

FOLHA DE RESPOSTAS - PROVA ESCRITA

Edital nº 124/2025 | Área: Imunologia

ESF 124R-PAT003	DO CANDIDATO	TEMA SORTEADO:
	ERO AQUI	Reações de Hipersensibilidade e Alergia
NOTA DA AVALIAÇÃO		RUBRICA DOS MEMBROS DA BANCA:
		Membro 1 Membro 2 Membro 3

01 Os mecanismos imunológicos não favorecem a defesa do organismo, centu-
02 do quando de forma exacerbada ou aberrante, pode causar danos teciduais
03 locais ou sistêmicos. Existem reações patológicas, não denominadas
04 de hipersensibilidade e podem ser causadas por antígenos endó-
05 genos (autoantígenos) ou exógenos (microorganismos, alérgenos,
06 fármacos, dentre outros).

07 As reações de hipersensibilidade podem ser classificadas em
08 tipo I, mediada por IgE; tipo II, mediada por anticorpos (principalmente IgG) contra antígenos celulares ou teciduais; tipo
09 III, mediada por Imunocomplexos, e tipo IV, mediada por
10 linfócitos T. A reação do tipo I não é denominada imediata, de-
11 vido o tempo a qual ocorrem após a reexposição ao antígeno. En-
12 quanto a tipo IV, é classificada como tardia (24-48h),
13 uma vez que os linfócitos ativados demoram em média de 1
14 a 2 dias para chegar ao foco.

15 A Alergia, classificada como uma reação de hipersensibili-
16 dade tipo I, é um dos distúrbios imunológicos mais comuns em
17 todo o mundo. Segundo a Organização Mundial da Saúde, estima-
18 -se que em 2050, 50% da população desenvolverá algum tipo de
19 alergia. Este processo está relacionado ao aumento da urbaniza-
20 ção e industrialização, bem como o consumo de ultraprocessados

[Assinatura]
F. R. R.

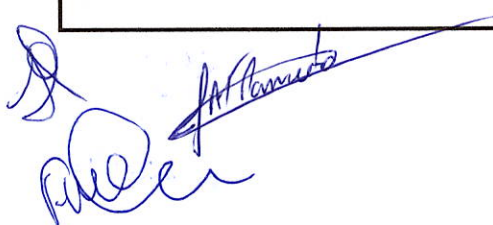
22 resultando em uma maior exposição a alérgenos.

23 A atopia, apesar de ser hereditária, muitas vezes, como
24 mínimo, depende de uma interação com fatores genéticos.
25 Neste contexto, a cascata de eventos da hipersensibilidade
26 tipo I, inicia-se quando antígenos alérgenos, entram em
27 contato com o organismo, desencadeando no epitélio a produ-
28 ção de quimiocinas (IL-25, IL-33, TSLP - fator alérgico ambiental
29 físico). Estes citocinas criam um microambiente favorável
30 à polarização Th2, uma vez que, ao reconhecer os antígenos,
31 ativam os PRRs. as células dendríticas, ~~fr~~ expressam
32 o x40L, direcionando para o perfil Th2.

33 Durante a apresentação de antígeno, as células dendríticas
34 e os linfócitos Tnaive CD4+, nos órgãos linfoides secundários,
35 trocam o primeiro sinal TCR (linf. T) e MHC II (CD); em re-
36 quência terá o segundo sinal CD28/B7, bem como a libe-
37 ração de citocinas, tais como IL-4, ocorrerá a polarização,
38 ativando o fator de transcrição GATA 3.

39 Uma vez polarizado, o eixo Th2 irá produzir IL-4, IL-13
40 e IL-5. A IL-4 e IL-13 estão associadas à produção de mu-
41 cos e aumento de permeabilidade, assim como associadas aos
42 sintomas associados ao aumento de permeabilidade vascular.
43 A IL-5 está associada ao recrutamento de eosinófilos, associa-
44 do o fase tardia da hipersensibilidade tipo I, bem como aos
45 sintomas inflamatórios tardios ocasionados pela alergia. Assim os
46 eosinófilos, uma vez ativados, liberam proteínas como (MBP,
47 EPO) que resultam em dano celular adjacente.

