



Dr. José Roberto Stefani

Pediatra e Neonatologista

Professor de Pediatria · Centro Universitário Max Planck

CRM/SP 43.076

Alergias em Pediatria: Marcha Atópica

1. Introdução e Importância Clínica

As doenças alérgicas representam uma das condições crônicas mais comuns na infância, com uma prevalência que triplicou nas últimas décadas. Em pediatria, o conceito de Marcha Atópica é fundamental: a progressão sequencial de Dermatite Atópica, Asma e Rinite. O reconhecimento precoce e o manejo adequado impactam não apenas a morbidade imediata, mas o envolvimento pulmonar e a qualidade de vida a longo prazo. A asma é a principal doença crônica das crianças.

2. Definição e Conceitos Fundamentais

Hipersensibilidade: Resposta imunológica excessiva a um antígeno.

Alergia: Reação de hipersensibilidade iniciada por mecanismos imunológicos específicos (IgE-mediada ou não IgE-mediada).

Atopia: Predisposição genética para produzir anticorpos IgE em resposta a alérgenos.

Anafilaxia: Reação sistêmica grave, de início rápido, potencialmente fatal.

Classificação de Gell e Coombs (proposta originalmente em 1963) é o sistema fundamental utilizado para categorizar as reações de hipersensibilidade do sistema imunológico:

Tipo I: Hipersensibilidade Imediata (Anafilática)

Esta reação ocorre quase instantaneamente após a exposição a um antígeno ao qual o indivíduo já foi sensibilizado.

Mediador principal: Anticorpos IgE.

Mecanismo: O antígeno liga-se às moléculas de IgE fixadas na superfície de mastócitos e basófilos, provocando a degranulação e liberação de mediadores químicos (como a histamina).

Exemplos clínicos:

- o Anafilaxia.
- o Asma brônquica (alérgica).
- o Rinite alérgica.
- o Urticária.

Tipo II: Hipersensibilidade Citotóxica

Envolve a ligação de anticorpos diretamente a antígenos presentes na superfície celular ou em tecidos.

Mediadores principais: Anticorpos IgG e IgM.

Mecanismo: A ligação do anticorpo ativa o sistema complemento ou promove a citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC), levando à destruição da célula-alvo.

Exemplos clínicos:

- o Reações transfusionais hemolíticas.
- o Eritroblastose fetal (incompatibilidade Rh).
- o Anemia hemolítica autoimune.
- o Febre reumática (danos às válvulas cardíacas).

Tipo III: Hipersensibilidade por Imunocomplexos

Ocorre quando complexos antígeno-anticorpo (imunocomplexos) solúveis se depositam nos tecidos, em vez de serem removidos da circulação.

Mediadores principais: Anticorpos IgG, IgM e Sistema Complemento.

Mecanismo: O depósito desses complexos em vasos sanguíneos ou tecidos ativa o complemento, atraindo neutrófilos que liberam enzimas lisossômicas, causando inflamação e dano tecidual (vasculite).

Exemplos clínicos:

- o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES).
- o Glomerulonefrite pós-estreptocócica.
- o Doença do soro.
- o Reação de Arthus.

A Doença do Soro (DS) é o exemplo clássico de uma reação de Hipersensibilidade Tipo III (mediada por imunocomplexos) na classificação de Gell e Coombs. Ela ocorre quando o sistema imunológico reage a proteínas estranhas (não humanas) ou a medicamentos que agem como haptenos, formando complexos antígeno-anticorpo que se depositam nos tecidos.

1. **Fisiopatologia:** O Mecanismo de deposição Diferente da hipersensibilidade tipo I (IgE), a Doença do Soro depende da formação de imunocomplexos solúveis em excesso de antígenos. **Formação:** O antígeno circula no sangue e o corpo produz anticorpos (geralmente IgG). **Deposição:** Esses complexos tornam-se grandes demais para serem eliminados, mas pequenos o suficiente para circularem e se depositarem em endotélios vasculares, membranas sinoviais e glomérulos renais. **Inflamação:** A deposição ativa a via clássica do sistema complemento, atraindo neutrófilos que liberam enzimas lisossômicas, causando vasculite e dano tecidual.

2. Etiologia: Do "Soro de Cavalo" aos Biológicos. Historicamente, a DS era causada pela administração de soro heterólogo (antitetânico ou antiofídico derivado de cavalos). Hoje, as causas mudaram: Antitoxinas e Soro Antipeçonhento: Ainda ocorrem, especialmente em doses elevadas. Medicamentos (Haptenos): Penicilinas, cefalosporinas, sulfonamidas. Anticorpos Monoclonais: Rituximabe, infliximabe (proteínas quiméricas). Doença do Soro-Símile (SSLR): Muito comum em pediatria após uso de Cefaclor, embora o mecanismo exato não envolva imunocomplexos circulantes verdadeiros.

