



# URTICÁRIA, ANGIOEDEMA, ERITEMA MULTIFORME E SSJ/NET

## Reações cutâneas de hipersensibilidade na infância

Material de apoio ao ensino e à prática; não substitui a leitura integral das diretrizes nem o julgamento clínico. As condutas devem ser individualizadas e revisadas conforme novas evidências.

## 1. Introdução e Importância Clínica

Além das doenças atópicas clássicas, o pediatra deve dominar o espectro das reações cutâneas de hipersensibilidade. Enquanto a urticária é comum e geralmente benigna, condições como o Angioedema Hereditário (AEH) e a Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) são ameaças à vida que exigem diagnóstico diferencial rápido e manejo preciso para evitar desfechos fatais.

## 2. Definições e Conceitos Fundamentais

**Urticária:** Lesões eritemo-papulares, pruriginosas, edematosas e fugazes (desaparecem em < 24h).

**Angioedema:** Edema da derme profunda e tecidos subcutâneos. Pode ser histaminérgico (alérgico) ou bradicinérgico (não alérgico).

**Eritema Multiforme (EM):** Reação de hipersensibilidade aguda caracterizada por lesões em "alvo" ou "íris".

**Eritema Multiforme vs. Urticária:** A principal confusão clínica ocorre na fase inicial. No entanto, a análise da lesão individual é determinante: Urticária caracteriza-se por urticas (placas edematosas, pruriginosas e fugazes). Cada lesão individual costuma durar menos de 24 horas, mudando de local constantemente. Não há alteração epidérmica real (como vesículas ou necrose). Eritema Multiforme apresenta a lesão em alvo (ou íris) típica, composta por três zonas concêntricas: um centro escuro/purpúrico (por vezes com vesícula), uma zona intermediária clara e um halo eritematoso periférico. Diferente da urticária, as lesões são fixas e duram pelo menos 7 dias. Eritema Multiforme vs. SSJ e NET: Até meados da década de 90, a SSJ era considerada a forma "Major" do Eritema Multiforme, hoje são entidades separadas. No eritema Multiforme o gatilho principal é infeccioso (90% - ex: Herpes Simplex, Mycoplasma), na SSJ e NET o gatilho principal é farmacológico (anticonvulsivantes, sulfas, AINEs)

Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET): Reação mucocutânea grave, geralmente medicamentosa, com necrose extensiva e descolamento epidérmico (SSJ < 10% da superfície corporal, Sobreposição (Overlap) SSJ/NET 10 a 30% e NET > 30%).

Ambas são reações de hipersensibilidade tardia (Tipo IV) graves, caracterizadas por necrose extensa de queratinócitos e descolamento da epiderme. A diferenciação é puramente quantitativa, baseada na porcentagem da Superfície Corporal Total (SCT) acometida por descolamento ou bolhas. Mediadores de Morte: Ocorre uma ativação maciça de linfócitos T CD8+ e células NK que liberam Granulisina (o principal biomarcador de gravidade), Fas-Ligante e Perforinas/Granzimas, esses mediadores induzem a apoptose em massa dos queratinócitos. Na NET, essa liberação é tão avassaladora que a epiderme se desprende da derme em "lençóis", assemelhando-se a uma grande queimadura térmica. Sinal de Nikolsky: Pressão tangencial com o polegar na pele



perilesional provoca o descolamento da epiderme e indica atividade da doença. Sinal de Asboe-Hansen: Pressão vertical no topo de uma bolha causa a sua extensão lateral.

### 3. Epidemiologia Pediátrica

**Urticária:** Até 20% das crianças terão um episódio na vida. Em pediatria, a principal causa de urticária aguda são infecções virais, não alergias.

**AEH:** Doença rara (1:50.000), mas subdiagnosticada. Sintomas costumam iniciar na primeira década de vida.

**SSJ/NET:** Raras em crianças, mas com mortalidade de até 10-30%. Principais gatilhos: Anticonvulsivantes (fenobarbital, carbamazepina), sulfas e AINEs.

