

Obrigada por ver esta apresentação
Gostaríamos de recordar-lhe que esta
apresentação é propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa
de Pediatria no contexto do 17º
Congresso Nacional de Pediatria, para
seu uso pessoal, tal como submetido pelo
autor

© 2016 pelo autor

17°
CONGRESSO
NACIONAL DE
PEDIATRIA
2-4 NOVEMBRO 2016
CENTRO DE CONGRESSOS
ALFÂNDEGA DO PORTO

PEDIATRIA
2000-2030
DOS DESAFIOS DO MILÊNIO
À SUSTENTABILIDADE



Infecção e Alergia

José Manuel Lopes dos Santos

Instituto Pediátrico da Boavista, Porto

Infecção e Alergia

Relação promíscua

São críticos nesta relação
os mecanismos de

IMUNIDADE
e
INFLAMAÇÃO

IMUNIDADE

INATA

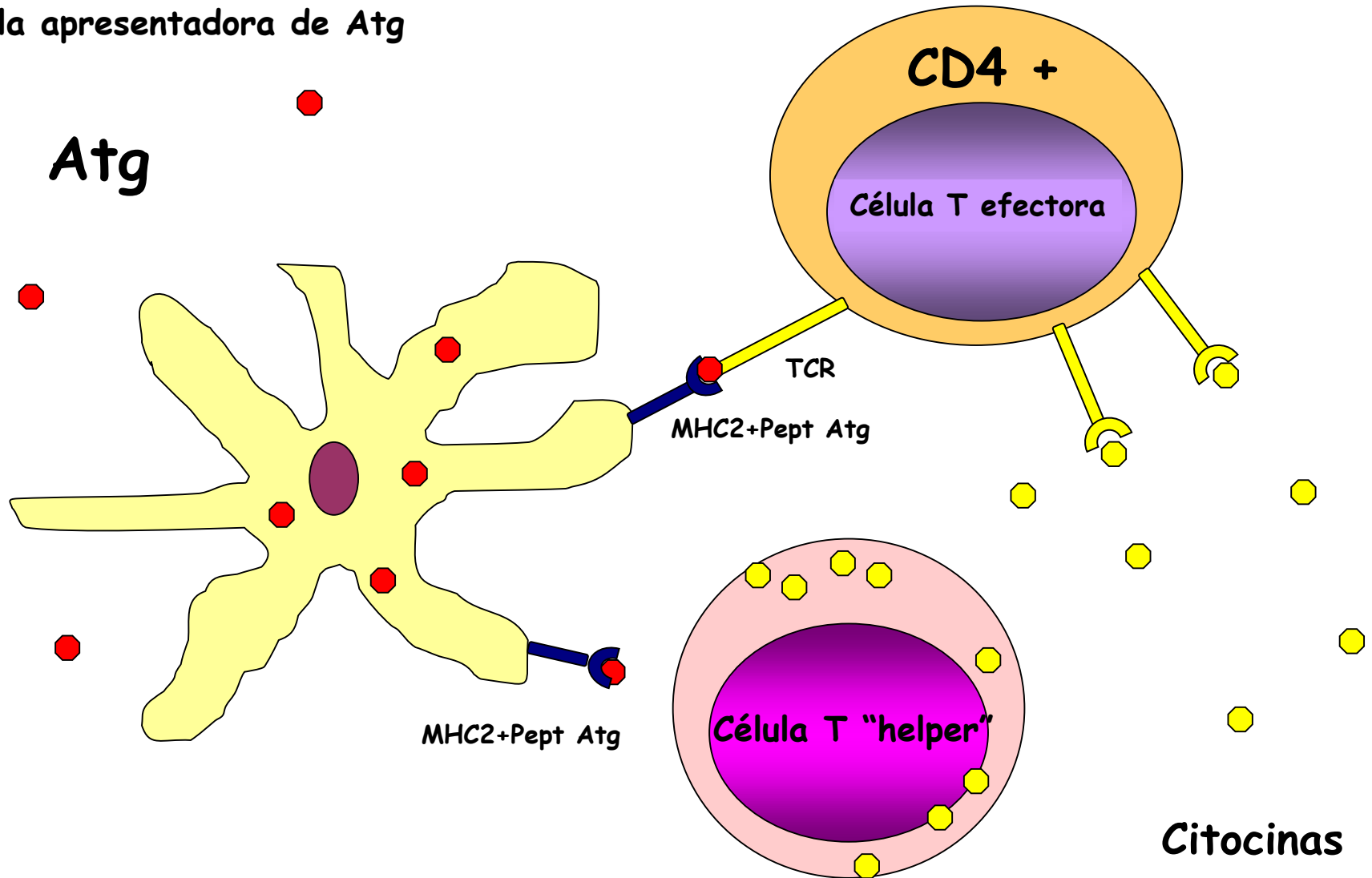
- Barreiras naturais
 - ✓ Pele
 - ✓ Mucosas
- Fagócitos
- Células NK
- Mastócitos
- Complemento
- Interferão

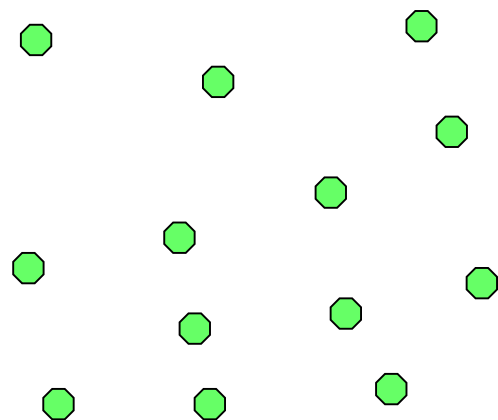
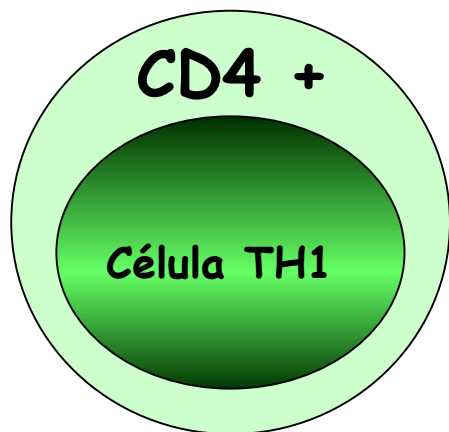
ADAPTATIVA

- Linfócitos B e T
- Receptores celulares
- Moléculas de sinalização
- Imunoglobulinas

Imunidade - Antígenos extracelulares

Célula apresentadora de Atg

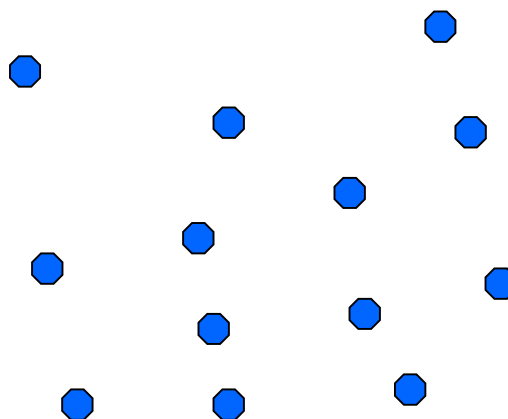
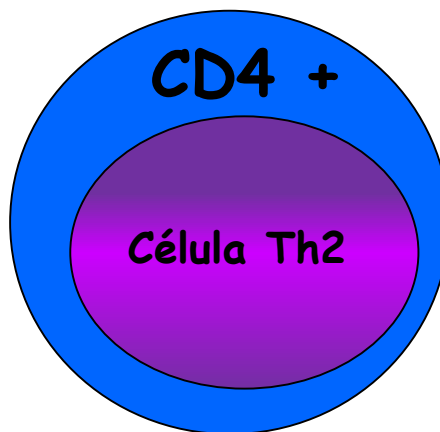




IFN- γ

IL-12

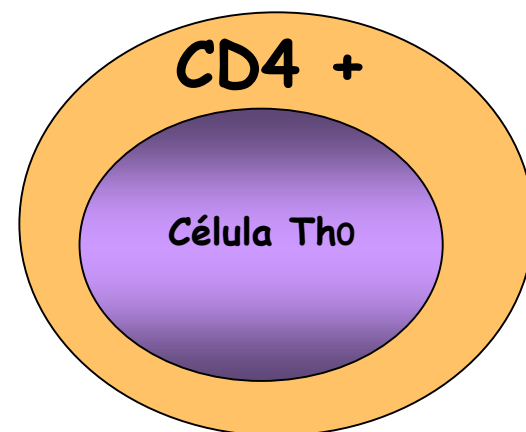
Citocinas TH1



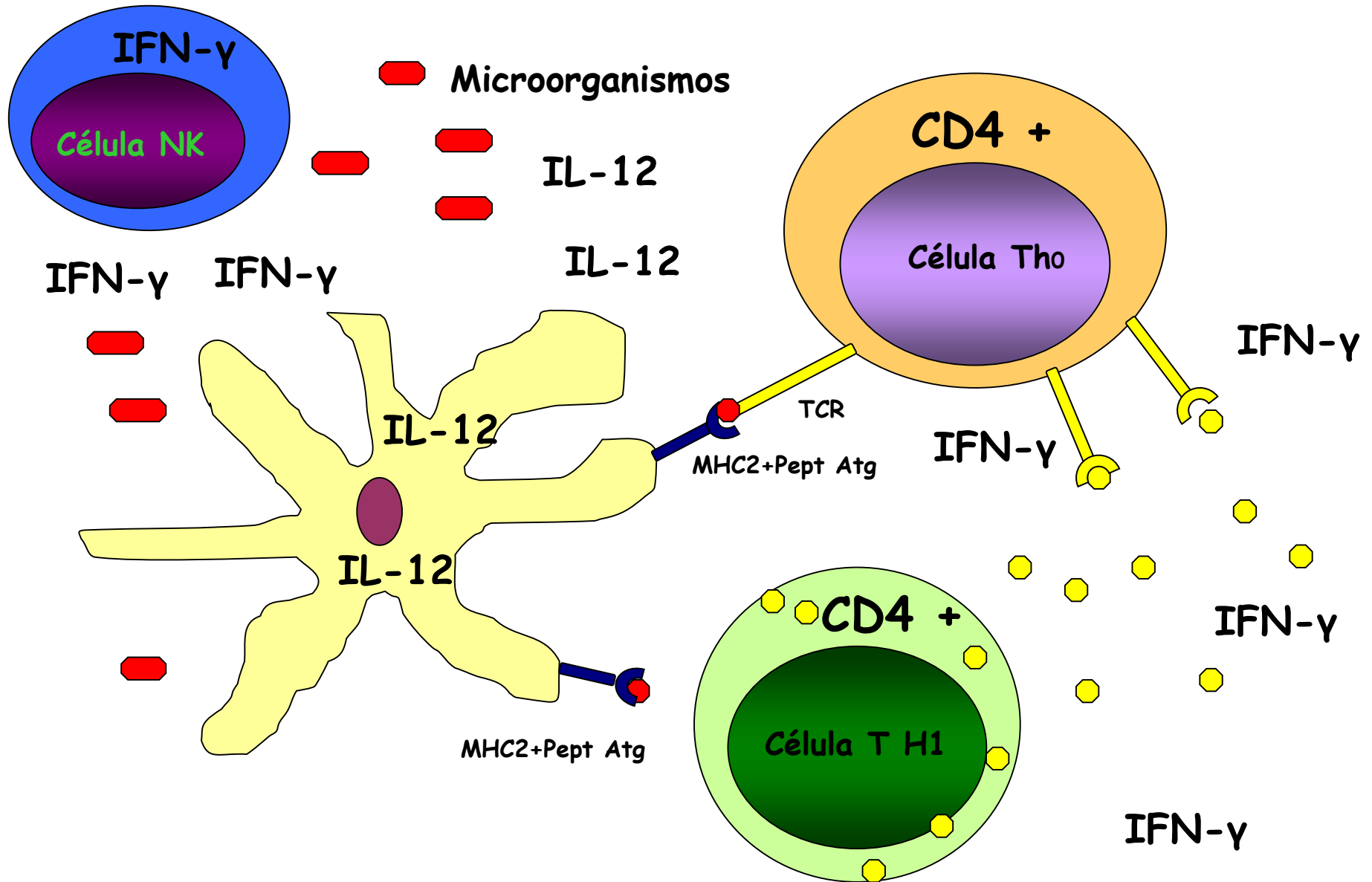
IL-4

Citocinas TH2

O ambiente citocínico irá
condicionar a maturação das
novas células T efectoras



Imunidade - Diferenciação TH1

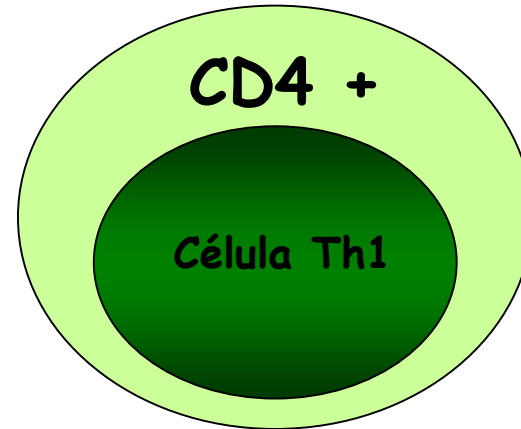


Imunidade - Diferenciação TH1

IFN- γ

IL-2

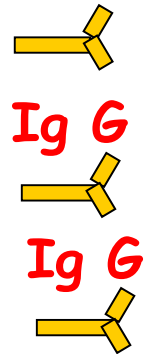
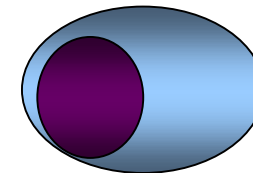
TNF- α