48 Durante a polarização dos linfócitos T, um microambiente,
49 formado por BAFF e APRIL, bem como IL-4, favorece a po-
50 larização de linfócitos T folliculares, que são importantes na
51 cooperação de T-B, nos folículos linfoides dos órgãos linfoides
52 secundários, para a transformação dos linfócitos B em
53 plasmócitos produtores de IgE, por meio do troca de clone



54 no cadeia pesado do receptor BCR, de C γ para C ϵ .

55 Este IgE produzido irá se ligar a receptores Fc ϵ R1 localiza-
56 dos em mastócitos e basófilos. Devido a baixa quantidade de
57 basófilos, eles são menos importantes na hipersensibilidade
58 tipo I.

59 ~~Ter~~ Após a ligação do IgE aos receptores em mastócitos,
60 localizados no tecido conectivo, sob o epitélio, próximo a
61 vasos sanguíneos, ocorre a sensibilização deste mastócito.
62 Rememore-se que na hipersensibilidade tipo I, ocorre uma hiper-
63 produção de IgE, saturando vários receptores do mesmo mastó-
64 cito. Enquanto em pacientes não alérgicos, observa-se
65 que estes receptores são ocupados por ~~ag~~ IgE distintas.

66 Na reexposição ao antígeno, os mastócitos sensibilizados
67 irão degranular, liberando o conteúdo conectivo, como histamina,
68 que se liga a receptores H $_1$, resultando em aumento de permea-
69 bilidade vascular, produção de muco. Além disso, ocorre a síntese
70 e liberação de derivados de ácido aracídico, como prostaglan-
71 dinas e leucotrienos. Estes mediadores inflamatórios em conjunto
72 com os interleucinas, resultam em sinais clínicos e biológicos da
73 alergia. Lembrando que, em casos mais graves, pode ocorrer
74 degranulação sistêmica dos mastócitos, que pode resultar em
75 reação anafilática grave, com hipotensão, hipóxia e falência
76 de órgãos, bem como degradação de matriz extracelular por protease.

77 Nos casos de alergia como dermatite atópica ocorre sinais eli-
78 nicos com placas hiperêmicas, descamação (alteração nas es-
79 queratinócitos) e prurido. Em alguns pacientes, a quebra do barrei-
80 ro epitelial por causa do processo inflamatório resulta em
81 infecções recorrentes por *Staphylococcus aureus*. Nas alergias
82 alimentares observam-se sinais clínicos como vômito e diarreia,
83 devido o aumento de peristaltismo e produção de muco. Nas aler-
84 gias do trato respiratório, como rinite e asma, os sinais
85 podem ser desencadeados, inclusive por antígenos virais, uma

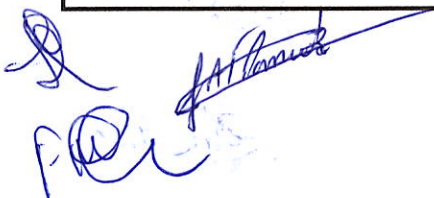
Handwritten signature: J. A. P. ...

86 vez que entre patógenos podem desencadear inflamação que resultam
87 na produção de hormônios.

88 Atualmente estuda-se mecanismos de reduzir os processos
89 dérgicos. Dentre os ferromentos utilizados, está a exposição
90 precoce, na infância, a dérgenos, como por exemplo: amendoim,
91 com base na teoria da higiene. Por ~~esse~~ esta exposição estimu-
92 lo o estabelecimento de um ambiente tolerogênico. Este ambie-
93 nte predispõe a formação de linfócitos T regulatórios indu-
94 zidos na periferia, que expressam CD25, que consome IL-2,
95 reduzindo a polarização Th2. Bem como expressam CTLA-4,
96 que compete pela ligação ao molécula B7. Além disso, produzem IL-10
97 e TGF- β , modulam o processo inflamatório para um perfil
98 reparador.