3. Quadro Clínico e Diagnóstico: Os sintomas surgem geralmente 7 a 14 dias após a exposição inicial (ou mais rápido em reexposições). Tríade Clássica: Febre, Artralgia (geralmente grandes articulações) e Exantema. O exantema costuma ser urticariforme ou morbiliforme. Um sinal patognomônico é o eritema na transição entre a pele palmar/plantar e o dorso das mãos/pés (linha lateral). Linfadenopatia generalizada, mal-estar e, raramente, glomerulonefrite ou vasculite gastrointestinal. Achados Laboratoriais, consumo de complemento: queda acentuada de C3 e C4 (marcador de atividade da doença). Aumento de VHS e Proteína C Reativa.

Urina I pode apresentar proteinúria ou hematúria microscópica se houver acometimento renal.

4. Manejo Terapêutico: Na maioria dos casos, a doença é autolimitada após a remoção do agente causal. Interrupção do Agente: Suspender imediatamente a droga suspeita. Sintomáticos: Anti-histamínicos de 2ª geração para o prurido e AINEs para as artralgias e febre. Corticosteroides: Em casos moderados a graves (ex: artrite incapacitante ou vasculite sistêmica), utiliza-se Prednisona (0,5 a 1 mg/kg/dia) com desmame em 1 a 2 semanas.

Reação de Arthus é a manifestação clássica da Hipersensibilidade Tipo III (localizada). Diferente da Doença do Soro, que é um fenômeno sistêmico, a Reação de Arthus ocorre em um local específico onde o antígeno foi injetado, resultando em uma vasculite necrotizante localizada. Para que ela ocorra, o indivíduo já deve possuir níveis elevados de anticorpos IgG circulantes contra aquele antígeno específico

Tipo IV: Hipersensibilidade Tardia (Mediada por Células)

Diferente das outras, esta reação não é mediada por anticorpos, mas sim por células T. O tempo de resposta costuma ser de 48 a 72 horas.

Mediadores principais: Linfócitos T (CD4+ e CD8+) e Macrófagos.

Mecanismo: Os linfócitos T sensibilizados liberam citocinas que ativam macrófagos ou matam diretamente as células-alvo por citotoxicidade.

Exemplos clínicos:

- o Teste de Mantoux (PPD para tuberculose).
- o Dermatite de contato (ex: reação a níquel ou hera venenosa).
- o Rejeição de enxertos.
- o Eritema multiforme
- o SSJ e NET

| Tipo | Nome Comum | Mediador | Tempo de Reação |
|------|----------------|-------------------------|-----------------|
| I | Imediata | IgE | Minutos |
| II | Citotóxica | IgG / IgM | Horas a Dias |
| III | Imunocomplexos | IgG / IgM / Complemento | Horas a Dias |
| IV | Tardia | Células T | 2 a 3 Dias |

Observação: Síndrome de Job, cientificamente conhecida como Síndrome de Hiper-IgE Autossômica Dominante (AD-HIES), é uma imunodeficiência primária (STAT3) rara e complexa. Ela foi descrita originalmente em 1966 e recebeu esse nome em referência ao personagem bíblico Jó, que foi provado com feridas e abscessos por todo o corpo. Diferente de outras imunodeficiências, a Síndrome de Job não afeta apenas o sistema imune, mas também o desenvolvimento esquelético, dental e do tecido conjuntivo.

3. Epidemiologia Pediátrica

Prevalência: Estima-se que 20% a 30% das crianças possuam alguma forma de alergia.

Fatores de Risco:

- o História familiar (um dos pais alérgicos: 40% de risco; ambos: >60%).
- o Exposição precoce a antibióticos e alterações na microbiota (Hipótese dos Velhos Amigos/Biodiversidade).
- o Nascimento por cesárea.

Impacto: Principal causa de absenteísmo escolar e emergências pediátricas por causas externas (anafilaxia alimentar).

4. Fisiopatologia

A maioria das alergias pediátricas clássicas segue a Classificação de Gell e Coombs - Tipo I (Imediata).

Fases da Resposta Imune:

Sensibilização: Captura do antígeno estimulando linfócitos B para produção de IgE específica e ligação da IgE aos receptores em mastócitos e basófilos.

Fase Imediata (Minutos): Reexposição do alérgeno a IgE e degranulação de mastócitos liberando Histamina, triptase e leucotrienos.

- o Correlação: Vasodilatação (eritema), aumento da permeabilidade vascular (edema/urticária) e broncoconstrição.

Fase Tardia (6 a 12 horas) pico em 12 a 24 h: Influxo de eosinófilos e linfócitos T_H2.

- o Correlação: Inflamação crônica (ex: asma persistente e dermatite).

5. Manifestações Clínicas por Faixa Etária

Faixa Etária Manifestação Predominante Características

Lactentes (0-2 anos) Dermatite Atópica e Alergia Alimentar (APLV) Prurido, eczema em faces extensoras, proctocolite alérgica (sangue nas fezes).

Pré-escolares (2-5 anos) Sibilância recorrente / Asma Tosse noturna, dispneia aos esforços, sibilância desencadeada por aeroalérgenos.

Escolares e Adolescentes Rinite Alérgica e Rinoconjuntivite Saudação alérgica, sulco nasal transversal, olheiras de Dennie-Morgan.

6. Critérios Diagnósticos Atuais

O diagnóstico é eminentemente clínico, apoiado por exames.

