

FOLHA DE RESPOSTAS - PROVA ESCRITA

Edital nº 124/2025 | Área: Imunologia

ESPAÇO	124R-PAT012	CANDIDATO	TEMA SORTEADO: Reação de Hipersensibilidades e Alérgias.
		QUI	
NOTA DA AVALIAÇÃO		RUBRICA DOS MEMBROS DA BANCA:	
		Membro 1 Membro 2 Membro 3	

01 As reações de hipersensibilidades estão associadas ao desenvolvimento
02 de uma resposta imunológica exacerbada e desregulada. Nesse sen-
03 tido, durante essas reações os mecanismos efetores do sistema
04 imune são ativados e causam dano ~~em~~ celular e tecidual ao
05 próprio organismo, quando em estado de imunopatogênese.
06 ~~Esses~~ mecanismos ^{imunes} classicamente direcionados para eliminação
07 de um estímulo injurioso, por exemplo, tem a função fisiológica
08 de eliminar patógenos e restabelecer a homeostasia. No entanto,
09 quando se trata das reações de hipersensibilidades, ~~são~~ os
10 mecanismos efetores imunológicos correlacionam-se como os
11 sinais e sintomas das doenças. Uma característica importan-
12 te dessas reações está associada aos antígenos que iniciam
13 essas respostas, esses antígenos proteicos normalmente são
14 persistentes e difícil de eliminar quando em estado crôni-
15 co de ativação imunológica. Esses antígenos podem ser:
16 autoantígenos, antígenos de microrganismos e antígenos
17 ambientais.

18 As reações de hipersensibilidades são caracterizadas pelos
19 mecanismos efetores imunológicos ~~que~~ distintos que ~~são~~
20 direcionam o dano tecidual, bem como por suas caracterís-
21 ticas histopatológicas que abrangem distintos infiltrados celulares.

[Assinaturas manuscritas]

nesses contextos, as reações de hipersensibilidades foram classificadas inicialmente por Gell e Coombs em quatro formas distintas; sendo elas:

- ① Reação de hipersensibilidade tipo (I)
- ② Reação de hipersensibilidade tipo (II)
- ③ Reação de hipersensibilidade tipo (III)
- ④ Reação de hipersensibilidade tipo (IV)

Em relação a heterogeneidade ^{da resposta} dos componentes celulares da Reação de hipersensibilidade tipo (IV) que reflete a plasticidade celular dos linfócitos, principalmente os linfócitos T CD4⁺ auxiliares, Richlin et al, reclassificou essa reação na tentativa de melhor detalhar os mecanismos e células envolvidas nessa reação. Dessa forma, esse autor ^{classifica} a reação do tipo (IV) em:

- Reação de hipersensibilidade tipo IVa = caracterizada pela indução de linfócitos ~~com~~ TCD4⁺ do tipo Th1 (Th1⁺) e presença de macrófagos.
- Reação de hipersensibilidade tipo IVb = caracterizada pela indução de um fenotipo Th2, com presença de linfócitos TCD4 GATA3⁺ e eosinófilos.
- Reação de hipersensibilidade tipo IVc = caracterizada por linfócitos TCD8 citotóxicos.
- Reação de hipersensibilidade tipo IVd = caracterizada pela indução de linfócitos Th17 (RORγ⁺) e neutrófilos.

Diante dessa ampla classificação das reações de hipersensibilidades, fica claro a diversidade dos mecanismos imunes envolvidos bem como das tipos celulares ativados. A caracterização desses componentes e suas funções detalhadas permitiu o entendimento funcional de cada reação e propiciou o desenvolvimento de terapias direcionadas a cada uma.

 Alfonso

54 delas.

55 Nessa forma, destaca agora as principais características imunológicas associadas a cada reação de hipersensibilidade:

58 ① Reação de hipersensibilidade tipo I

59 É caracterizada como uma resposta imediata, uma resposta rápida que pode ocorrer minutos após o estímulo antígeno.

61 Essa reação engloba as alergias e atopias. É importante destacar nesse contexto a pre-disposição genética de indivíduos que apresentam esse tipo de reação. De forma geral, esses indivíduos apresentam uma predisposição ao desenvolvimento de uma resposta celular do tipo Th2, com alta produção de IgE. Essa pre-disposição tem base genética nos polimorfismos de genes associados principalmente com a codificação das citocinas IL4, IL5, IL13.

63 Além da característica genética os antígenos que ativam as respostas desse tipo de reação de hipersensibilidade são antígenos ~~proteicos~~ ambientais proteicos ou associados a proteínas (formando o conceito hapteno-carreador), e o que ocorre muitas vezes com reação a medicamentos como a penicilina. Além disso, esses antígenos tem características particulares como seu tamanho (são antígenos ~~pequenos~~ muito pequenos), muitos tem ação de proteínas que danificam o epitélio já ativando alarminas no início da exposição antígenoica. Entre os antígenos ambientais pode-se destacar o pólen, açúcares e até mesmo antígenos alimentares.