99 Dentre os mecanismos utilizados para o controle de alergia,
100 tem os anti-histamínicos (os de classe I obtêm o bloqueio
101 histamérgico com maior facilidade, resultando em maior
102 tolerância, uma vez que os receptores H₁ também são impor-
103 tantes para vigilância do contrário dos de segunda geração, que
104 são mais seletivos); os corticoides também são excelentes
105 ferromentos, através da inibição de fatores de transcrição
106 importantes na produção de citocinas; bem como, através
107 de terapia com anticorpos monoclonais e inibidores de cito-
108 cinas.

109 Na hipersensibilidade Tipo II, mediada prioritariamente
110 por IgG contra antígenos celulares e teciduais, ocorre dano
111 ao tecido, através de inflamação. A cascata inicia-se pela
112 produção de IgG através de plasmócitos. Esta imunoreg-
113 uladora se liga a fagócitos através de receptores Fc γ RI,
114 ativo entre células para que ocorra fagocitose dos antígenos ao
115 qual o IgG está ligado, devido o processo de opsonização.
116 Portanto, uma vez que o antígeno seja destruído, células te-
117 ciduais são desacionadas. Como exemplo, tem a anemia hemolítica



118 lítico autoimune, nos quais IgG ligam-se a antígenos nos
119 hemácias, resultando na destruição destas células por macrófagos,
120 principalmente os que estão localizados no baço. O mesmo
121 ocorre na trombocitopenia autoimune. Nestes pacientes,
122 apesar de contraindicar, a esplenectomia pode ser um pro-
123 cedimento adjuvante no tratamento.

124 Além da opsonização destes antígenos, ocorre nos fagócitos
125 após a ligação com Fc e RF, a potencialização dos fagolinos-
126 mos, resultando na produção de espécies reativas de oxigênio,
127 óxido nítrico (através de iNOS) e enzimas hidrolíticas. Estes estí-
128 mulos também podem ocorrer em outros fagócitos, como
129 neutrófilos, que, em muitas situações, agravam o dano tecidual
130 adjacente.

131 Em algumas doenças, os anticorpos podem atuar como receptores
132 como no caso da doença de Graves, cujos IgG impedem a
133 ligação ao receptor, a absorção de vitamina B12.

134 Além do que foi mencionado, os anticorpos podem atuar e
135 manter o complemento, por meio do via clássico, através da
136 ligação com C1q, resultando na produção de C3 convertase,
137 que culminará, através de uma sequência de hidrólises, a forma-
138 ção de opolisinas, como C3a e C5a (C5 convertase), que
139 potencializam o recrutamento de células ~~de~~ fagocíticas para
140 o foco. Consequentemente, ocorre a produção de outros opsoninas
141 como C3b, bem como pode ocorrer a formação do complexo de at-
142 que a membrana, resultando em lise celular.

143 A necrose destes eventos culmina em inflamação de célula
144 para uma determinada célula do tecido.

145 Na hipersensibilidade tipo III, mediada por imunocomplexos,
146 ocorre a formação de anticorpos, IgG (principalmente)
147 contra antígenos solúveis, resultando, muitas vezes, em reações
148 sistêmicas de vasculite, em casos mais graves.