Ativação da capacidade fagocítica dos macrófagos



Estimulação das células B a produzir IgG



Imunidade - Diferenciação TH2

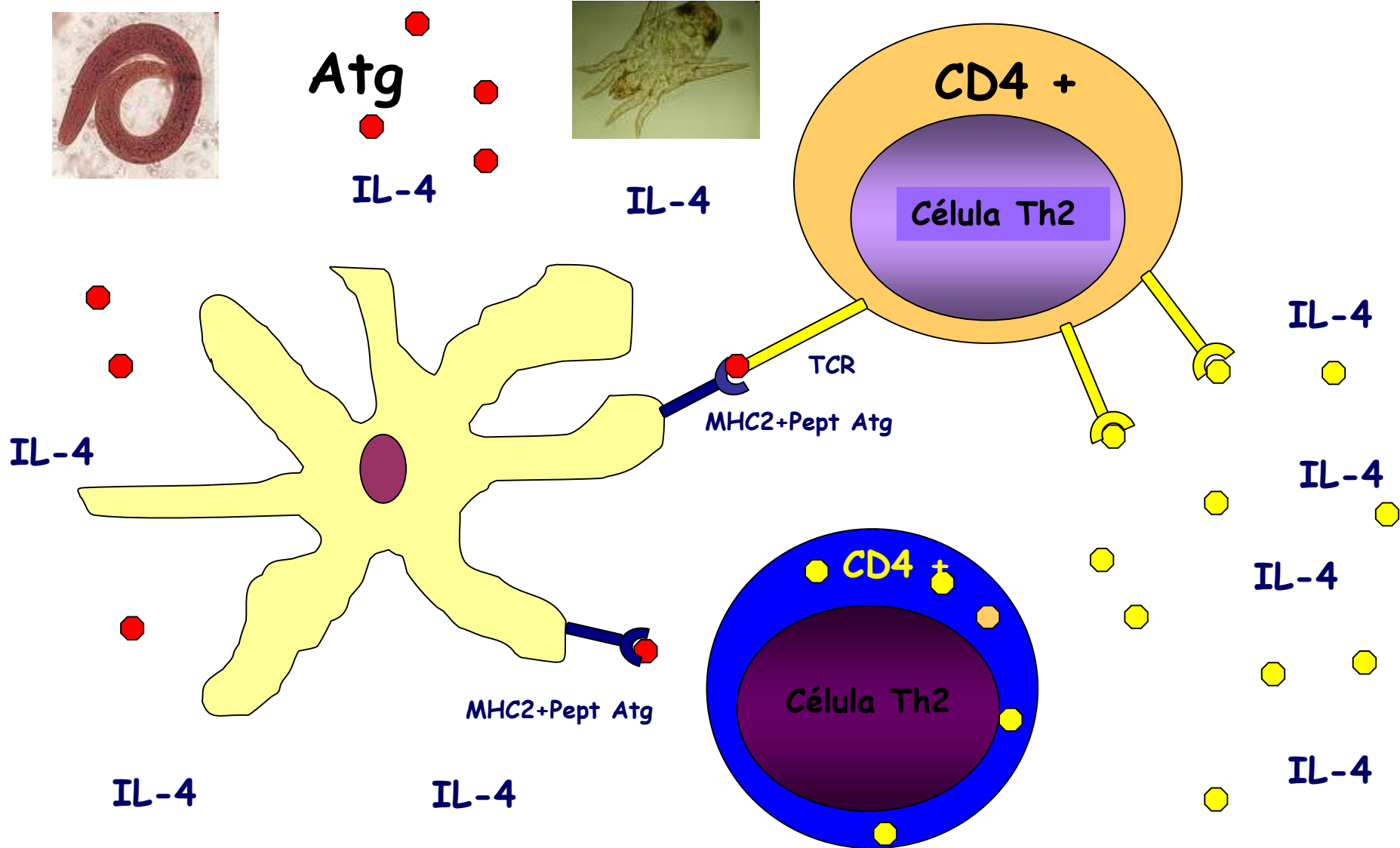


Atg

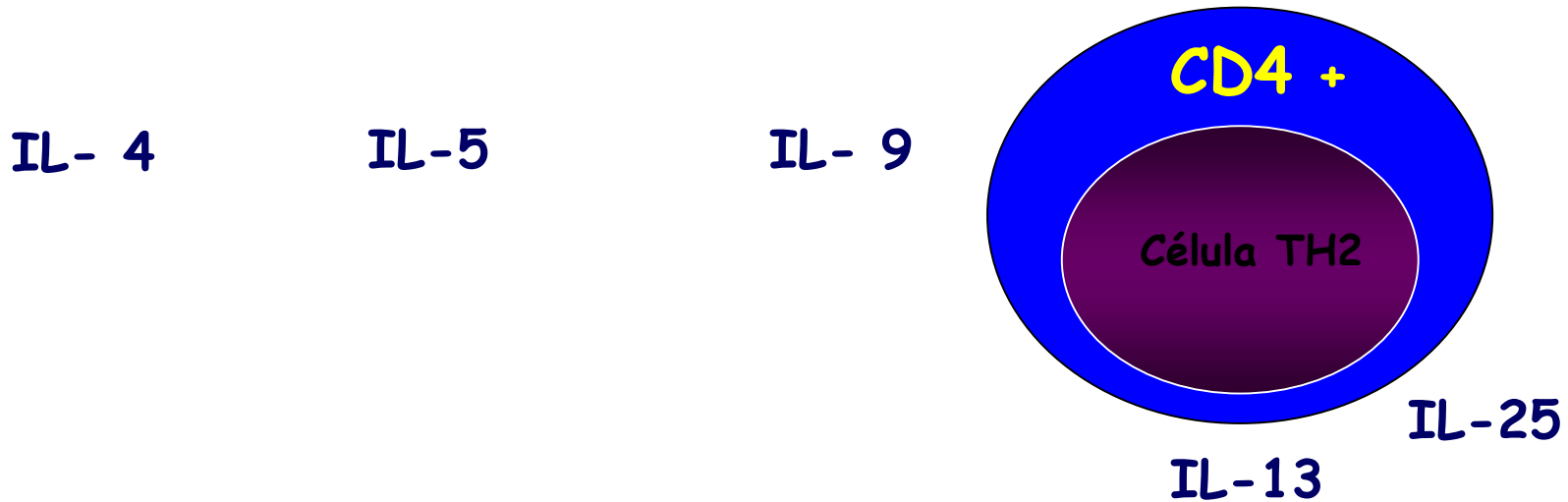
IL-4



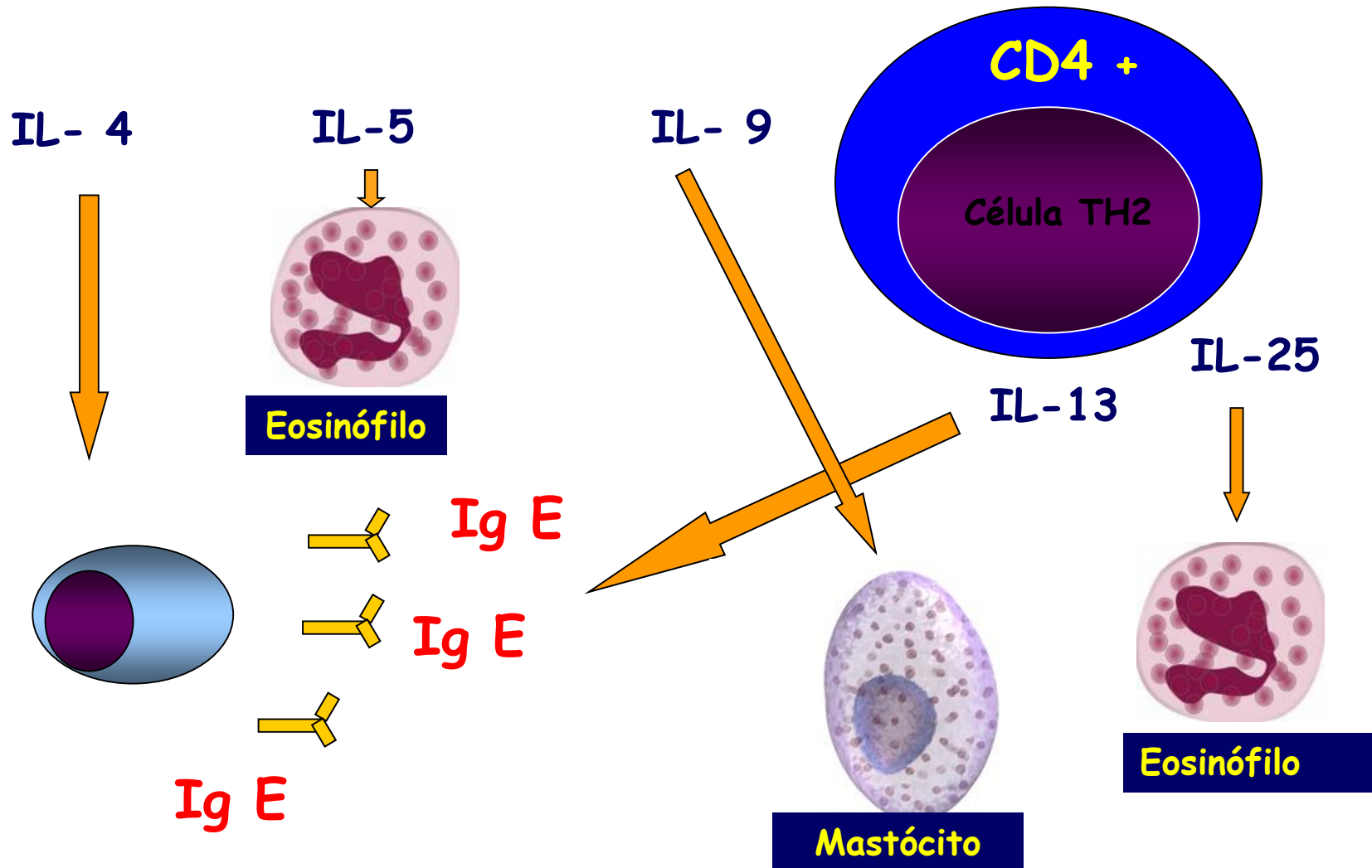
IL-4



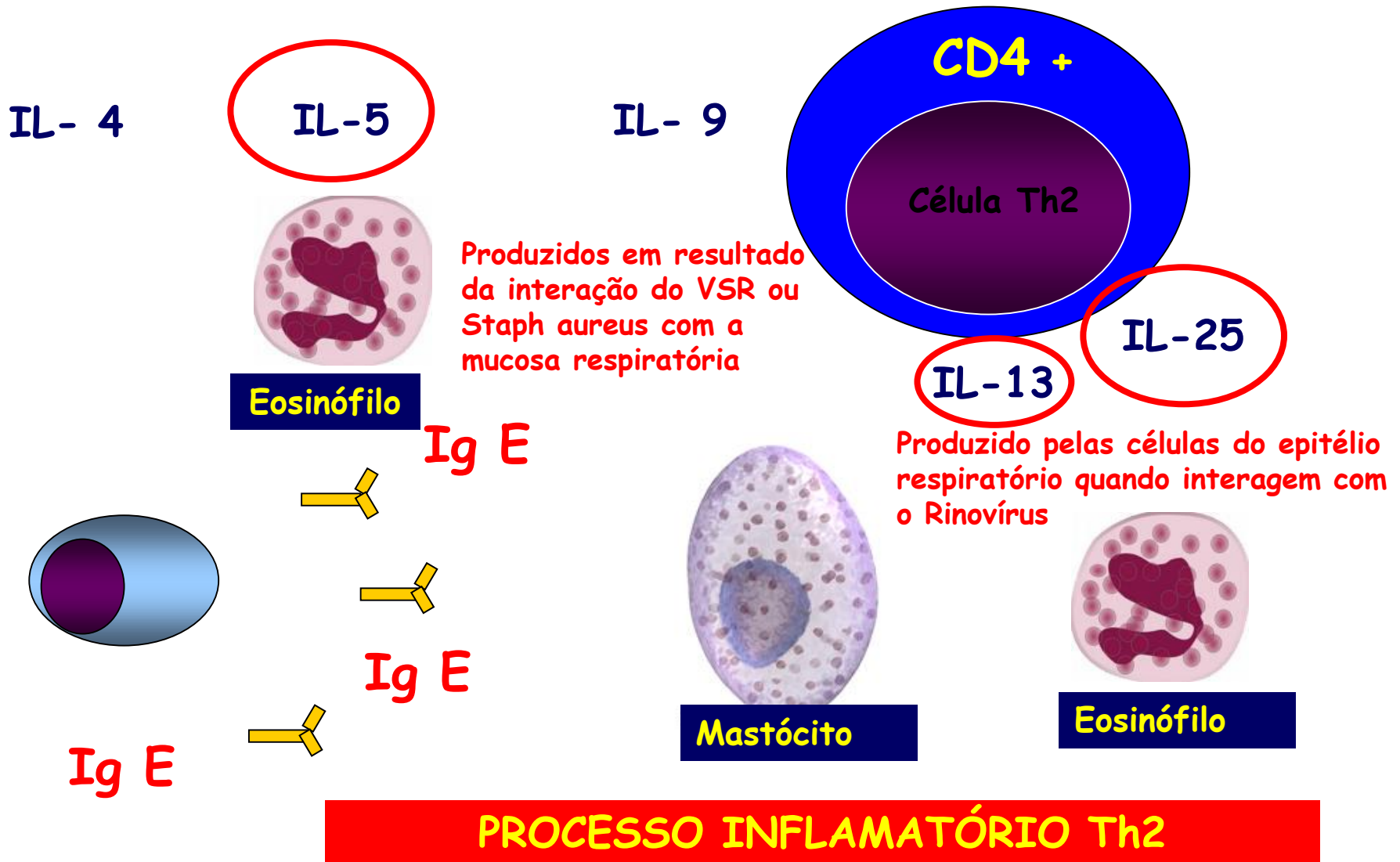
Imunidade - Diferenciação TH2



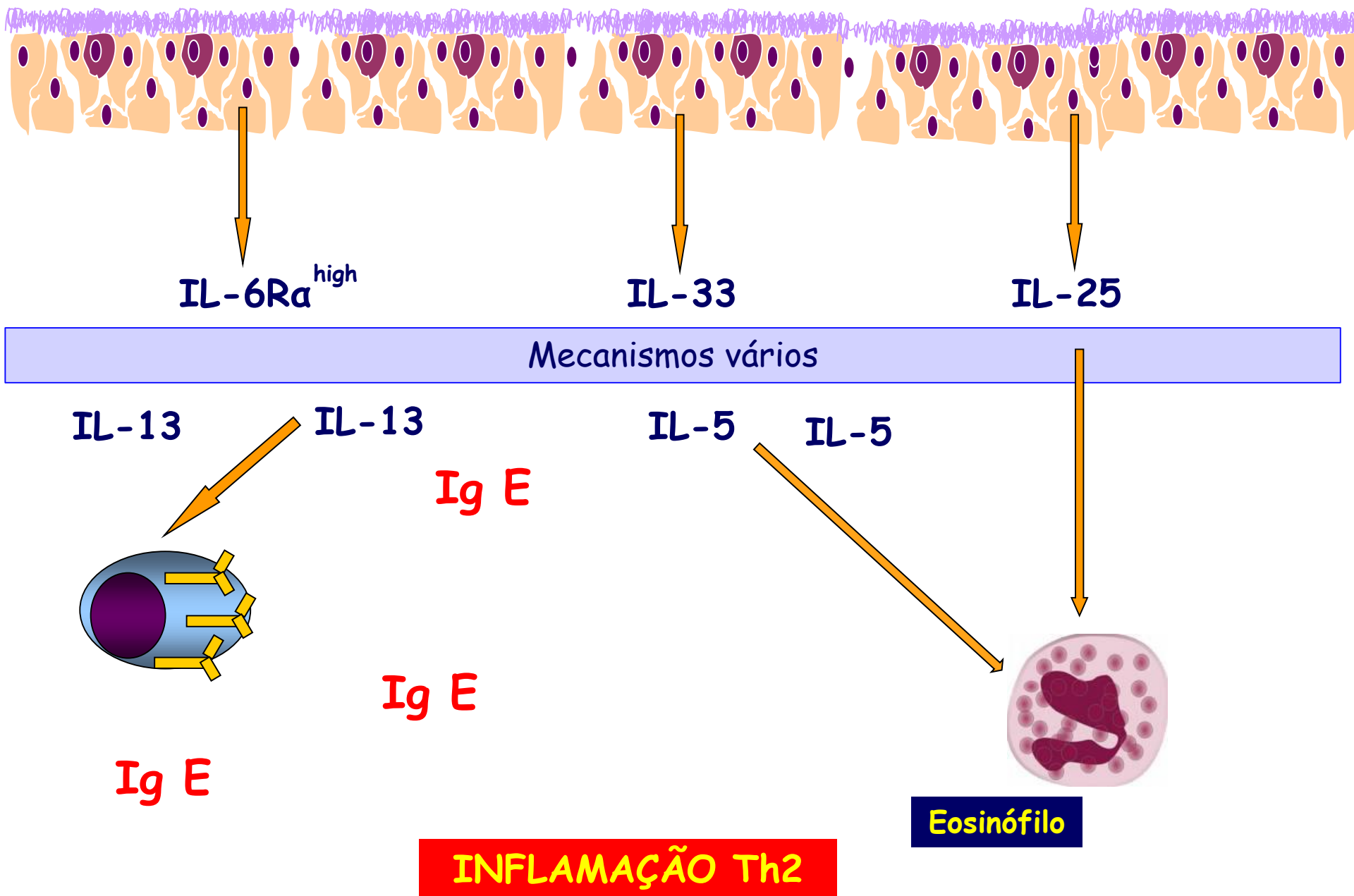
Imunidade - Diferenciação TH2



Imunidade - Diferenciação TH2



Indução de ambiente TH2 na mucosa respiratória por agentes infecciosos



Vias aéreas saudáveis

Dominância Th1/Th17

● ● ●
Partículas poluentes

Vírus
(VSR; RV)



Alergénios



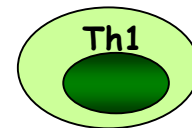
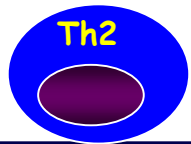
Bactérias