80 A reação de hipersensibilidade tipo I é caracterizada por 2 fases distintas; sendo elas: ① uma fase de sensibilização aos antígenos e ② uma fase de ativação dos mecanismos efetores.

84 A fase de sensibilização ocorre pela exposição ao antígeno e finaliza com a produção de IgE de alta afinidade de ligação

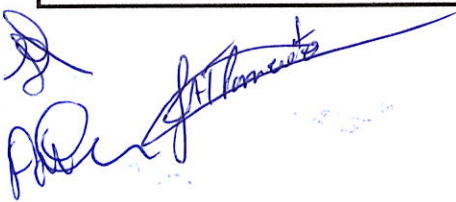
[Handwritten signatures]

ca a um antígeno. Detalhando essa fase, a exposição antígenoica
leva a liberação de alarminas (IL33, ~~IL13~~). Essas alarminas,
ativam células imunes inatas (ILC) do tipo 2 caracterizadas
pela expressão do ~~IL13~~ fator de transcrição $GATA3^+$ e produção
das citocinas IL4, IL5 e IL13, o que já favorece uma
polarização para o perfil Th2. Além disso, células apresen-
tadoras de antígeno - Aps, principalmente as células dendríticas,
capturam e processam o antígeno e apresentam no contexto
do MHC II aos linfócitos $CD4^+$ naive. Durante essa apresentação
ocorre a polarização de $CD4^+$ e fatores do tipo $Th2^+$ (processo
envolve sinal ① MHC II - TCR; sinal ② CD80/CD86) e sinal
③ citocinas como IL4). Essa polarização amplifica o fenótipo
Th2. No contexto geral, essa polarização para o fenótipo
Th2, está relacionada ~~ao~~ presença de citocinas (IL4, IL5 e IL13)
importantes para o desenvolvimento de uma resposta humoral
~~produzida~~ com linfócitos B produtores de IgE.

Isso ocorre porque durante a formação do centro germinativo,
na presença de células T foliulares ($BCL6^+ IL21^+$) essas citocinas
Th2 favorecem a troca de classe da cadeia pesada
da imunoglobulina para o isotipo E. Por fim, a apresentação
densa alérgeno, como antígeno, neste ambiente culmina com
a geração de IgE de alta afinidade (anticorpo para a
toca de classe, hipermutação somática e maturação de
afinidade no centro germinativo).

Essa IgE de alta afinidade circulante é responsável
por reconhecer mastócitos e basófilos através do receptor
de Fc para IgE ~~de~~ FcεR1. Essa ligação ocorre através da
cadeia B do receptor e finaliza o processo de sensibilização
com mastócitos e basófilos cobertos pelo anticorpo.

No segundo contato com antígeno entra a fase efetora
imediatamente da resposta; que caracteriza essa reação. O
antígeno (alérgeno) se liga a IgE presente nos mastócitos



118 e basófilos e gera a degranulação dessas células. Os mastócitos
119 principalmente, vão liberar seus grânulos pré-formados,
120 contendo histaminas e tripsinas. As histaminas, são aminas
121 vasoativas, com função de aumentar a permeabilidade
122 vascular, aumentar fluxo sanguíneo e contração da musculatura
123 lisa, iniciando os sintomas dessa reação. Além disso,
124 mastócitos e basófilos ativados vão iniciar a síntese de
125 mediadores lipídicos ~~como~~ (derivados do metabolismo do
126 ácido araquidônico) como prostaglandinas e leucotrienos,
127 esses mediadores vão potencializar os efeitos de vasodila-
128 tação, permeabilidade vascular e broncoconstrição, caracte-
129 rísticos da fase imediata dessa resposta. A reação
130 de hipersensibilidade tipo I, ainda apresenta uma fase
131 tardia, mediada principalmente pelas citocinas IL4, IL5 e
132 IL13. Destaco nessa fase o aumento da produção de muco,
133 direcionado pela IL13 e o recrutamento de eosinófilos,
134 direcionado pela IL5. A presença de eosinófilos está associ-
135 ada à liberação de proteína básica e catiônica que leva
136 a dano tecidual.

137 A apresentação clínica das reações de hipersensibilidade do
138 Tipo I e alérgicas depende da via de entrada do antígeno,
139 dessa forma a via respiratória leva a rinite, a via
140 gastrointestinal diarréia, ~~como~~ por exemplo. A via de
141 exposição dérmica pode levar a urticária e eczema. Nesta
142 essas reações, a reação de anafilaxia é a mais severa
143 e engloba hipotensão, edema e choque. Todo o desfecho,
144 é dependente dos mecanismos imunes previamente descritos.