149 Estes imunocomplexos (Ag-Ac) tendem a se acumular em

Assinatura
Fuê

150 locais. Com maior apreensão de filtração glomerular, como
151 rim e articular. Antígenos carregados positivamente tendem
152 a causar mais danos, pois não são afetados por moléculas negativas
153 nas membranas celulares, como heparan sulfato nos glomerulos.
154 Este tipo de hipersensibilidade pode culminar em glomerulonefrites
155 e artrites, podendo, em casos mais graves, causar insuficiência
156 renal. Os imunocomplexos irão se ligar aos receptores FcγRI
157 presentes em fagócitos, resultando em inflamação, causada
158 pelo fagocitose, como descrito anteriormente, assim como pelo
159 ação de Interferon-γ produzido por macrófagos.
160 Estes anticorpos também podem atuar o sistema complemen-
161 to através do via clássica, resultando conseqüentemente, na
162 formação de opsoninas e opsoninas, bem como o comple-
163 xs de atoque a membrana. Estes episódios resultam em
164 inflamação, que ocorrendo nos locais de lesão, tromboses e isquemia.
165 É importante ressaltar que alguns agentes infecciosos, tais como
166 *Leishmania sp.* podem predispor a formação de imunocomplexos,
167 principalmente quando o modula o perfil de resposta para Th2,
168 favorecendo a produção de anticorpos, por meio da criação
169 de um microambiente favorável para cooperação T-B e mudança
170 de clone de para IgG.
171 Retornando sobre a hipersensibilidade tipo II, no intuito de
172 exemplificar um outro mecanismo decorrente desta reação, é
173 o anemias hemolíticas induzidas por alguns patógenos. Por
174 exemplo, em infecções foríngicas por *Streptococcus*, este pató-
175 genes pode predispor a formação de IgG que atacam células cardí-
176 ocytes. Além disso, as células adjacentes, também resultam
177 na liberação de DAMPs pelas células, que serão reconhecidos por
178 PRRs e podem ocasionar o que é denominado de inflamação
179 de epitélio.
180 No hipersensibilidade de tipo II e III o tratamento pode
181 ser beneficiado, além do uso de corticoides, de anticorpos monoclo-

[Handwritten signature]

FOLHA DE RESPOSTAS - PROVA ESCRITA

Edital nº 124/2025 | Área: Imunologia

124R-PAT003

UNIVERSIDADE DO CANDIDATO

UNIVERSIDADE NÚMERO AQUI

TEMA SORTEADO:

Reação de hipersensibilidade e
Alergia

NOTA DA AVALIAÇÃO

RUBRICA DOS MEMBROS DA BANCA:

Membro 1

Membro 2

Membro 3

- 01 mais anti-CD20 e anti-CD5, por exemplo. Consequentemente, estudos
02 do estão sendo direcionados para ~~estudar~~ desenvolvimento de
03 tolerância, através de estimulação de T reguladores nos pacientes.
04 A hipersensibilidade tipo IV, mediada por linfócitos T, ocorre
05 pela produção de citocinas que modulam a produção e pro-
06 liferação dos linfócitos T, principalmente Th1, através de citocinas
07 como o Interferon- γ . Este tipo de hipersensibilidade é denominada
08 tardia e é utilizado em testes como para o diagnóstico da tuber-
09 culose, por meio da inoculação subcutânea de PPD de *Mycobacter-*
10 *ium bovis*, com intuito de observar a formação de reação cutânea
11 com edema e hiperemia.
12 Este tipo de hipersensibilidade está relacionada a diversas
13 doenças autoimunes como a Doença de Chron, cujo tratamento
14 atual utiliza a imunoterapia como ferramenta, através, por exem-
15 plo de inibidores de TNF. Estas estratégias são utilizadas visando a
16 redução da ativação deste tipo de reação. A reprogramação de linfó-
17 citos para o perfil Th1, favorecida por um microambiente
18 composto por IL-12 em conjunto com os sinais fornecidos
19 pelas células dendríticas (TCR / MHC II ; CD28 / B7, citocinas),
20 resulta na produção de Interferon- γ que potencializa a ativação
21 de macrófagos, que produzem TNF (fator de necrose tumoral) e

Handwritten signatures and initials.