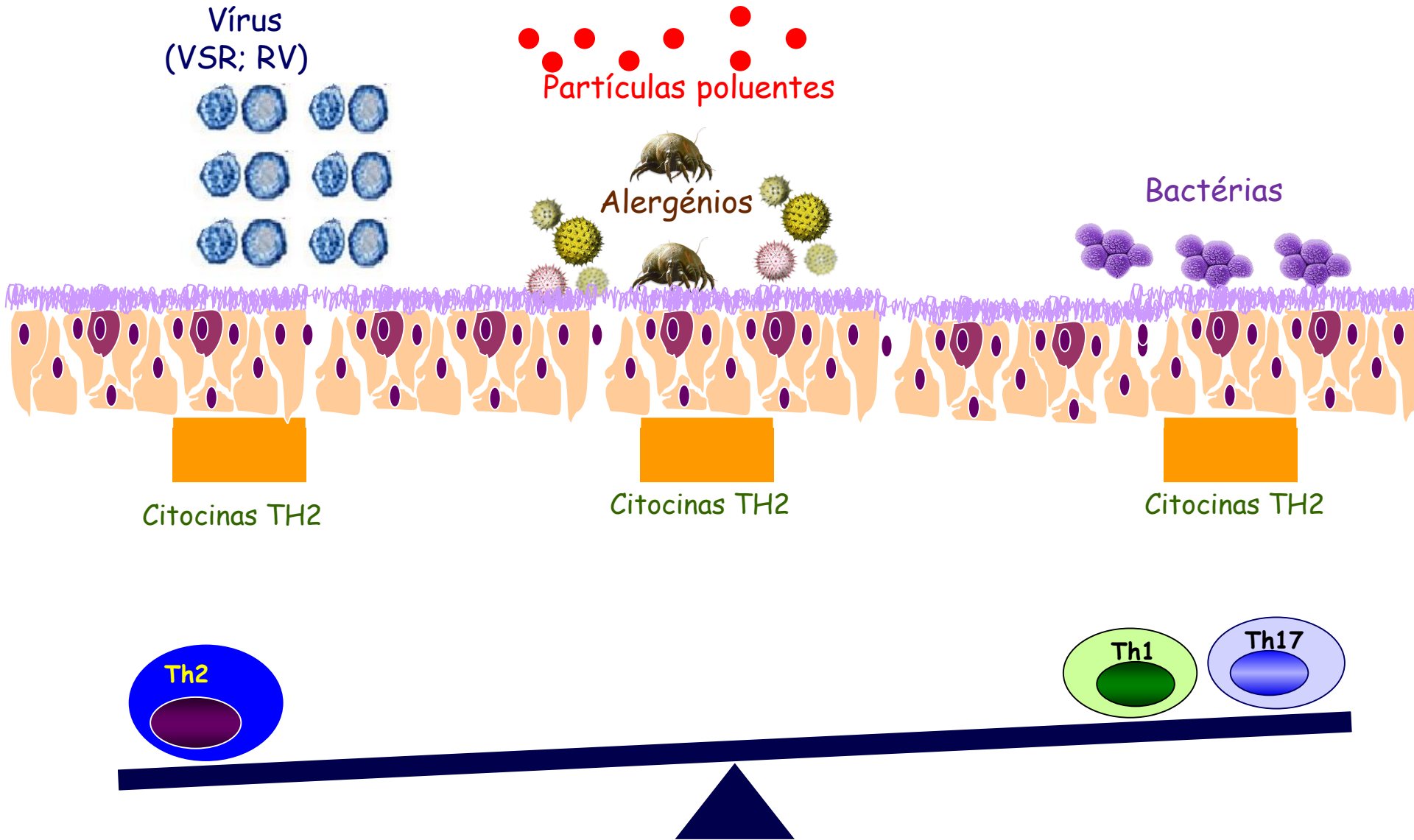
Citocinas TH2

Citocinas TH2

Citocinas TH2



Estado inflamatório agudo



Estado inflamatório agudo - Doente atópico

Condicionamento Th2



Citocinas TH2

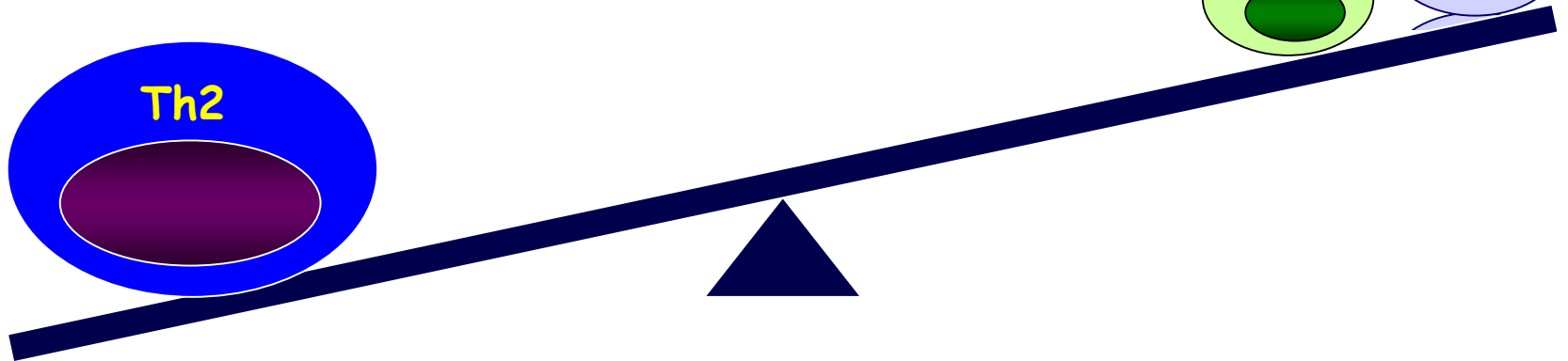
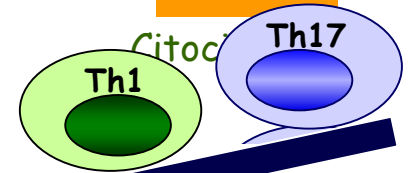
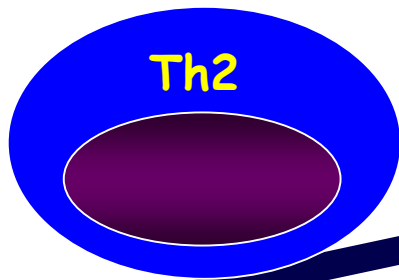
Citocinas TH2

Citoc

Th17

Th1

Th2



Infecção e Alergia

Principais áreas de interação

- Patologia respiratória (asma e sibilância)
- Patologia cutânea (dermite atópica)

"sibilância comum"

A dispneia com sibilância é um síndrome comum no lactente e criança jovem, habitualmente associado a **infecções víricas** e de **natureza transitória**, podendo no entanto ser a expressão inicial de uma asma de carácter mais permanente

"sibilância comum"

A dispneia com sibilância é um síndrome comum no lactente e criança jovem, habitualmente associado a infecções víricas e de natureza transitória, podendo no entanto ser a **expressão inicial de uma asma** de carácter mais permanente

Principais factores desencadeantes da sibilância no lactente e criança jovem

- Infecção vírica
- Alergia

Sibilância na criança e infecção vírica

É hoje bem conhecido que as infecções víricas respiratórias, podem ser factores etiológicos da sibilância na criança.

- Desencadeando os episódios agudos
- Revelando clinicamente uma asma numa criança geneticamente predisposta
- Induzindo hiper-reactividade brônquica

A infecção vírica é uma causa comum de sibilância no lactente e na criança

As infecções víricas têm sido associadas à exacerbação de asma no lactente e na criança, em percentagens que chegam aos 85% nalguns estudos

Há uma correlação sazonal entre as taxas de infecção das vias aéreas superiores e os internamentos hospitalares por asma

Vírus associados à Asma

Vírus ARN de cadeia simples

Rinovírus humano

Vírus Parainfluenza

Vírus Sincicial Respiratório

Corona Vírus

Vírus Influenza

Metapneumovírus

Vírus ADN de cadeia dupla

Adenovírus

Citomegalovírus

Sibilância na criança e infecção vírica

É hoje bem conhecido que as infecções víricas respiratórias, podem ser factores etiológicos da sibilância na criança.

- Desencadeando os episódios agudos
- Revelando clinicamente uma asma numa criança geneticamente predisposta
- Induzindo hiper-reactividade brônquica

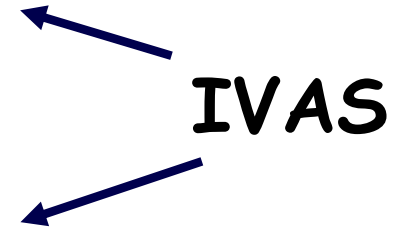
Exacerbação viral da asma

(mecanismos)

Efeitos directos

- Aspiração de pró-mediadores inflamatórios
- Activação sistémica do Sistema Imunitário por citocinas e células entradas na circulação

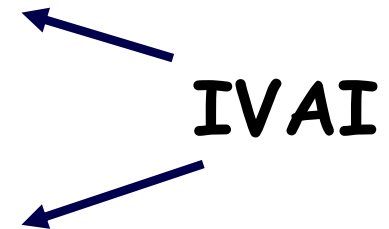
IVAS



The label 'IVAS' is positioned to the right of the first box. Two dark blue arrows point from the 'IVAS' text towards the box, indicating a direct effect.

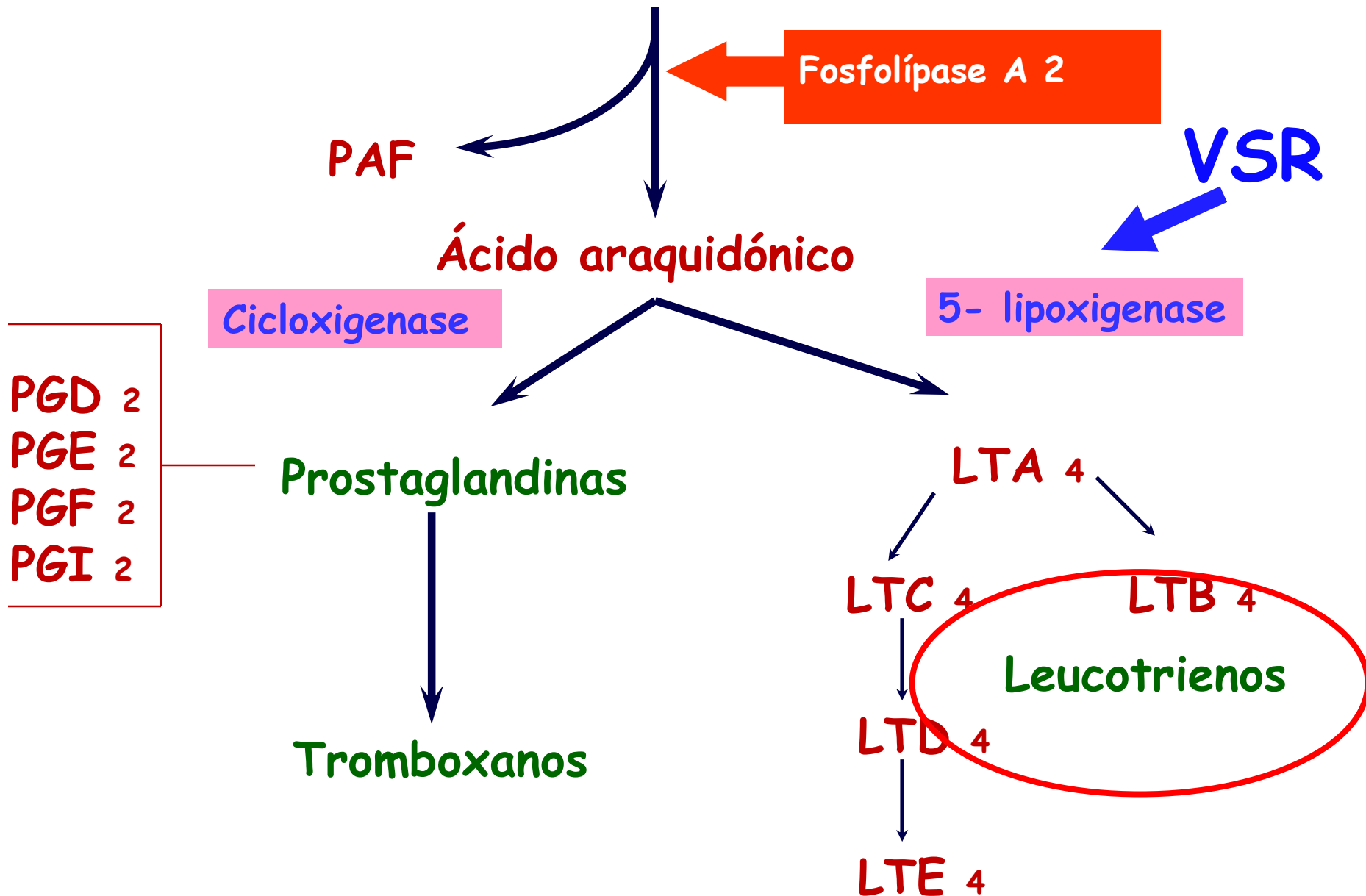
- Destruição ou disfunção celular causada pelos vírus
- Inflamação local induzida pelos vírus

IVAI

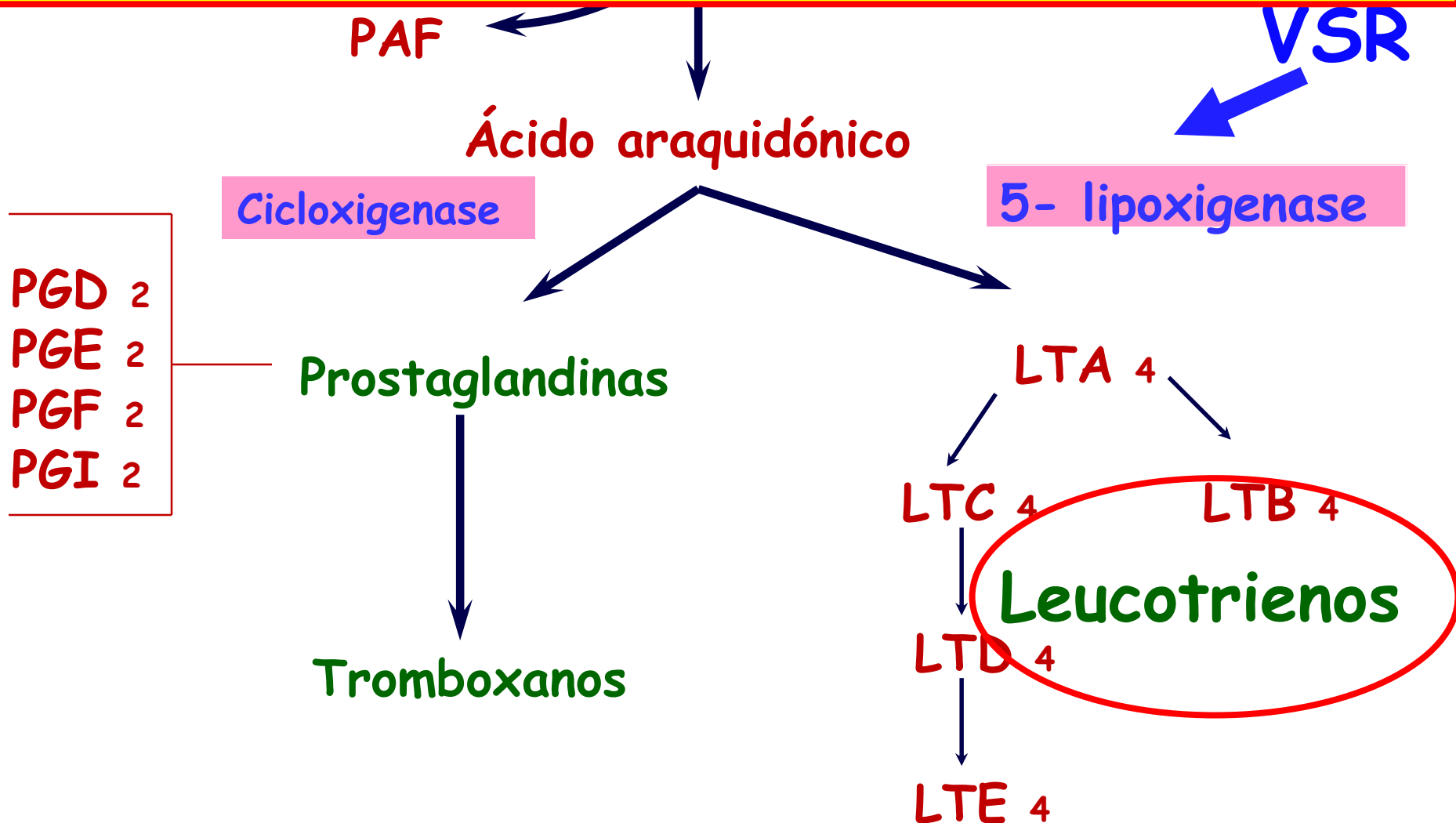


The label 'IVAI' is positioned to the right of the second box. Two dark blue arrows point from the 'IVAI' text towards the box, indicating a direct effect.

FOSFOLIPÍDEOS DA MEMBRANA



O VSR aumenta a expressão da 5 lipo-oxigenase, com aumento de produção de cisteinil-leucotrienos



Sibilância na criança e infecção vírica

É hoje bem conhecido que as infecções víricas respiratórias, podem ser factores etiológicos da sibilância na criança.