### 4. Fisiopatologia: O Diferencial Crítico

#### A compreensão do mediador químico define a conduta

**Via Histaminérgica (Alergia Comum):** Degranulação de mastócitos e liberação de Histamina desencadeando Prurido e Urticária, responde a Adrenalina e Anti-histamínicos.

**Via Bradicinérgica (Angioedema Hereditário):** Deficiência ou disfunção do Inibidor de C1 (C1-INH) Ativação descontrolada da cascata de cininas, excesso de Bradicینina. NÃO causa urticária, NÃO causa prurido e NÃO responde a Adrenalina/Corticoide.

**Tipo IV (Citotóxica - SSJ/NET):** Linfócitos T CD8+ citotóxicos e células NK causam apoptose maciça de queratinócitos via Fas-FasL e Granulisina.

### 5. Manifestações Clínicas e Diferenciais

CONDIÇÃO	LESÃO CARACTERÍSTICA	MUCOSAS	PRURIDO	NOTAS CLÍNICAS
Urticária	Placas eritematosas fugazes	Raramente	Intenso	Resposta rápida a anti-histamínicos.
AEH	Edema deformante, sem cacifo	TGI e VAs	Ausente	Dor abdominal intensa (edema de alça).
Eritema Multiforme	Lesões em alvo (3 zonas)	Sim (EM Major)	Leve/Ausente	Frequentemente pós-Herpes Simplex ou Mycoplasma.
SSJ	Máculas purpúricas, bolhas	Grave (2+ mucosas)	Dor (Queimação)	Sinal de Nikolsky positivo.

### 6. Critérios Diagnósticos

**Urticária/Angioedema Alérgico:** Clínico.

**Angioedema Hereditário:** Triagem com C4 baixo (presente em 95% dos casos mesmo fora das crises). Confirmação com níveis e função de C1-INH.

**SSJ:** Diagnóstico clínico + Biópsia de pele (necrose total da epiderme).



## 7. Exames Complementares: Indicações e Limitações

**Urticária Aguda:** Exames rotineiros são desnecessários, a menos que se suspeite de gatilho específico.

**Eritema Multiforme:** Sorologias para *Mycoplasma pneumoniae* em casos recorrentes ou graves.

Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e Necrólise Epidérmica Tóxica: Monitoramento de eletrólitos, função renal e hemoculturas (alto risco de sepse).

## 8. Tratamento Baseado em Diretrizes

### Conduitas Recomendadas

Tratamentos mais atuais (2025-2026), baseados nas diretrizes da SBD (Sociedade Brasileira de Dermatologia), ASBAI (Associação Brasileira de Alergia e Imunologia) e consensos internacionais (como EAACI e GA<sup>2</sup>LEN).

### **Eritema Multiforme (EM):** Manejo de Gatilhos Infeciosos

O tratamento do EM é direcionado pela gravidade clínica (Minor vs. Major) e pela identificação do agente desencadeante.

#### Vírus Herpes Simples (HSV)

O tratamento antiviral é mais eficaz na prevenção de recorrências do que no tratamento do episódio agudo de EM já instalado.

### **Tratamento do Episódio Agudo (Fase Inicial)**

**Aciclovir:** 200 mg, 5x ao dia, ou 400 mg, 3x ao dia, por 7 a 10 dias.

**Valaciclovir:** 500 mg a 1 g, 2x ao dia, por 7 a 10 dias.

**Pediátrico:** 20 mg/kg/dia, divididos em 3 doses.

### **Terapia Supressiva (Profilaxia)**

Indicada para pacientes com EM Recorrente ( $\geq 5$  episódios por ano) ou episódios graves.

**Aciclovir:** 400 mg, via oral (VO), 2x ao dia.

**Valaciclovir:** 500 mg a 1 g, VO, 1x ao dia.

**Pediátrico:** 10 mg/kg/dose, 2x ao dia (máximo 400 mg/dose).

**Duração:** Manter por 6 a 12 meses. Se não houver crises, tentar suspensão gradual para reavaliação.

#### *Mycoplasma pneumoniae* (Suspeita em Crianças)

Frequentemente associado ao EM Major (com acometimento de mucosas).

