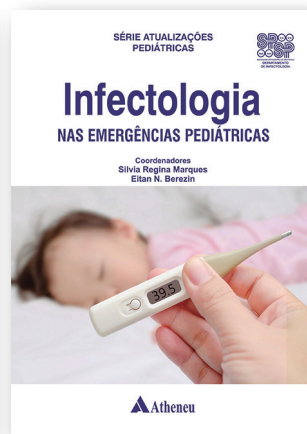
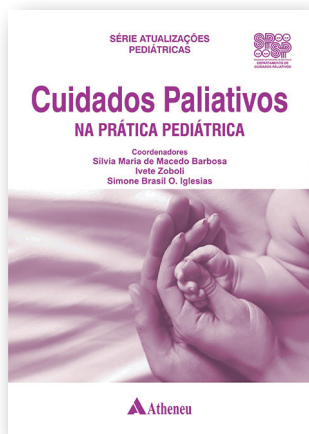
Autor, ano	Paciente	Tipo de reação	Princípio ativo	Provável agente causal
Andrade et al., 2018 <sup>6</sup>	Menino de 8 anos	Hiper-reatividade brônquica	Budesonida	Galabiose, galceramidas
Morikawa et al., 2016 <sup>7</sup>	Menina de 6 anos	Anafilaxia	Laninamivir	Beta-lactoglobulina
Robles & Motheral, 2014 <sup>8</sup>	Menino de 9 anos	Hiper-reatividade brônquica	Salmeterol + Fluticasona	Não identificado
Morisset et al., 2006 <sup>9</sup>	Mulher adulta	Hiper-reatividade brônquica e dermatite atópica	Formoterol	Não identificado
Nowak-Wegrzyn et al., 2004 <sup>10</sup>	Menino de 8 anos	Anafilaxia com hiper-reatividade brônquica e choque	Salmeterol + Fluticasona	Beta-lactoglobulina

Fonte: Elaborada pelo autor

# ATUALIZAÇÕES PEDIÁTRICAS

Novas publicações da série em parceria com a Editora Atheneu

**Lançamento no 15º Congresso Paulista de Pediatria**



**15º Congresso Paulista  
de **Pediatria****

23 a 26 de março de 2019  
Centro de Convenções Frei Caneca  
São Paulo • SP

Acesse o site e faça sua inscrição!

[www.paulistapediatria.com.br](http://www.paulistapediatria.com.br)

Acesse o site e faça sua inscrição!

## Confira no site do Congresso:

Programação científica completa

Resumo dos temas livres aprovados

Dinâmica dos cursos pré-congresso

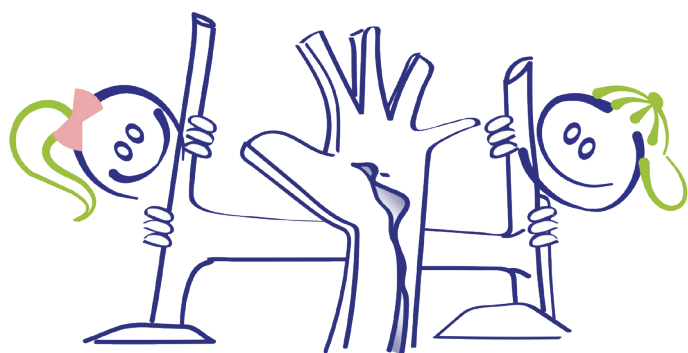
Informações gerais sobre o evento

Prazos para inscrições com desconto

## Cursos pré-congresso • 23 de março de 2019 • Sábado

Curso	Horário	Duração
Puericultura passo a passo: cozinha experimental, aleitamento materno, crescimento e desenvolvimento infantil	08h00 às 18h00	8 horas
Reanimação neonatal	08h00 às 18h00	8 horas
Dermatoses: qual é o seu diagnóstico? Qual é a sua conduta?	08h00 às 12h00	4 horas
Desafios da alergia alimentar na prática pediátrica	08h00 às 12h00	4 horas
Exames hematológicos na urgência: aliados ou complicadores? Quando se preocupar?	08h00 às 12h00	4 horas
Manejo clínico da lactação	08h00 às 12h00	4 horas
Medicina do adolescente: o que fazer, quando fazer e como fazer	08h00 às 12h00	4 horas
Otorrinolaringologia: dificuldades diagnósticas	08h00 às 12h00	4 horas
Abordagem de via aérea na emergência	08h00 às 12h00	4 horas
Reconhecimento e tratamento dos distúrbios de ritmo cardíaco	14h00 às 18h00	4 horas
Armadilhas clínicas, laboratoriais e de imagem em Nefrologia Pediátrica	14h00 às 18h00	4 horas
Curso teórico-prático de polissonografia: o que é, usos e interpretação	14h00 às 18h00	4 horas
Diagnóstico por imagem em Emergências Pediátricas	14h00 às 18h00	4 horas
Pontos fundamentais no desenvolvimento da criança: o que não deixar passar	14h00 às 18h00	4 horas
Queixas frequentes no consultório de situações que exigem orientação nutricional pelo pediatra	14h00 às 18h00	4 horas
Teoria e prática: violência doméstica contra crianças e adolescentes	14h00 às 18h00	4 horas

Os cursos estão disponíveis exclusivamente para os participantes do Congresso!  
**Vagas limitadas • Garanta já a sua!**



## 15º Congresso Paulista de **Pediatria**

23 a 26 de março de 2019  
Centro de Convenções Frei Caneca  
São Paulo • SP