- Desencadeando os episódios agudos
- Revelando clinicamente uma asma numa criança geneticamente predisposta
- Induzindo hiper-reactividade brônquica

Sibilância na criança e infecção vírica

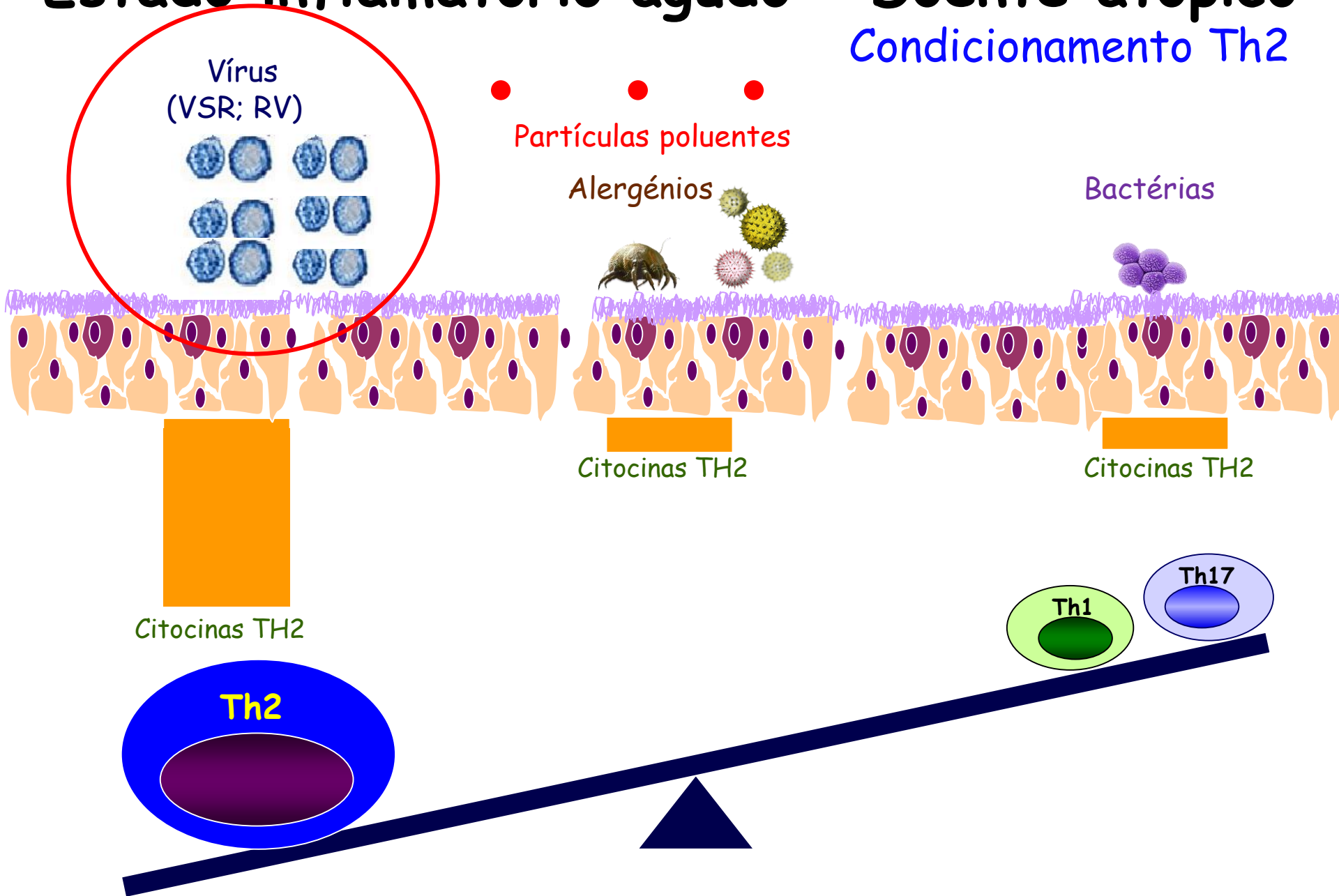
Como poderemos explicar a hiper-reatividade brônquica induzida por vírus?

Reforço da inflamação Th2

Indução de inflamação neurogénica

Estado inflamatório agudo - Doente atópico

Condicionamento Th2



Sibilância na criança e infecção vírica

Reforço da inflamação Th2

Indução de inflamação neurogénica

Receptores dos Neuropeptídeos

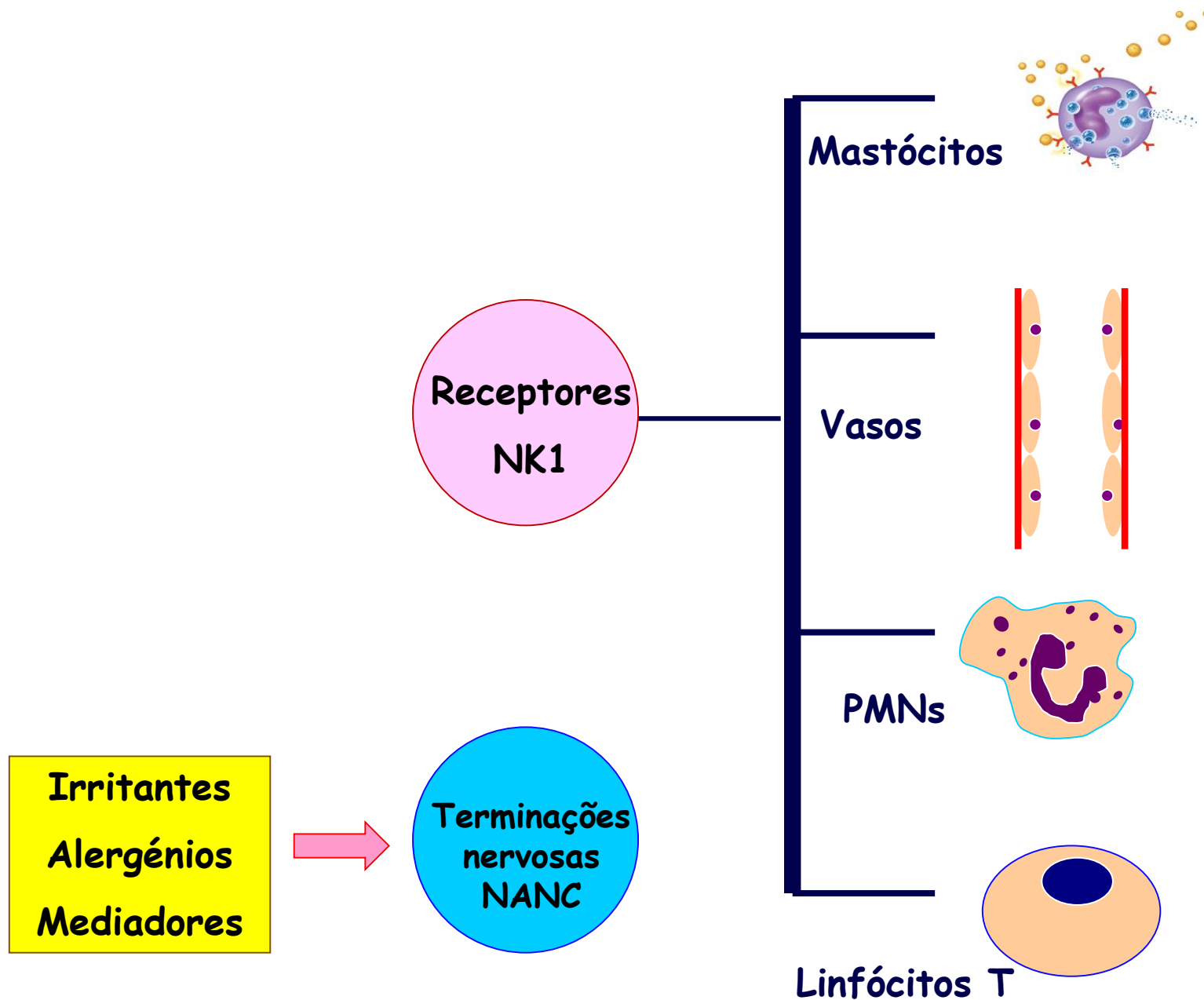
NK1

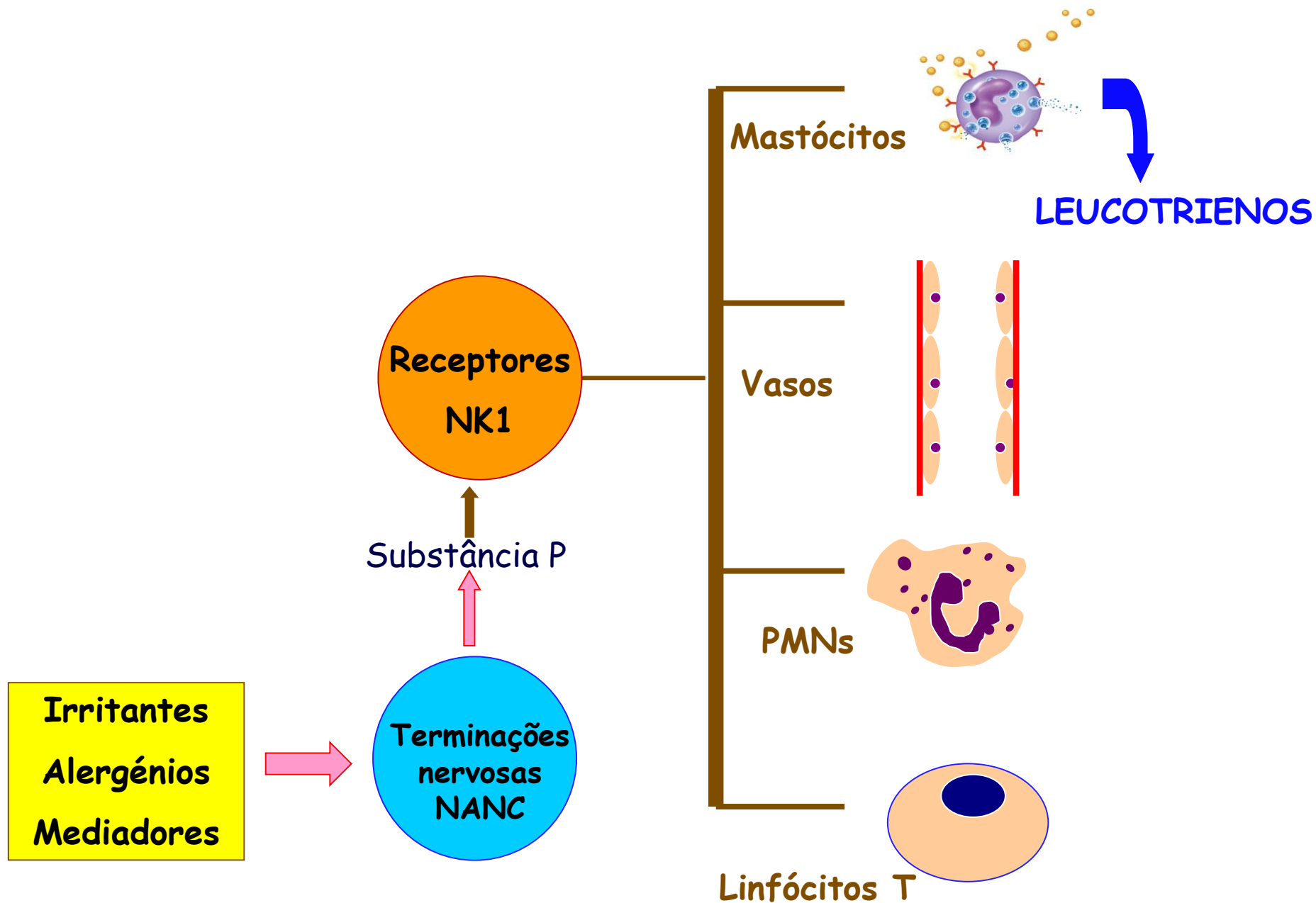
- **Localização**
 - Intra e sub-epitelial
 - Junto dos vasos
 - Nalgumas células
- **Activação**
 - Substância P
- **Efeitos da activação**
 - Inflamação
 - Produção de muco
 - Edema

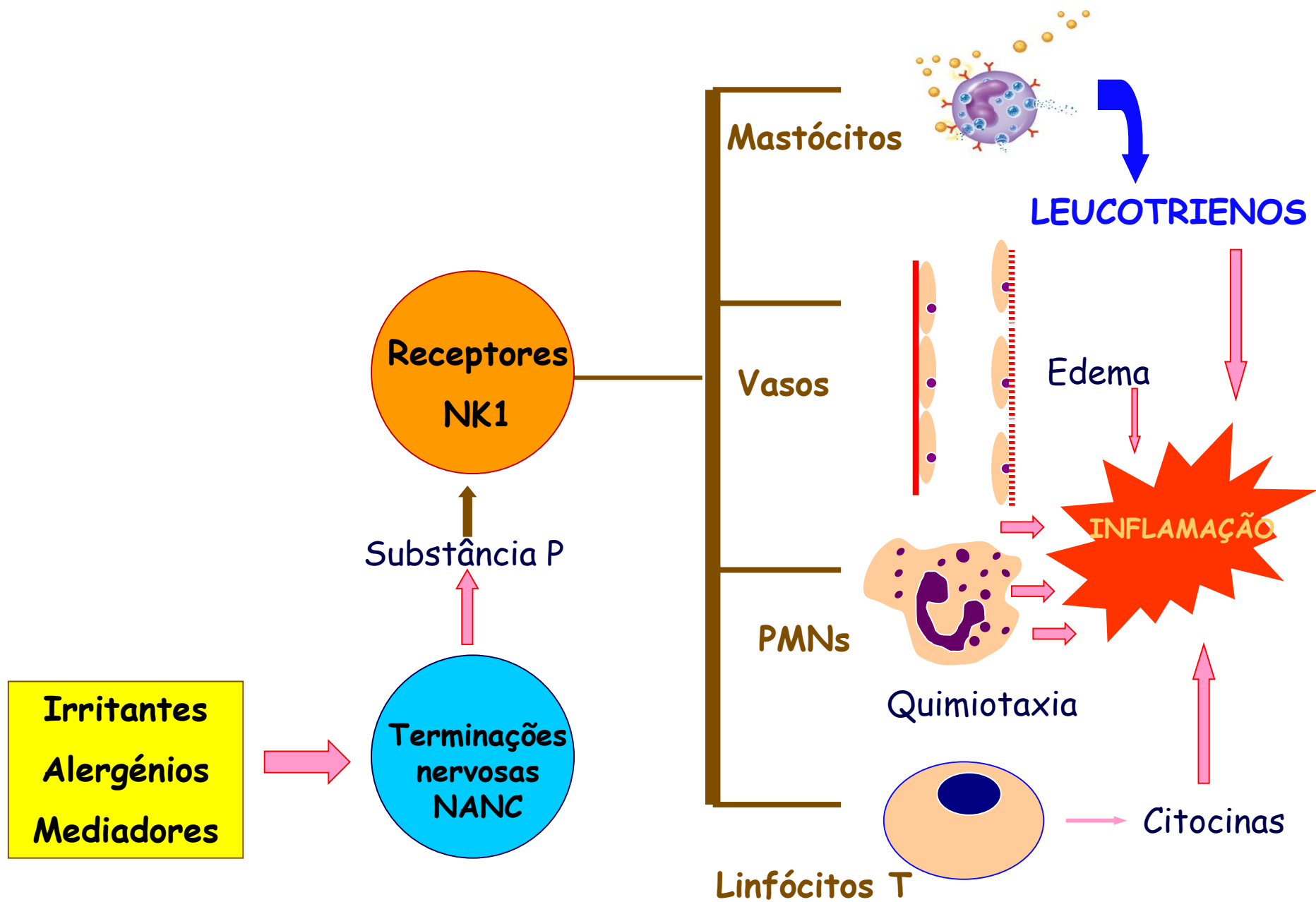
NK2

- **Localização**
 - Músculo liso das grandes e pequenas vias aéreas
- **Activação**
 - Bradicinina
 - Neurocínase A (NKA)
- **Efeitos da activação**
 - broncoconstricção