**Azitromicina:** 10 mg/kg no 1º dia, seguido de 5 mg/kg/dia do 2º ao 5º dia.

**Claritromicina:** 15 mg/kg/dia, divididos em 2 doses (máximo 500 mg/dose).

Resumo do Protocolo Terapêutico (EM)



MEDIDA	DESCRIÇÃO
Sintomáticos	Anti-histamínicos de 2ª geração para alívio do prurido.
Mucosa Oral	Anestésicos tópicos (ex: lidocaína viscosa) ou bochechos com solução salina/bicarbonato para reduzir a dor.
Corticoides Tópicos	Corticoides de média/alta potência (ex: betametasona ou clobetasol) nas lesões cutâneas precoces.
Corticoides Sistêmicos	Controversos. Considerar Prednisona (0,5 a 1 mg/kg/dia) por 1-2 semanas apenas em casos graves com rápida progressão (EM Major), embora não haja evidência de que reduzam a duração do surto.

### Urticária Aguda (Duração < 6 semanas)

O objetivo na fase aguda é o alívio sintomático rápido, pois a maioria dos casos é autolimitada.

**1ª Linha:** Anti-histamínicos H1 de 2ª Geração (Uso por 7 a 14 dias)

**Desloratadina:** 1,25 mg (1 a 5 anos); 2,5 mg (6 a 11 anos); 5 mg ( $\geq$  12 anos e adultos) — 1x ao dia.

**Fexofenadina:** 30 mg 2x/dia (2 a 11 anos); 180 mg 1x/dia ( $\geq$  12 anos).

**Cetirizina:** 2,5 mg (1 a 2 anos); 5 mg (2 a 5 anos); 10 mg ( $\geq$  6 anos).

**2ª Linha:** Corticosteroides Sistêmicos (Apenas em casos graves ou angioedema exuberante)

**Prednisona/Prednisolona:** 0,5 a 1 mg/kg/dia (máximo 40 a 60 mg) por apenas 3 a 5 dias. Não há necessidade de desmame para cursos tão curtos.

### Urticária Crônica Espontânea (UCE) (Duração > 6 semanas)

O foco aqui é o controle da inflamação e a estabilização dos mastócitos.

**Passo 1:** Anti-histamínico H1 de 2ª Geração em dose padrão.

**Passo 2:** Se após 2 a 4 semanas o controle for inadequado aumentar 4x a dose do Anti-histamínico.

### **Passo 3: Adição de Omalizumabe (Anti-IgE)**

**Dose:** 300 mg, via subcutânea, a cada 4 semanas.

**Pediátrico:** Aprovado a partir dos 12 anos para UCE.

**Passo 4:** Ciclosporina A (casos refratários ao Omalizumabe).

**Dose:** 3 a 5 mg/kg/dia, dividida em 2 doses. Exige monitoramento de função renal e pressão arterial.



CARACTERÍSTICA	URTICÁRIA AGUDA	URTICÁRIA CRÔNICA (UCE)
Duração	< 6 semanas	> 6 semanas
Gatilhos	Infecções (viral/bacteriana), alimentos, drogas.	Geralmente idiopática ou autoimune.
Corticoides	Úteis como resgate por 3-5 dias.	Evitar ao máximo (risco de efeitos colaterais).
Anti-histamínicos	Dose padrão costuma resolver.	Frequentemente requer doses altas (4x).
Tratamento Alvo	Eliminar o gatilho.	Omalizumabe é a droga de escolha na falha do H1.

### Angioedema Hereditário (AEH)

O tratamento mudou drasticamente com a chegada de novas terapias alvo que evitam o uso de andrógenos (Danazol), que agora são terceira linha devido aos efeitos colaterais.

### Tratamento de Crise

Inibidor de C1 esterase derivado de plasma (Berinert): Reposição direta.

**Icatibanto (Firazyr):** Antagonista do receptor B2 da bradicinina (subcutâneo).

Sebetralstat (Novo, não está aprovado pela ANVISA): Recentemente aprovado em alguns mercados como o primeiro inibidor de caliceína oral para tratamento de crises agudas.

Profilaxia de Longo Prazo (Prevenção)

**Lanadelumabe (Takhzyro):** Anticorpo monoclonal (anti-caliceína plasmática). Reduz drasticamente o número de crises. Já incorporado em diversos protocolos no Brasil (incluindo ANS).