Anafilaxia (Diretriz WAO/EAACI): Início agudo de envolvimento cutaneomucoso MAIS comprometimento respiratório OU hipotensão/disfunção de órgão-alvo.

Alergia Alimentar: História clínica reprodutível associada a testes de sensibilização ou Teste de Provocação Oral (TPO).

7. Exames Complementares

Atenção: Testes positivos indicam sensibilização, não necessariamente alergia. Jamais solicite painéis de IgE sem clínica compatível.

1. Skin Prick Test (SPT): Padrão-ouro para leitura rápida (15-20 min). Alta sensibilidade.
2. IgE Específica Sérica (Rast / ImmunoCAP): Indicada se houver contraindicação ao SPT (lesões de pele extensas, uso de anti-histamínicos).
3. Teste de Provocação Oral (TPO): Padrão-ouro para diagnóstico de alergia alimentar e para confirmar tolerância. Deve ser feito em ambiente hospitalar.
4. Hemograma: Eosinofilia (sugestiva, mas inespecífica).

8. Diagnóstico Diferencial em Pediatria

Respiratório: Fibrose cística, discinesia ciliar, corpo estranho (sibilância localizada).

Cutâneo: Escabiose, dermatite seborreica, psoríase infantil.

Sistêmico: Imunodeficiências primárias (ex: Síndrome de Job), intoxicação alimentar.

9. Tratamento Baseado em Diretrizes

Conduas Recomendadas

Crise de Anafilaxia: Adrenalina (Epinefrina) 1:1000 via intramuscular (IM) no vasto lateral da coxa.

o Dose: 0,01 mg/kg (Máximo 0,15 mg em crianças < 25 kg e 0,3 mg em > 25 kg).

Rinite: Corticosteroides intranasais (fluticasona, mometasona) como primeira linha.

Urticária: Anti-histamínicos de 2ª geração (Desloratadina, Cetirizina, Fexofenadina).

SSJ /NET: O uso de corticoides na NET é hoje muito controverso devido ao risco de sepse, a Ciclosporina (3-5 mg/kg/dia) é considerada uma das melhores opções para interromper a progressão da apoptose de queratinócitos, pois inibe diretamente a ativação das células T e a produção de granulinas. Anti-TNF (Etanercept): Estudos recentes mostram redução na mortalidade e tempo de reepitelização mais rápido. Imunoglobulina Intravenosa (IVIG): Utilizada para bloquear os receptores Fas, embora as evidências sejam menos robustas que as da ciclosporina em pediatria. Cuidados de Suporte: Reposição volêmica rigorosa, controle de temperatura, analgesia multimodal e cuidado de feridas com coberturas não aderentes.

Eritema Multiforme (EM): Geralmente autolimitado; tratamento sintomático (anti-histamínicos e anestésicos tópicos para mucosas), se o gatilho for Mycoplasma pneumoniae, o uso de macrolídeos é essencial.

Conduas que NÃO devem ser feitas

NUNCA utilizar anti-histamínicos ou corticoides como primeira linha na anafilaxia (eles não revertem o edema de glote nem o choque).

NUNCA realizar dieta de exclusão para gestantes como prevenção primária.

NUNCA solicitar IgE total para diagnóstico de alergia específica.

10. Critérios de Internação e UTI

Internação: Reações anafiláticas moderadas, necessidade de >1 dose de adrenalina, ou dificuldade de vigilância domiciliar.

UTI: Insuficiência respiratória, instabilidade hemodinâmica (choque anafilático), ou edema de via aérea superior progressivo.

11. Complicações e Seguimento

Tempo de observação pós-anafilaxia: 12–24h.

Prognóstico: A maioria das alergias alimentares (leite, ovo) são superadas até a adolescência. Alergia a amendoim e frutos do mar costuma ser persistente.

12. Armadilhas Clínicas e Erros Frequentes

1. Confundir Intolerância com Alergia: Intolerância à lactose é um problema enzimático (GI), não imunológico. Não causa urticária.
2. Dosagem de IgG para Alimentos: Este exame não tem validade clínica para diagnóstico de alergia e leva a dietas restritivas desnecessárias.

3. Uso de Prometazina: Anti-histamínico de 1ª geração com efeitos colaterais centrais importantes; deve ser evitado em pediatria.

Take Home Messages

A adrenalina IM é a única droga que salva vidas na anafilaxia.

Testes de IgE sem clínica compatível geram diagnósticos errados e ansiedade familiar.

A introdução alimentar precoce (ao redor dos 6 meses) de alimentos alergênicos é hoje recomendada para prevenir alergias (Diretriz LEAP Study).

Referências Bibliográficas:

- Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Tratado de Pediatria. Seção de Alergia e Imunologia.
- World Allergy Organization (WAO). Consensus on Atopic March and Allergic Diseases.
- European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). Guidelines on Pediatric Allergy.
- Gell PGH, Coombs RRA. Clinical Aspects of Immunology. 1st ed. Oxford, England: Blackwell; 1963.
- Nelson Textbook of Pediatrics. 21st Edition. Allergic Disorders.