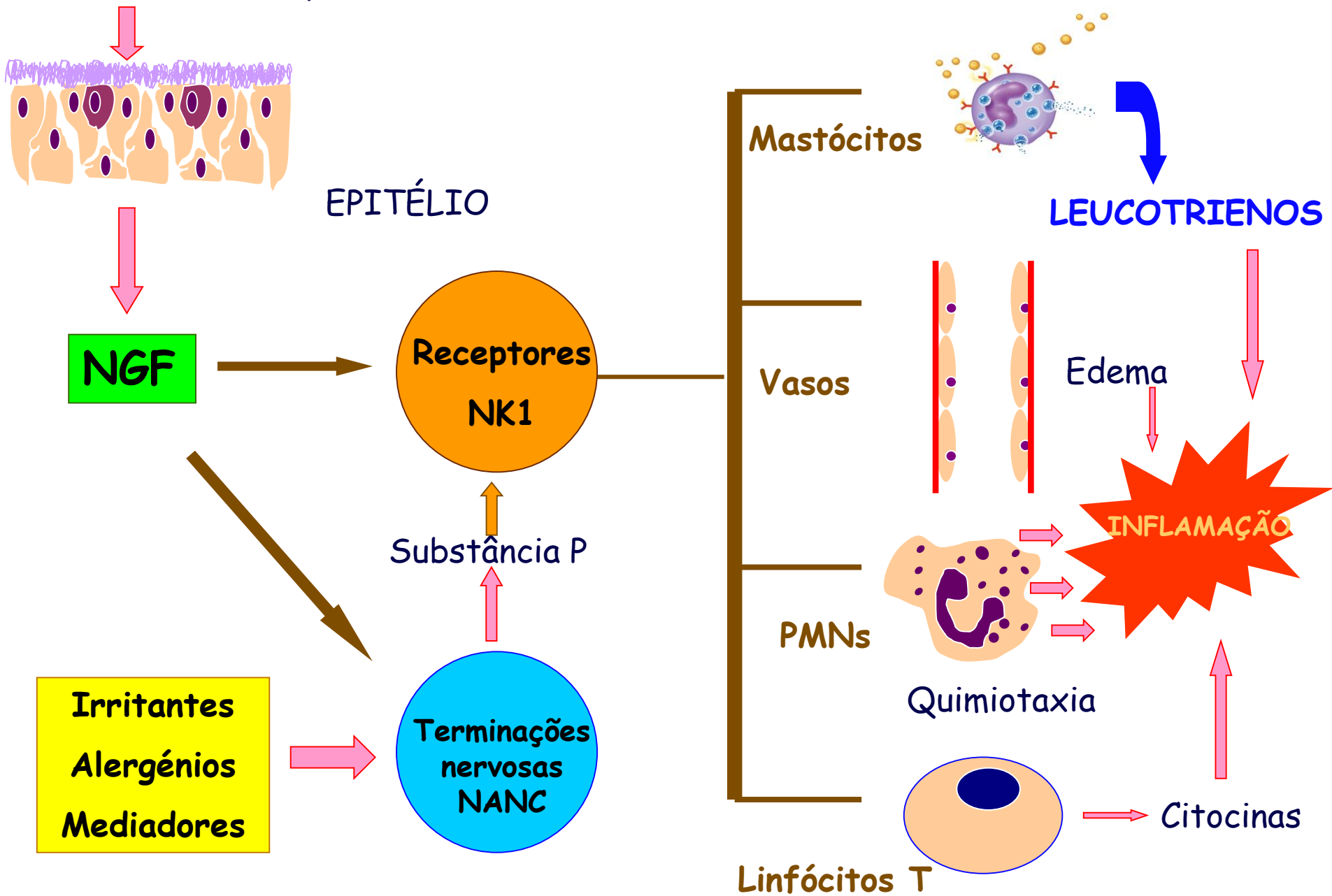
A infecção por VRS, aumenta a expressão dos receptores NK1 que medeia os efeitos inflamatórios e imunomoduladores da substância P



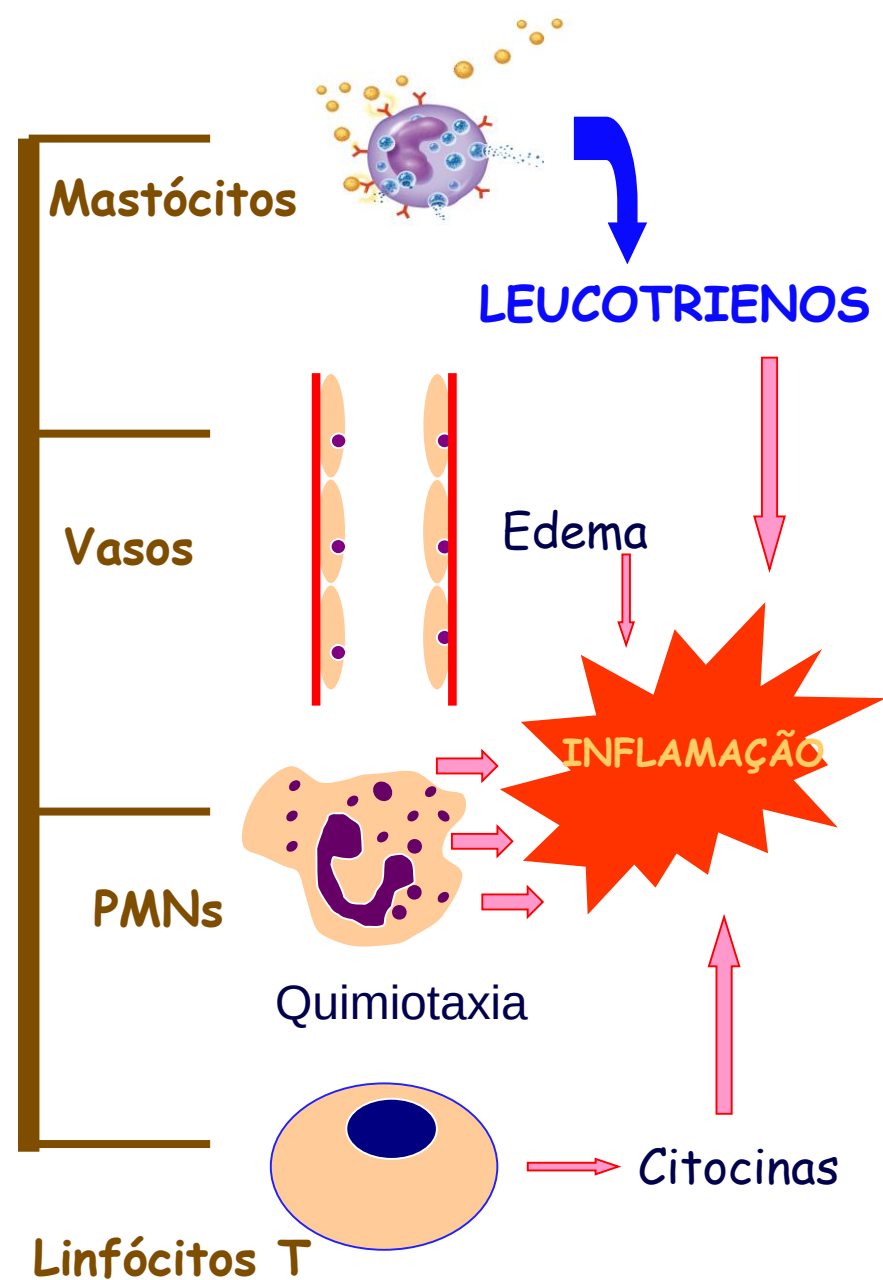
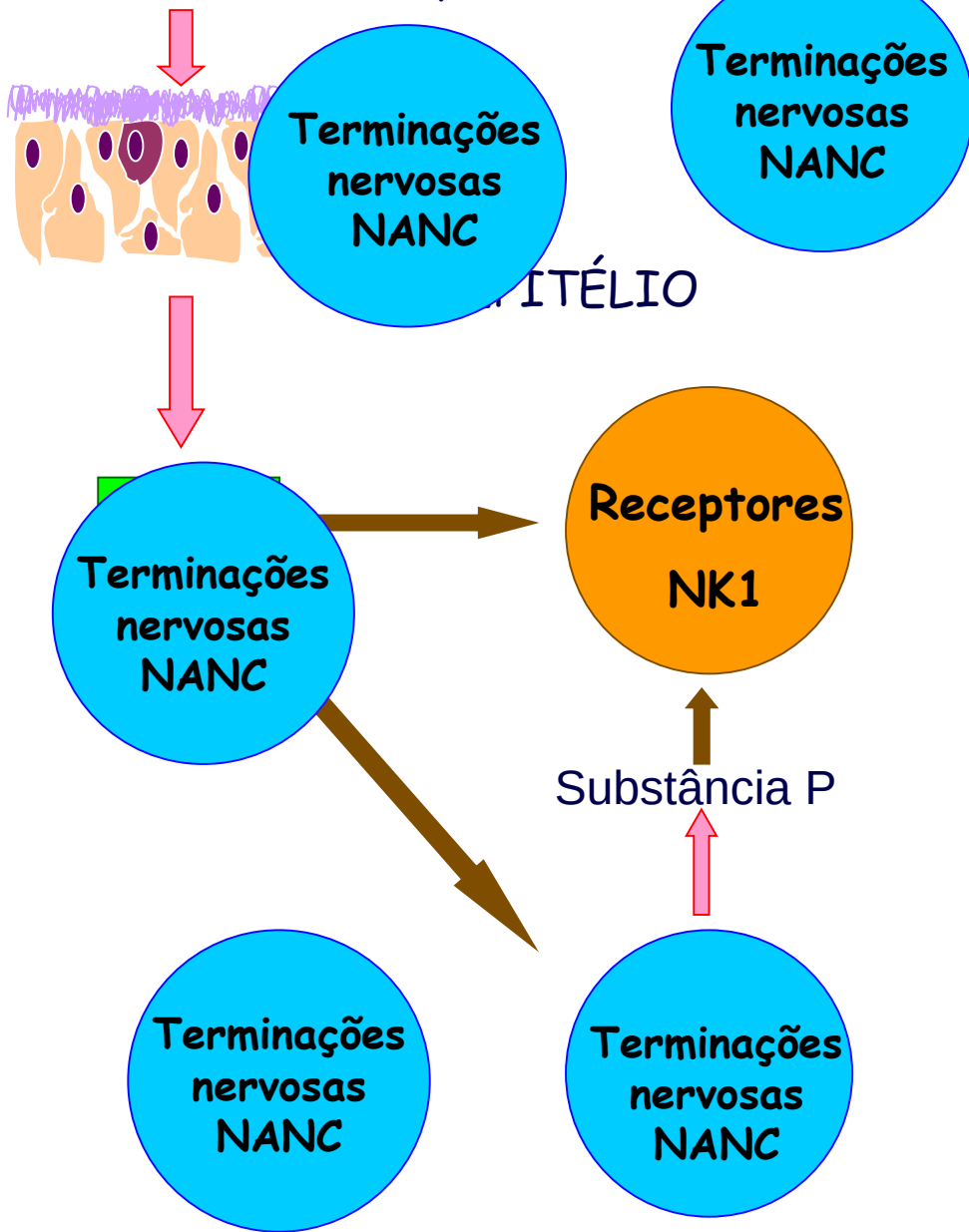




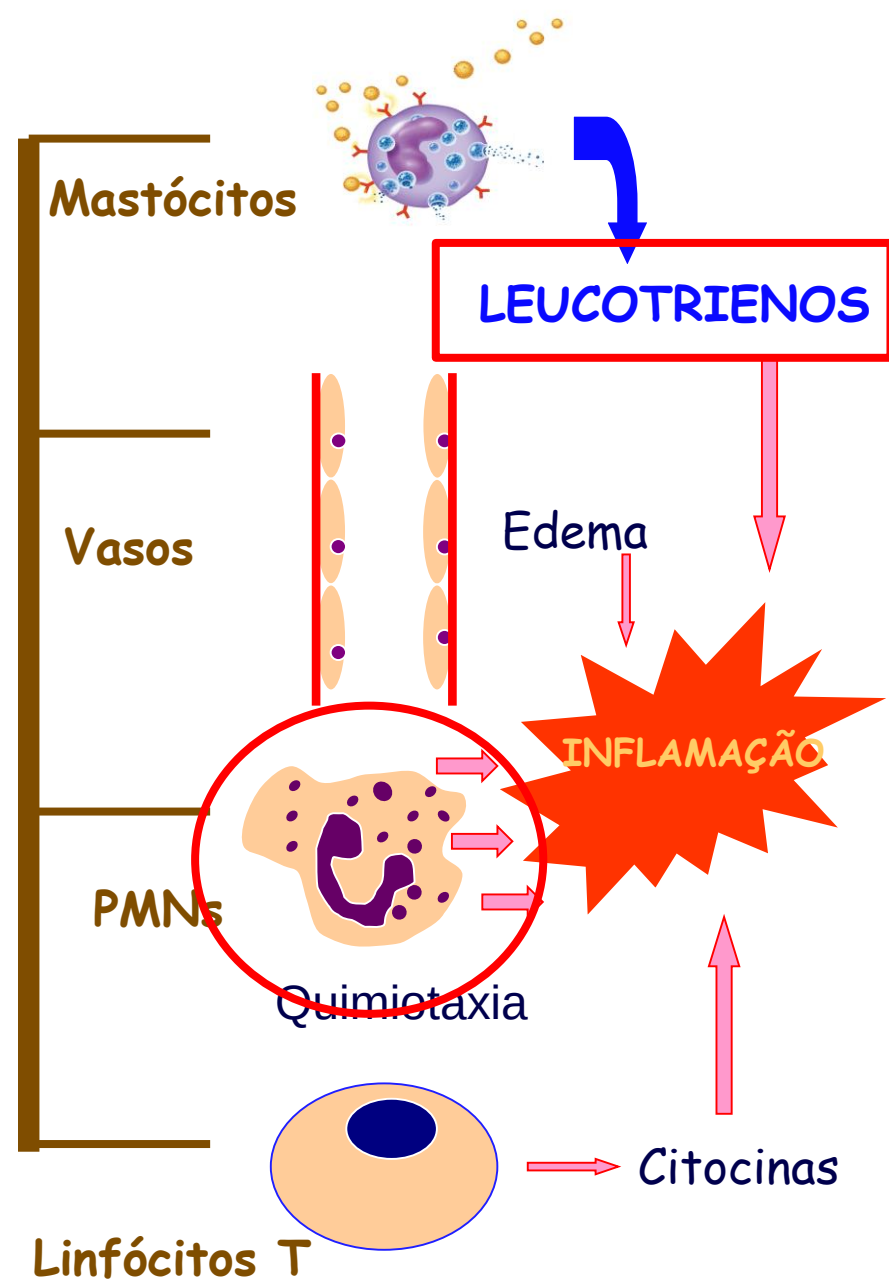
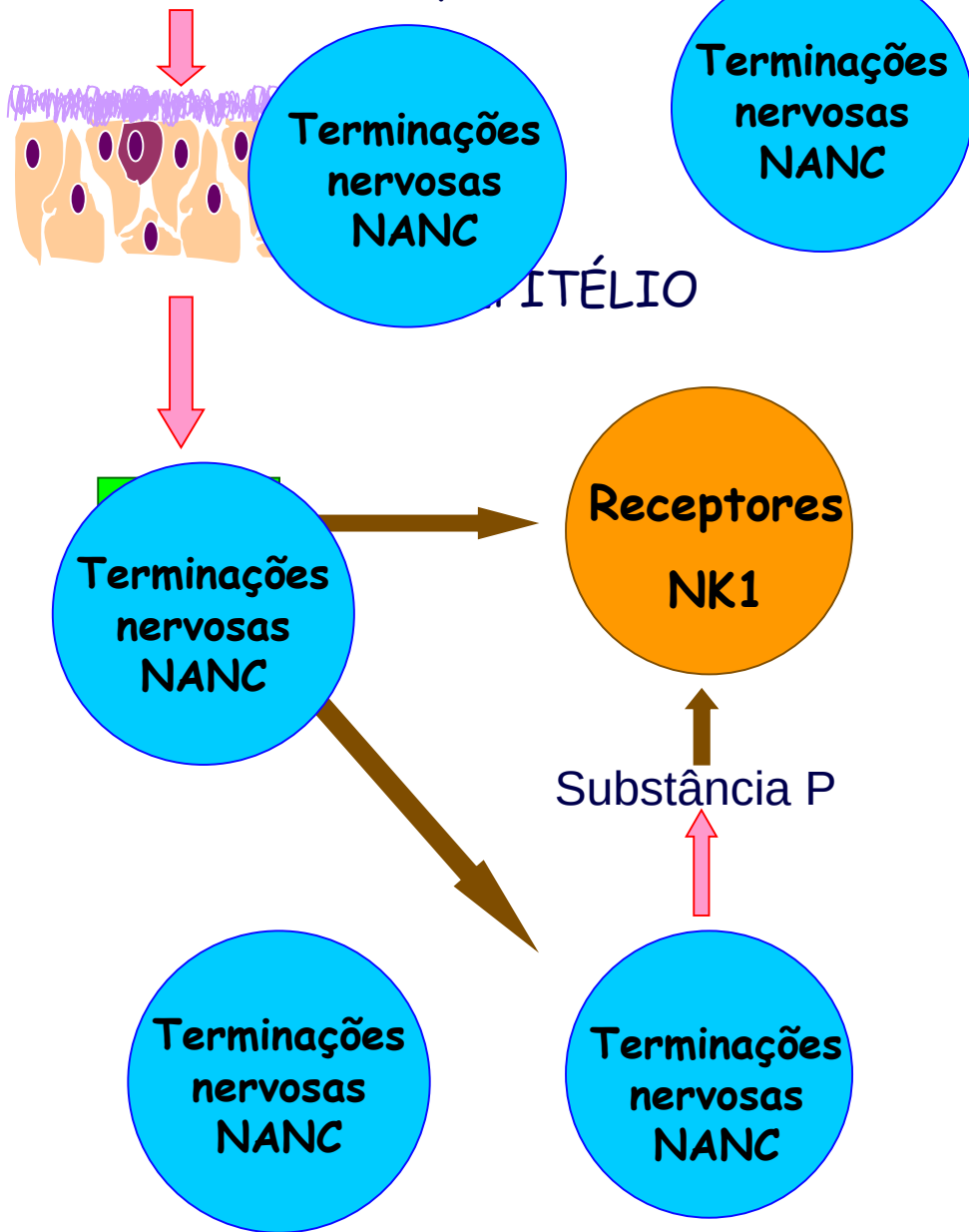
Vírus Sincicial Respiratório