**Berotrastat (Orladeyo):** Opção profilática oral diária.

Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET)

Critérios de Classificação

**SSJ:** < 10% da ASC.

**Sobreposição SSJ/NET:** 10% - 30% da ASC.

**NET:** > 30% da ASC.

O tratamento deve ocorrer preferencialmente em UTI ou Unidade de Queimados.

Suspensão imediata de qualquer droga suspeita (frequentemente Alopurinol, Carbamazepina, Lamotrigina, Fenobarbital, Piroxicam e Sulfas).

**Reposição volêmica:** 2 ml/kg/% ASC atingida, evitando sobrecarga hídrica.

**Controle térmico:** Manter o ambiente aquecido (28 - 32 °C) para evitar hipotermia por perda de barreira.

**Suporte Nutricional:** Início precoce via enteral (alto aporte calórico e proteico).

Tratamento Farmacológico Específico (Doses)

As evidências mais recentes (2025) priorizam a modulação da cascata inflamatória precocemente.



MEDICAMENTO	DOSE E VIA	EVIDÊNCIA/OBSERVAÇÃO
Ciclosporina	3 a 5 mg/kg/dia (VO ou IV) divididos em 2 doses.	1ª Escolha Atual. Melhores taxas de sobrevida e interrupção da progressão.
Etanercepte	50 mg (Adulto) ou 0,8 mg/kg (Pediatria) via SC.	Dose única. Estudos mostram reepitelização mais rápida.
IVIG	2 a 3 g/kg (Dose Total) infundidos em 3 a 5 dias.	Uso controverso, mas ainda indicado em protocolos combinados.
Metilprednisolona	20 a 30 mg/kg/dia (Pulsoterapia) por 3 dias.	Apenas na fase hiperaguda (< 48h de sintomas).

### Resumo das Evidências Atuais (2026)

Ciclosporina é a "queridinha" atual para SSJ/NET.

Omalizumabe transformou o manejo da urticária crônica.

Terapias Biológicas (Lanadelumabe) são o novo padrão-ouro para Angioedema Hereditário, priorizando a qualidade de vida e segurança sobre os antigos esteroides anabolizantes.

Conduas que NÃO devem ser feitas

NÃO usar corticoides para tratar Urticária Crônica Espontânea (risco de efeitos colaterais sem controle da doença).

NÃO usar Adrenalina no Angioedema Hereditário (ineficaz).

NÃO realizar desbridamento cirúrgico nas lesões de SSJ (diferente de queimaduras térmicas).

## 9. Complicações e Seguimento

**AEH:** Asfixia por edema de glote é a principal causa de morte.

**SSJ:** Sequelas oftalmológicas (sinéquias, cegueira) e estenoses geniturinárias. Acompanhamento multidisciplinar é mandatório.

### Take Home Messages

**Nem todo angioedema é alérgico:** Se não há urticária e não responde à adrenalina, pense em AEH (dosar C4).

**Sinal de Alerta:** Dor na pele e envolvimento de mucosas em criança com febre não é apenas "virose"; exclua SSJ.

**Urticária na Emergência:** Investigue infecções virais recentes antes de prescrever dietas restritivas.

**SSJ:** < 10% de pele solta. Frequentemente associada a drogas, mas em crianças o Mycoplasma pneumoniae é um gatilho importante. Se a criança "chora ao ser tocada" em áreas eritematosas, suspeite de progressão para NET.

**NET:** > 30% de pele solta. Quase exclusivamente medicamentosa.

**SSL e NET:** Ambas exigem avaliação oftalmológica. A sequela ocular é a complicação crônica mais incapacitante.

Ciclosporina é a "queridinha" atual para SSJ/NET.

Omalizumabe transformou o manejo da urticária crônica.



**Dr. José Roberto Stefani**

Pediatra e Neonatologista · CRM/SP 43.076

Professor de Pediatria · Centro Universitário Max Planck

---

Terapias Biológicas (Lanadelumabe) são o novo padrão-ouro para Angioedema Hereditário, priorizando a qualidade de vida e segurança sobre os antigos esteroides anabolizantes