22 outros mediadores inflamatórios, resultando em dano tecidual.
23 Neste tipo de reação, os linfócitos TCD8+ também podem ser
24 ativados, resultando em citotoxicidade e morte celular, através
25 de mecanismos como liberação de grânulos contendo peroxigênio
26 e granzimas, bem como através de moléculas como Fas / FasL.
27 Abaixo De forma ampla, as reações de hipersensibilidade despen-
28 tam grande interesse na medicina. Recentemente pesquisas
29 envolvendo proteínas e vesículas extracelulares de Helmintos estão
30 sendo desenvolvidas para o tratamento de dermatite atópica, hipersen-
31 sibilidade tipo I, uma vez que estas moléculas favorecem um ambi-
32 ente tolerogênico, cujos linfócitos T regulatórios produzem IL-10 e TGF- β ,
33 proporcionando um ambiente de equilíbrio.
34 Outra ferramenta utilizada no controle de reações de hipersens-
35 sibilidade (II e III) são anticorpos monoclonais para os recepto-
36 res Fc γ RIV, que protegem o IgG da degradação, por meio de
37 um mecanismo de proteção intracelular. Estes receptores também
38 são utilizados durante a gravidez para passagem de IgG da mãe
39 para o feto, conferindo proteção, em especial, por G α e mensur.
40 Considerando a importância destas reações, a dermatite de
41 contato (hipersensibilidade tipo IV) é causada pela exposição
42 a substâncias na pele, que são (haptens) que são transformados
43 em antígenos e apresentados por células de apresentação aos linfó-
44 citos T auxiliares, favorecendo, nos órgãos linfoides secundários, por meio
45 de citocinas como IL-12, IL-15, IL-18, o perfil Th1, cuja ativação
46 foi feita por complexo de histocompatibilidade II, resultando na
47 produção de IFN- γ , que potencializa a ação de fagócitos, como
48 macrófagos e produção de TNF e IFN- γ . É importante ressaltar que
49 na hipersensibilidade tipo IV, um microambiente composto por
50 IL-6 e IL-23 e TGF- β , pode favorecer o perfil Th17, resultan-
51 do em lesão decorrente do acúmulo de neutrófilos, que além de fago-
52 citos, podem realizar Netose (lítico - morte celular; necrótica),
53 resultando em dano celular pela liberação de conteúdo citotóxico



54 dos grânulos, em conjunto com o citotimo e o material genético.

55 No hipersensibilidade tipo IV, a quebra de tolerância pode ocorrer
56 por fatores genéticos que induzem a autoimunidade.

57 Sobre-se que em alguns pacientes as reações de hipersens-
58 sibilidade podem ocorrer em conjunto, dificultando o diagnós-
59 tico. Assim como, compreende-se a hipersensibilidade tipo I,
60 algumas pessoas desenvolvem o que é denominado tríade
61 de atópico, caracterizada por dermatite atópica, asma e alergia
62 alimentar. A asma é uma reação caracterizada por rubor da
63 respiração, tosse e dispnéia expiratória. Existem vários elínicos
64 não decorrentes da produção de muco e broncoconstricção,
65 devido a ação de citocinas pró-inflamatórias e interleucinas como IL-4 e
66 IL-13. No asma crônica, o tecido pode ficar hiper-reativo, devido a
67 intensos processos inflamatórios e repetidas consequências tor-
68 ções causadas por eosinófilos e neutrófilos. O tratamento pode
69 ser conduzido através de anti-histamínicos, corticoides, broncodila-
70 tores e imunoterapia. Dentre as técnicas utilizadas para o
71 controle deste tipo de hipersensibilidade, estão as vacinas,
72 conhecidas como "vacina para alergia", cujo princípio baseia-se
73 na exposição prolongada e em pequenas quantidades de alérgenos,
74 objetivando a formação de tolerância.

75 Como mencionado anteriormente alguns microrganismos
76 podem causar danos inflamatórios, que predispõem o tecido a
77 reações de hipersensibilidade, pelo contato constante. Nesta perspe-
78 ctiva, alguns fungos como *Dermatophyllum* spp. também re-
79 são importantes alérgenos em pacientes com predisposição ao
80 desenvolvimento desta hipersensibilidade. Portanto, os seres
81 intrínsecos e extrínsecos podem desencadear tais alterações.