Vírus Sincicial Respiratório



Vírus Sincicial Respiratório



Inflamação neurogénica

(dados da experiência animal)

- No modelo animal (ratinho), a infecção experimental por VSR induz forte inflamação neurogénica nas vias aéreas distais dos ratos jovens onde as terminações nervosas NANC são abundantes
- Nos animais adultos essa inflamação restringe-se às vias aéreas extrapulmonares

King KA et al. Exaggerated neurogenic inflammation and substance P receptor upregulation in RSV infected weanling rats *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; **24**:101-107

Inflamação neurogénica

(dados da experiência animal)

- A infecção aguda por VSR, acompanha-se de marcado aumento dos mastócitos na mucosa respiratória
- Os mastócitos na mucosa infectada, formam "clusters" á volta das fibras nervosas, sugerindo uma interação funcional

Principais factores desencadeantes da sibilância no lactente e criança jovem

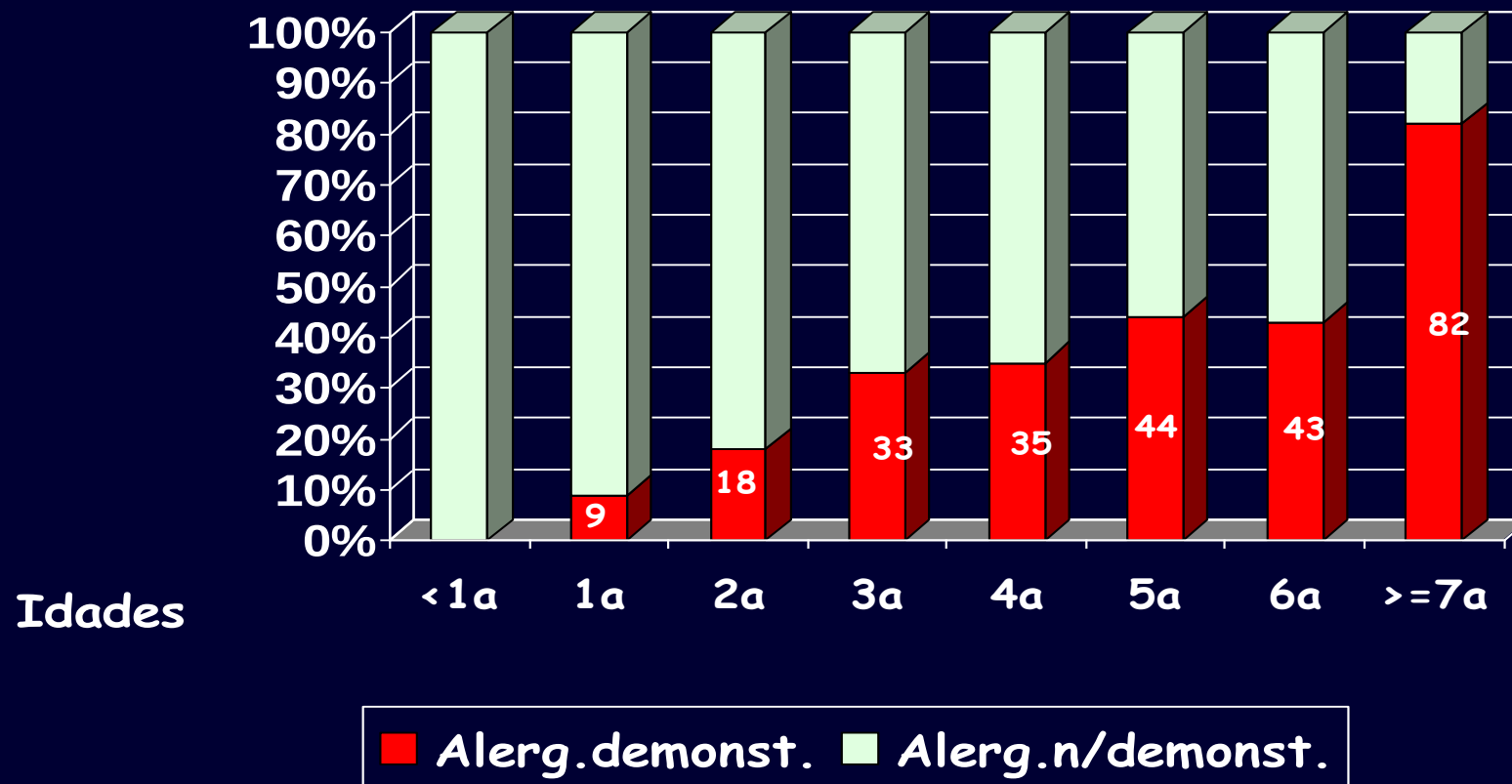
- Infecção vírica
- Alergia

Sibilância recorrente em Pediatria

Nas idades mais jovens predominam os factores desencadeantes **INFECCIOSOS**

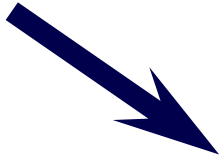
A partir da idade escolar a **ALERGIA** torna-se predominante

Sibilância e alergia na criança (n=200)

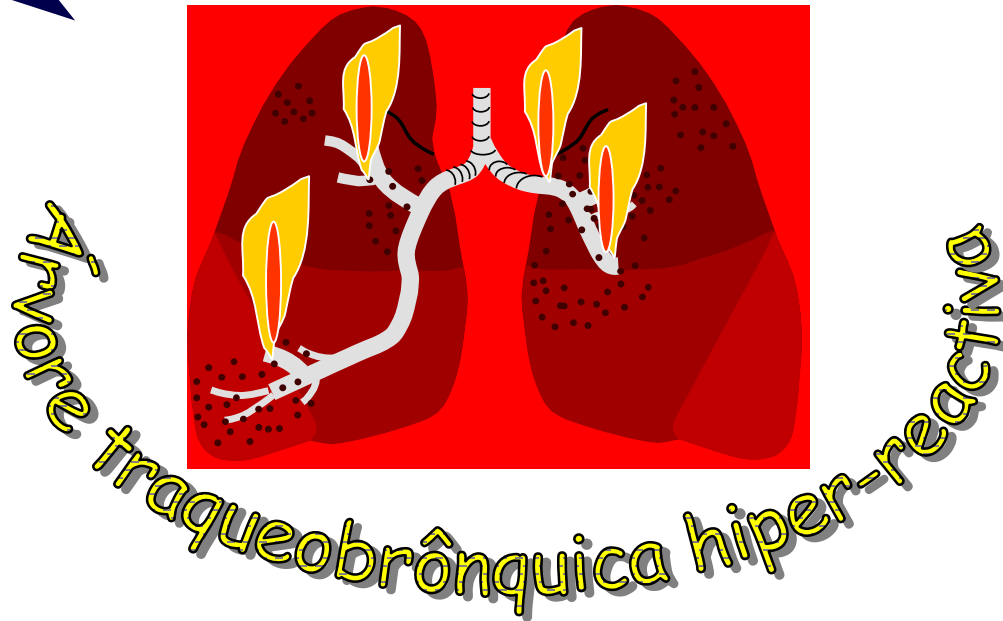


Lopes dos Santos et al, 1990

ALERGIA

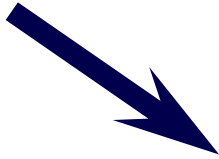


INFECÇÃO

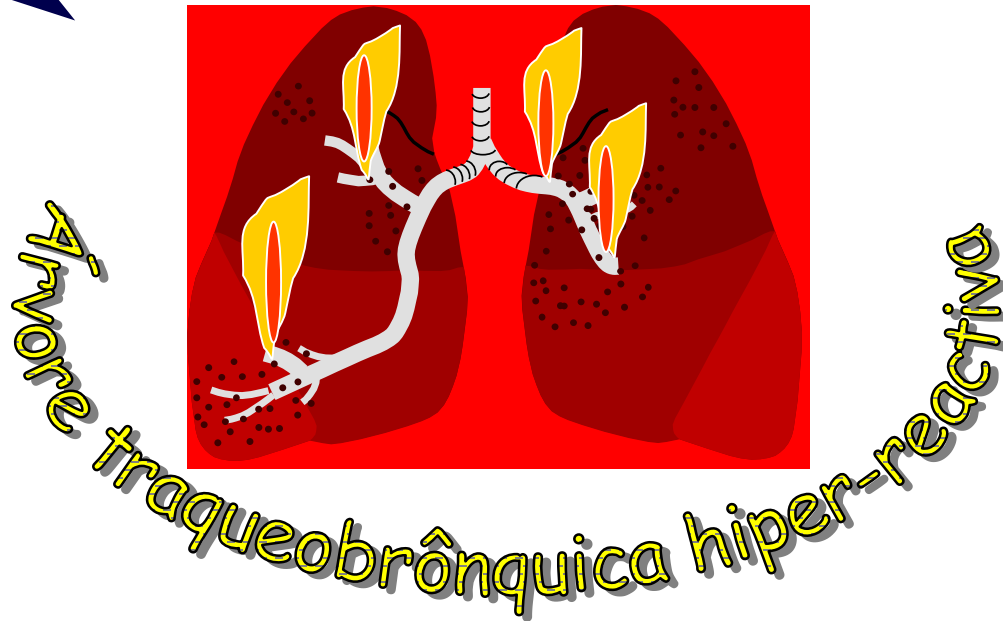


A inflamação alérgica ao causar a hiper-reactividade, torna as vias aéreas mais sensíveis aos efeitos da infecção

ALERGIA



INFECÇÃO

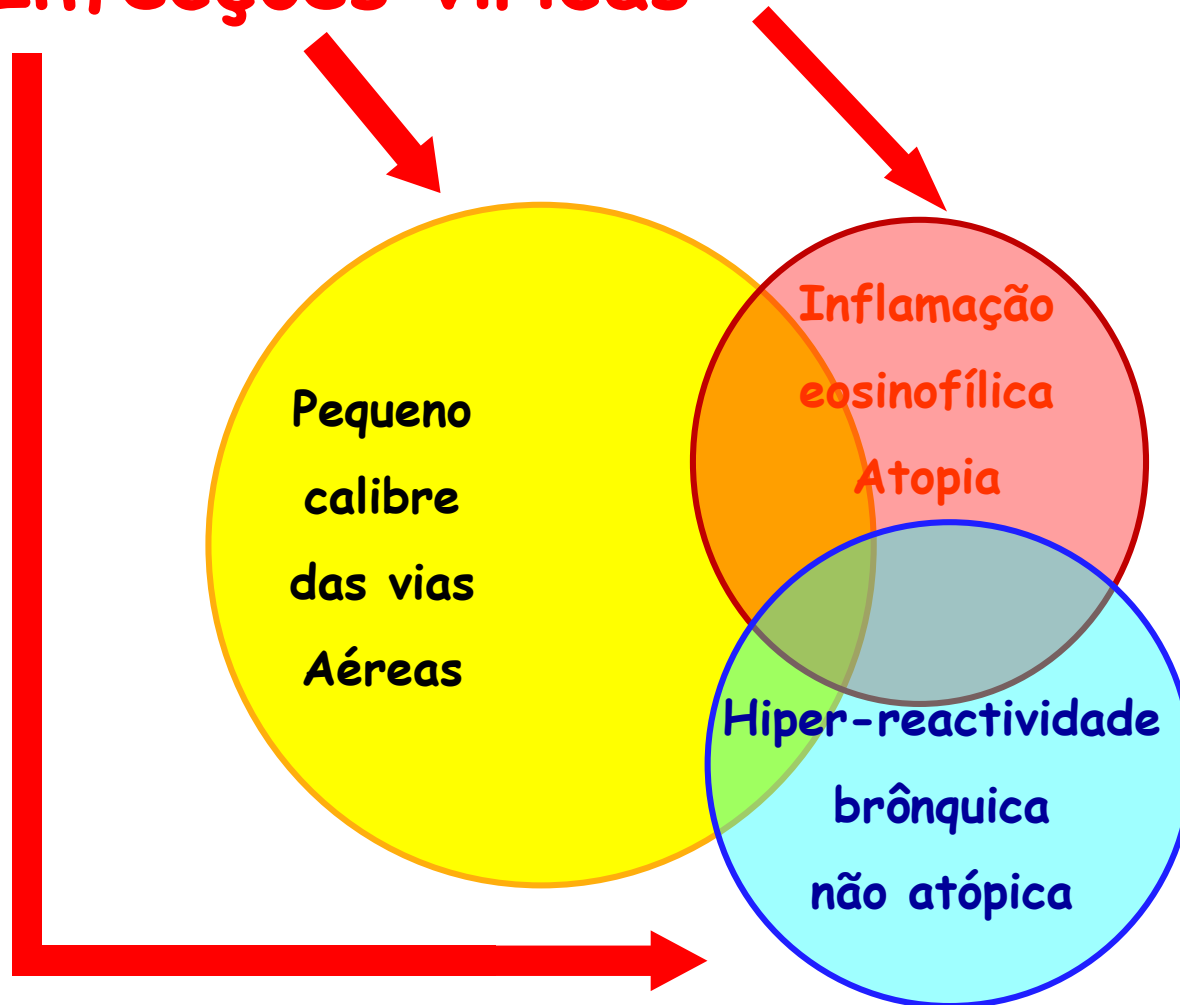


O tratamento etiológico da alergia e farmacológico da inflamação Th2 poderá melhorar as asma induzida por vírus