82 Para o diagnóstico das hipersensibilidades, técnicas como
83 a detecção de ANA (anticorpo específico para DNA) podem
84 ser utilizadas, para o meio de diagnósticos cruciais e importantes no
85 diagnóstico do Lúpus Eritematoso Sistêmico. Assim como testes

Assinatura
FAC

86 autôneos para identificação de parasitas degen
87 Das duas reações de hipersensibilidades tipo II, algumas
88 helmintos tem grande importância, no caso da relação
89 entre processos infecciosos e hipersensibilidade, pois eles
90 podem produzir epítopos antígenicos que mimetizam moléculas
91 presente em células do organismo, que naturalmente não seriam
92 destruídas. A produção destas IgG ocorre nos folículos dos en-
93 gões linfóides secundários, através da cooperação T-B, priorita-
94 riamente, por vias T dependentes, cujo microambiente de in-
95 terleucinas determina a produção das imunoglobulinas forma-
96 das pelos plasmócitos. No caso da IgG ela é produzida ~~em~~ res-
97 postiva de IFN- γ , que ocorre a ligação entre linfócitos B
98 foliculares (B-2) e linfócitos T (CD40/CD40L), uma vez
99 que os linfócitos B apresentam o antígeno ao MHC II, ocorren-
100 do o troca de citocinas, pela ação da anergia AID, que fornece
101 a inserção de uracila no lugar de citosina, resultando no corte
102 do gene e alteração do código cu para c γ , fazendo com que ocor-
103 ra a produção de IgG, sem como regra necessariamente pelos plasmócitos,
104 isto ocorre sem perder a especificidade antígenoica. As reações
105 de hipersensibilidade, tipo II, prioritariamente, não são controla-
106 das de forma adequada, podem perpetuar-se por ação de plasmócitos
107 de vida longa no medula óssea.

108 Desta forma, apesar dos mecanismos imunológicos serem de grande
109 importância para defesa do organismo, a imunoregulação tumoral e
110 evitativa da autoimunidade, quando desregulada de forma exacerbada
111 por autoantígenos ou antígenos exógenos, podem ser deletérios
112 ao corpo. Logo, o reconhecimento precoce e o tratamento, assim
113 como a utilização de medicamentos que sejam adjuvantes na
114 prevenção, é de suma importância, principalmente por
115 que muitos fármacos, como corticóides ou imunoterapias,
116 por meio de anticorpos monoclonais, como anti-CD20,
117 apesar de fornecerem o controle dos tumores, podem predi-

118 por doenças infecciosas e quebra do imunorregulatório tumoral,
119 pode redução do reposto imune. Como exemplo, tem-se os inibi-
120 didores de TGF, utilizados no tratamento do câncer de pulmão,
121 que apesar de seréfico para a doença, inibe um
122 importante citocina, utilizado no controle de patógenos intracelulares
123 (ex.: Mycobacterium tuberculosis) e no crescimento de tumores,
124 também importantes no controle de disseminação de patógenos.
125 Portanto a imunologia possibilita a compreensão dos mecanismos
126 que mediam diversas reações no corpo, auxiliando na interven-
127 ção direta e indireta de mecanismos fisiológicos e patológicos, bem
128 como permite entender como o ambiente que estamos inseridos e
129 os hábitos de estilo de vida adotados, podem influenciar nos respostas
130 do organismo, de forma positiva ou deletéria. Assim como, o avanço
131 na medicina colabora para o desenvolvimento de terapias cada vez
132 mais específicas, como técnicas utilizadas na imunoterapia, uso massivo
133 de anticorpos monoclonal e terapia celular, que apesar de serem muito
134 utilizadas no tratamento do câncer, podem ser aplicadas
135 em determinados reações de hipersensibilidade.

[Handwritten signatures]