Padrões de sibilância no lactente e criança jovem

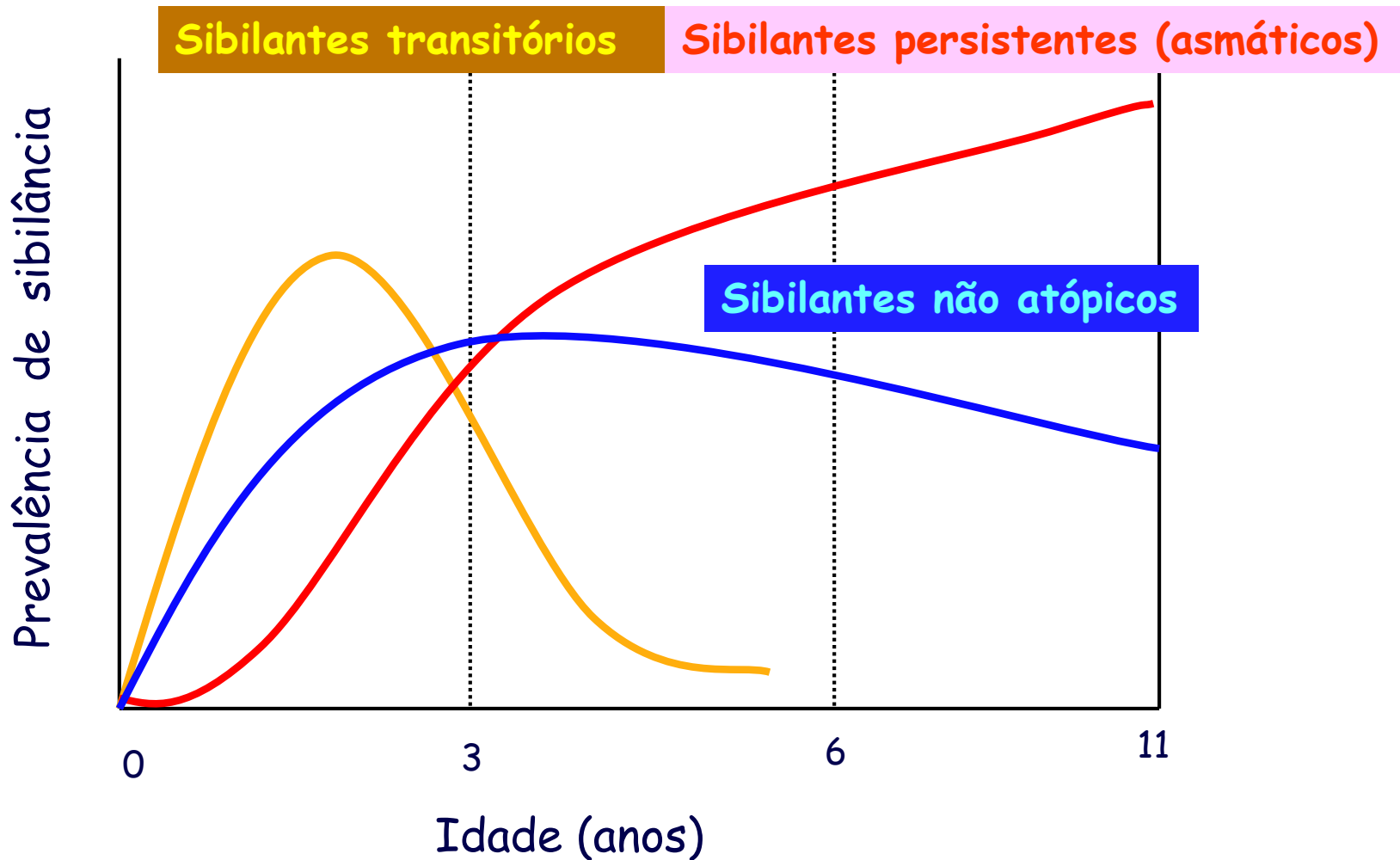
Infecções víricas

Alergia



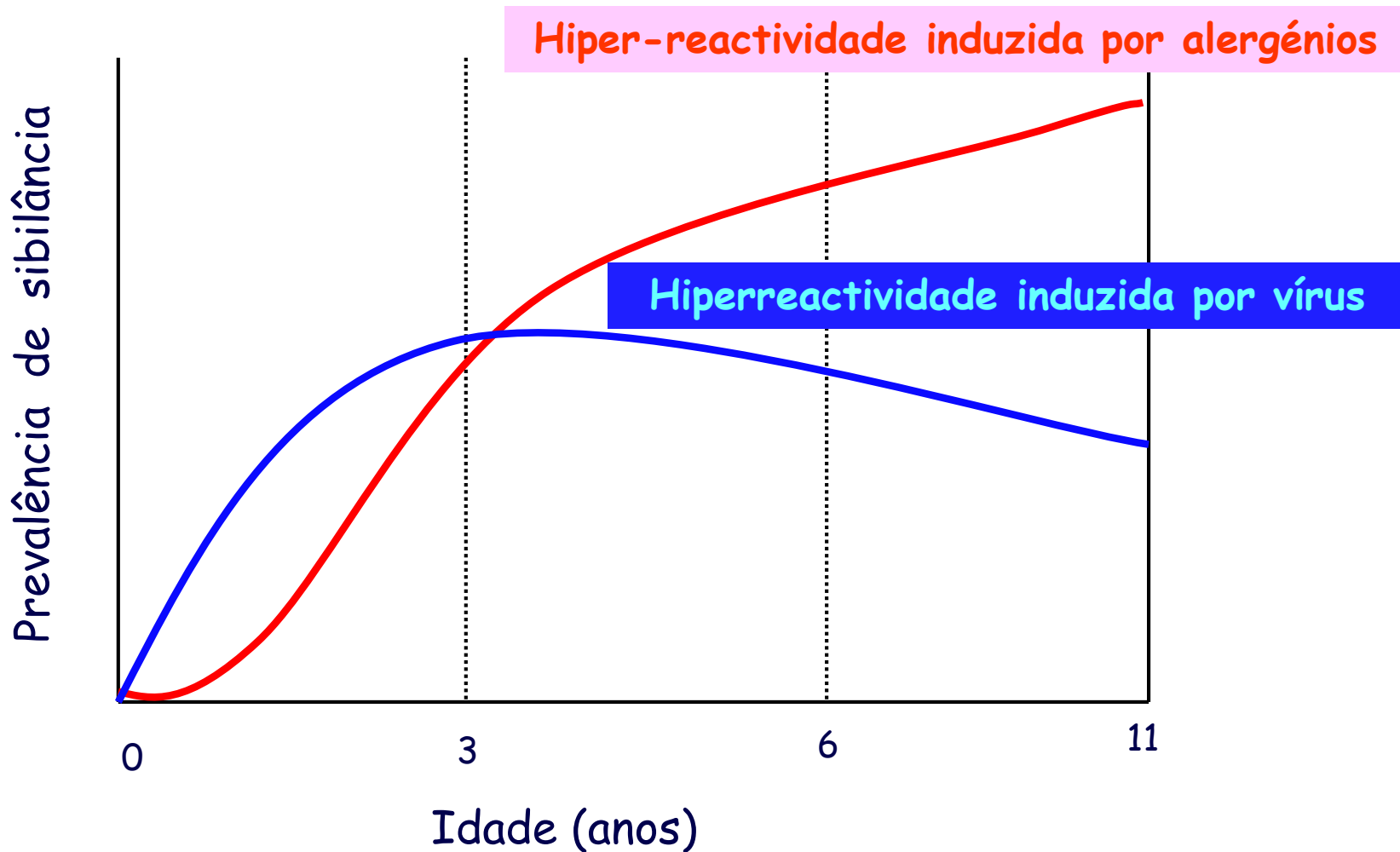
Padrões de sibilância

(Estudo de Tucson)

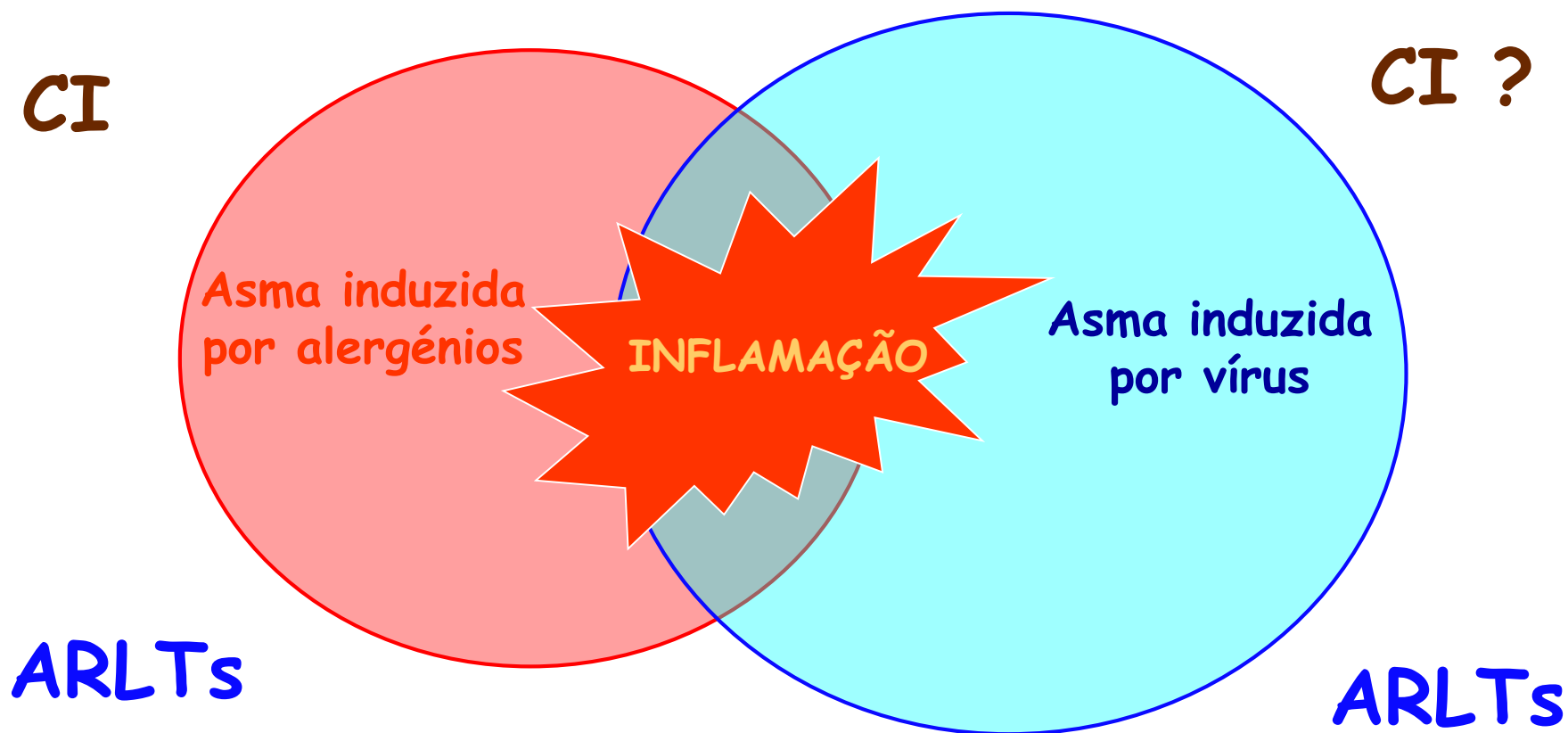


Padrões de sibilância

(Estudo de Tucson)



Principais Fenótipos de Asma na Criança



Infecção e Alergia

Principais áreas de interação

- Patologia respiratória (asma e sibilância)

Patologia cutânea (dermite atópica)

Dermatite atópica

- Doença **inflamatória crónica e recorrente** da pele
- **Pruriginosa**
- Etiologia **multifactorial.**

Síndrome de Eczema atópico/Dermatite (SEDA) (EAACI Nomenclature Task Force)

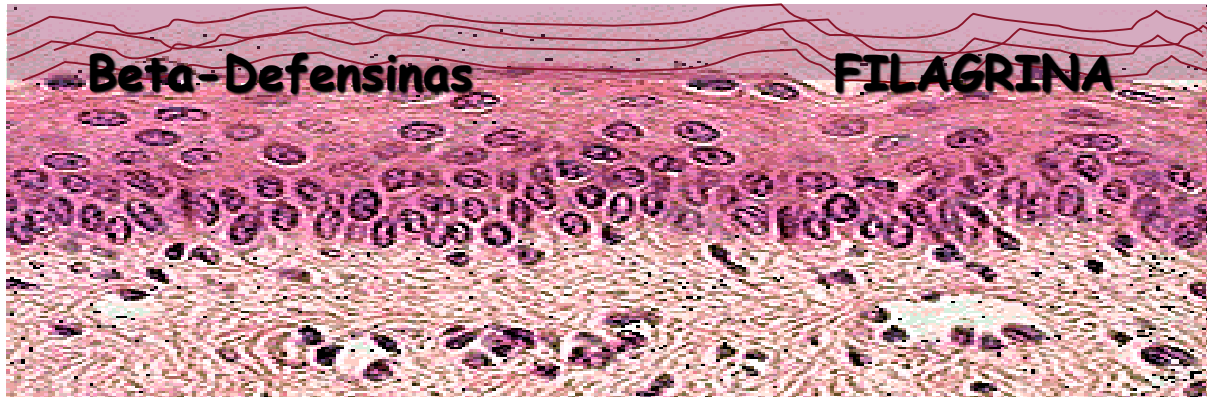
- **SEDA alérgico**
 - Associado a IgE
 - Não associado a IgE (Associado a células T)
 - Provas epicutâneas ("patch tests") positivas a alérgenos inalantes e alimentares
 - Células T com sensibilização específica (sangue periférico ou biópsias cutâneas)
 - **SEDA não alérgico** (antiga dermatite "intrínseca")
- Mecanismo misto ?**

DISFUNÇÃO DA BARREIRA CUTÂNEA

Ceramidas

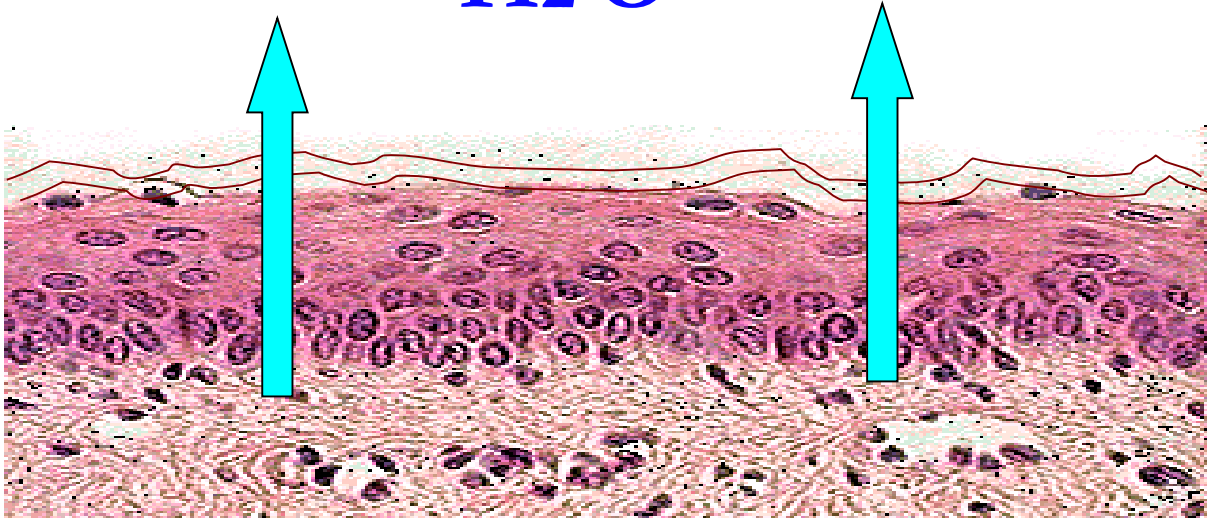
Hydroxiceramidas

Ac Gordos Cad Longa

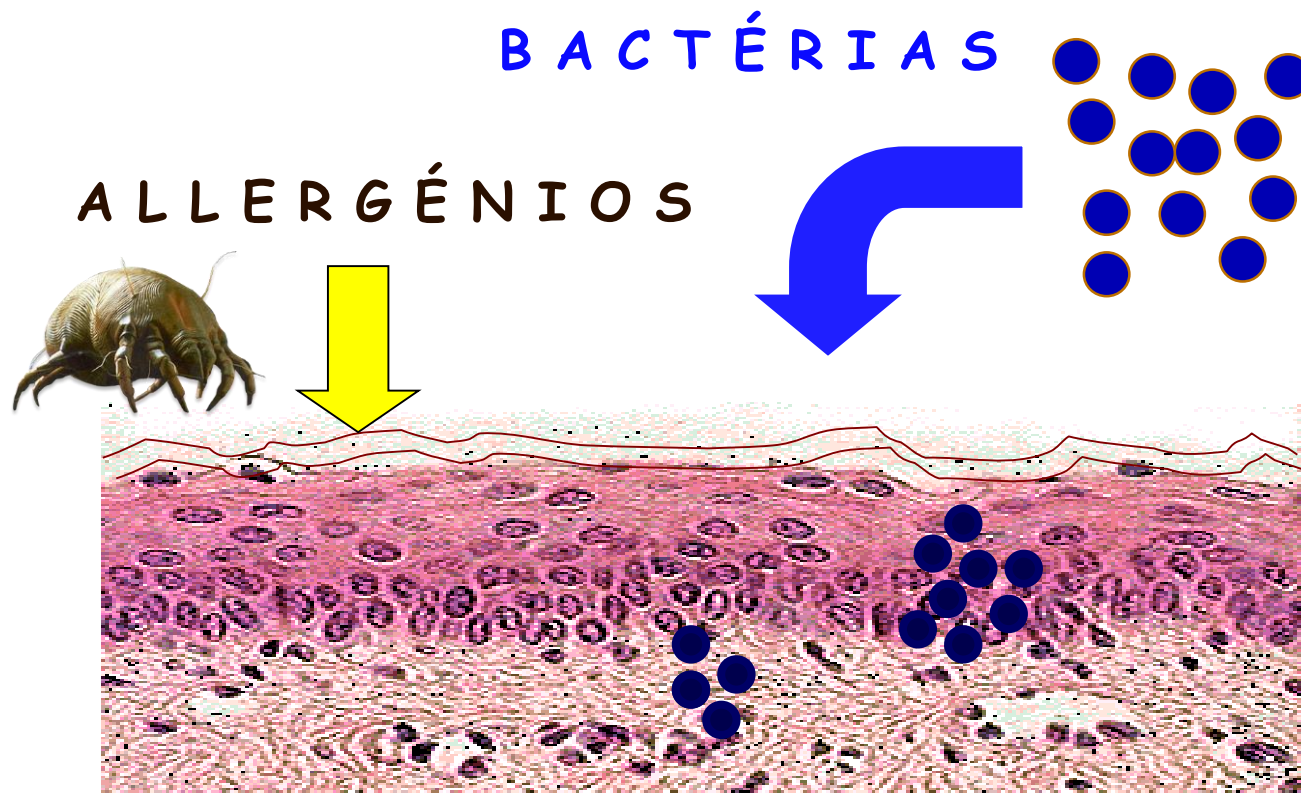


Fisiopatologia: Barreira cutânea

H_2O



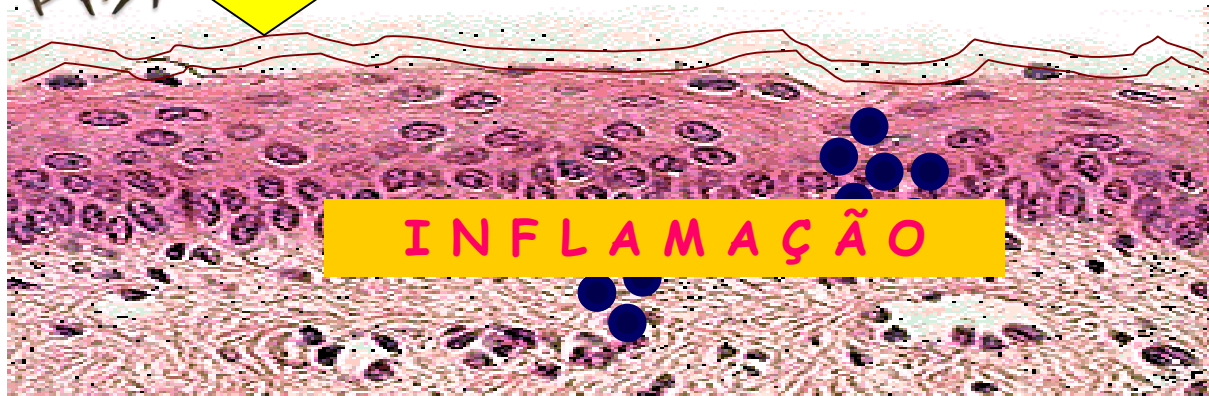
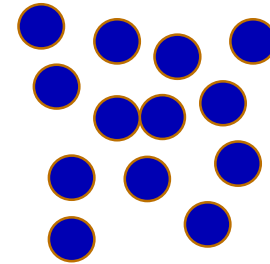
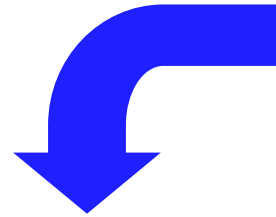
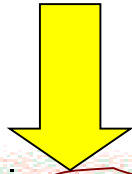
Fisiopatologia: Barreira cutânea



Fisiopatologia: Barreira cutânea

BACTÉRIAS

ALLERGÉNIOS

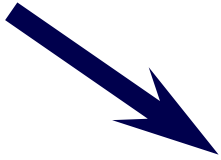


ALERGÉNIOS



ALERGIA

INFECÇÃO

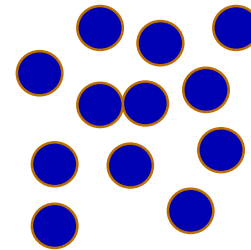
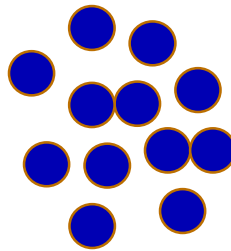
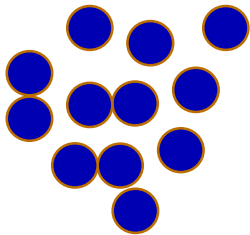


DERMITE ATÓPICA



AGRESSÕES MECÂNICAS (coceira)

Infecções: *S. aureus*

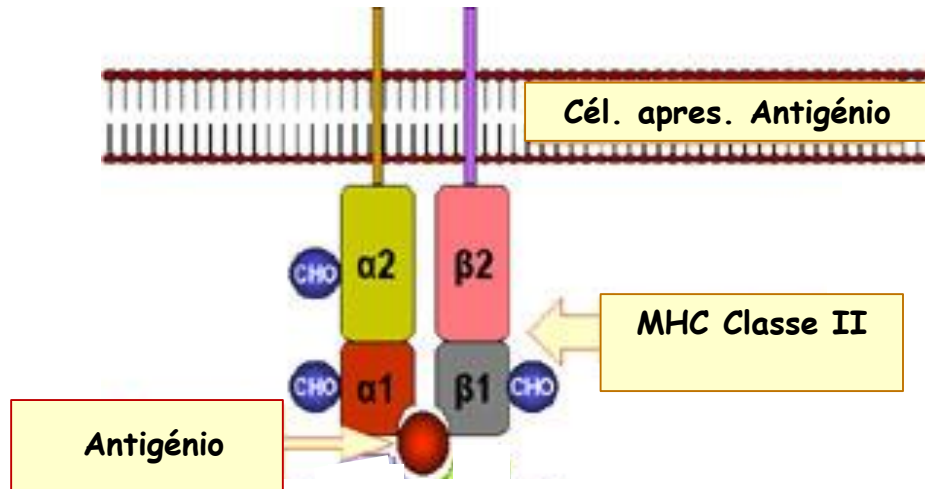


Em doentes com Dermite atópica o ***Staph aureus*** está presente em 28% das amostras de pele sem lesões e em 60% de amostras de pele lesada

Infecção: *S. aureus*

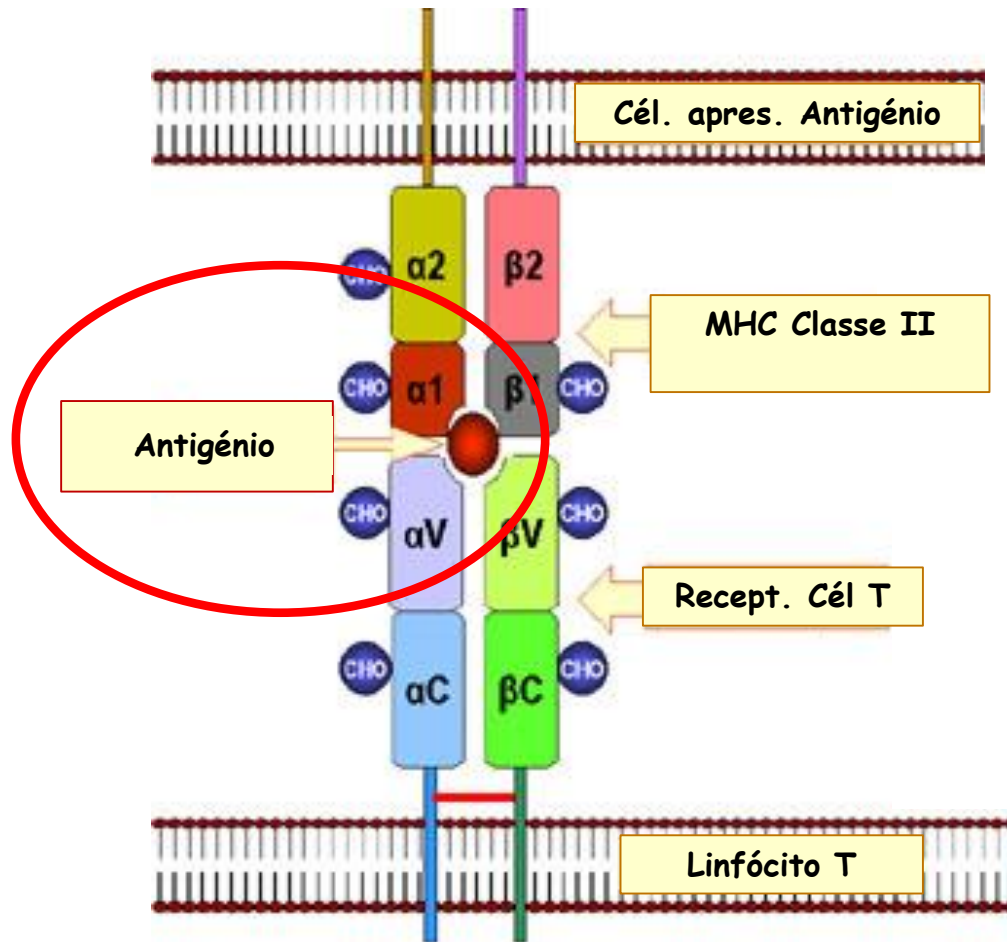
- IgE específica para as toxinas estafilocócicas
- Superantigénios:
 - Enterotoxinas A e B, TSST1
 - Ligação a vários receptores → resposta policlonal
 - Produção de GM-CSF → diminui a apoptose celular

Mecanismo usual de apresentação de antígeno



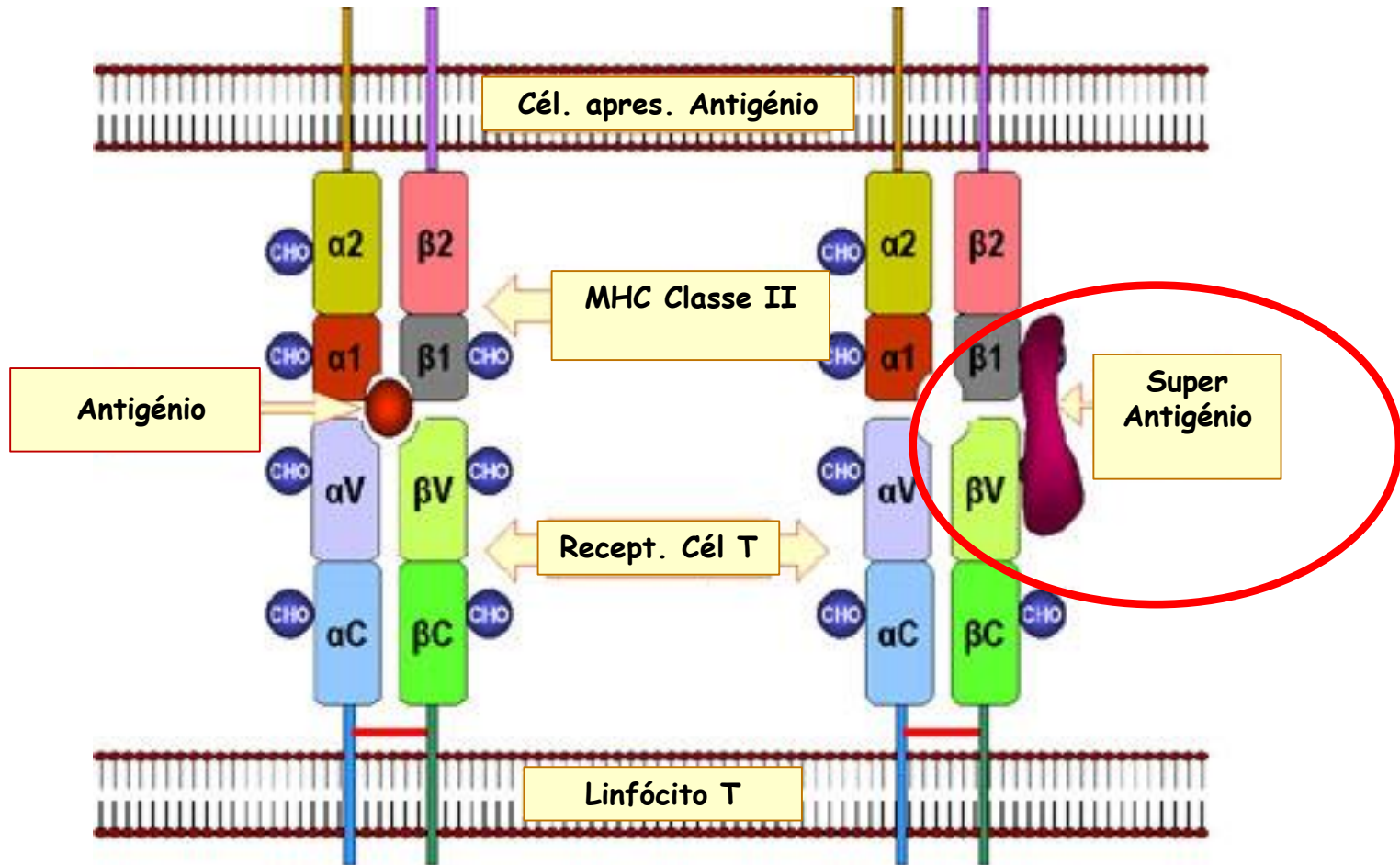
A célula apresentadora de antígeno apresenta o Antígeno ligado a uma molécula da classe MHC II

Mecanismo usual de apresentação de antígeno



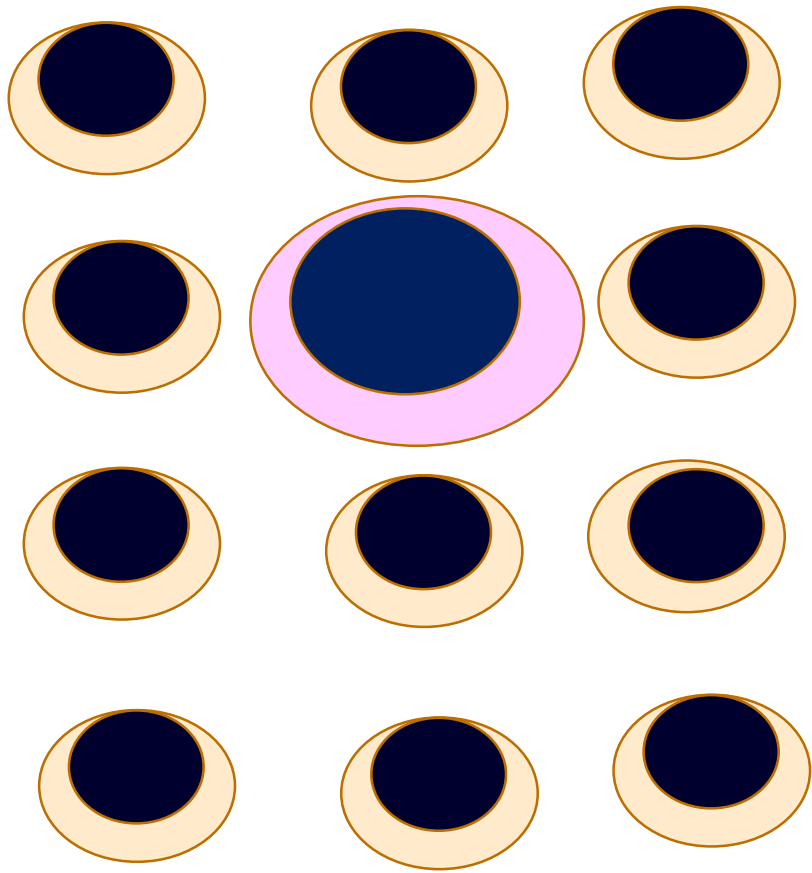
O Antígeno liga-se aos receptores específicos, estimulando uma resposta immune monoclonal

Estimulação das Células T pelo Super-Antigénio estafilocócico

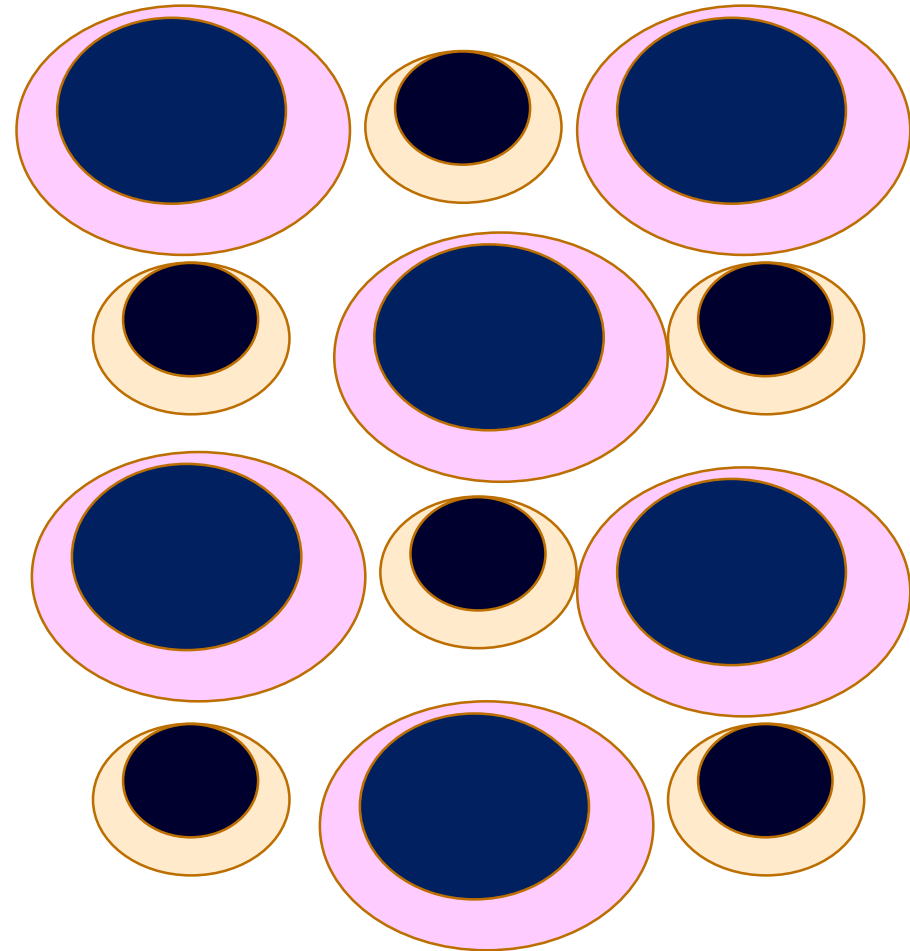


A toxina estafilocócica liga-se de modo não específico aos receptores, estimulando uma resposta imune policlonal e favorecendo o processo inflamatório

Antigénio convencional



Superantigénio



Tratar a infecção bacteriana

Que pode ser pouco evidente !

**Considerar tratamento
anti-estafilocócico sistémico nos
casos refractários**

Infecção e Alergia

Relação promíscua

Partilha de vias patogénicas

Expressões clínicas idênticas

Quadros clínicos mistos

Agravamento mútuo

Agradeço a vossa atenção