145 ~~Neste~~ Neste contexto, o tratamento visa controlar esses
146 mecanismos patogênicos. Destaco o uso de ① anti-histaminas
147 que vão inibir a ação da histamina, ② Bloqueadores β_2 adrené-
148 rgicos reduzindo constrição da musculatura e ③ Corticoste-
149 roides que bloqueiam a transcrição de NF κ B reduzindo o

[Assinatura]
[Assinatura]

150 prouro inflamatório geral.

151

152 ② Reação de hipersensibilidade tipo II

153 Ocorre principalmente por anticorpos (autoanticorpos ou anticorpos
154 anti proteína M do miocárdio, gerado por mimetismo molecular
155 durante a infecção por *Streptococcus pyogenes*). Esses anticorpos
156 IgM e IgG são direcionados principalmente a antígenos expressos
157 em células e ou tecidos do corpo, quando assim doenças orgão-
158 específicas na maioria das vezes. A presença desses anticorpos
159 vão ativar os mecanismos imunológicos associados com o de-
160 senvolvimento das doenças. Destaco alguns mecanismos:

161 ① Opsonização e fagocitose → a presença de IgG e IgM anti-
162 antígenos celulares ou teciduais levam a opsonização e
163 reconhecimento via receptores Fc; além disso leva a ativação
164 da via clássica do complemento, uma cascata proteolítica
165 que culmina com a geração de proteínas plasmáticas com
166 diferentes funções como a formação do C3b. O C3b formado
167 opsoniza células e tecidos onde há a presença do antígeno, levando
168 a fagocitose via receptor CR1, presente nos fagócitos. Esse é o
169 mecanismo que ocorre na Anemia hemolítica autoimune,
170 onde a presença dos antígenos estão na superfície das hemácias e
171 na trombocitopenia autoimune (Ag nos plaquetas) o que
172 leva a um aumento de fagocitose de eritrócitos e plaquetas
173 respectivamente.

174 ② Inflamação ^{aguda} → O processo inflamatório decorre principalmente
175 da formação de C3a e C5a após ativação do complemento.
176 Esses componentes recrutam leucócitos para o sítio tecidual
177 quando indução de inflamação aguda. Além disso, a formação
178 do complexo de ataque à membrana (MAC) formado pelos
179 componentes C5bC6C7C8 e várias moléculas de C9, ativadas
180 após ativação do complemento que a formação de poros e
181 lise celular. Esses mecanismos de indução de inflamação

[Handwritten signatures and initials]

FOLHA DE RESPOSTAS - PROVA ESCRITA

Edital nº 124/2025 | Área: Imunologia

124R-PAT012

TA DO CANDIDATO

NÚMERO AQUI

TEMA SORTEADO:

NOTA DA AVALIAÇÃO

RUBRICA DOS MEMBROS DA BANCA:

Membro 1

Membro 2

Membro 3

são característicos da Febre reumática onde anticorpos quados por mimetismo celular são direcionados a proteína M do miocárdio ativam estes mecanismos inflamatórios e geram miocardite.

③ interação direta com receptor → Esses autoanticorpos que direcionam os mecanismos de hipersensibilidade Tipo II podem interagir diretamente com receptores celulares, alterando a função dos mesmos. Nesse sentido, destaca:

- Anticorpos anti TSH → que ativam a funcionalidade deste receptor e levam ao hipertireoidismo.

- Anticorpos anti-acetilcolina → que bloqueiam a função do receptor gerando fraqueza e paralisia muscular.

- Bloqueio do receptor da vitamina B12 gerando redução na captação da vitamina e anemia perniciosa.

Além desses mecanismos, a presença de IgG e IgM direcionadas aos antígenos celulares ou teciduais pode levar a citotoxicidade dependente de anticorpo ADCC, onde células que expressam receptores Fc são ativadas por esses anticorpos levando aos mecanismos imunopatogênicos. Isso ocorre em células NK (natural killer) que expressam o receptor CD16 (FcγR) e após ativação por anticorpos degranula seus grânulos citotóxicos.

[Handwritten signatures]

centento granzimas e perforinas levando a morte de células
alvos por apoptose. Macrófagos também expressam CD16
e podem mediar ADCC liberando mediadores inflamatórios.

③ Reação de Hipersensibilidade do tipo (III)

São mediadas principalmente pela formação de imunocomplexos formados por antígenos e anticorpos (IgM e IgG).
Esses imunocomplexos são fisiologicamente removidos do
corpo, mas, no contexto da doença, o processo de remoção
pode estar comprometido ou o excesso de antígeno leva
a formação de imunocomplexos em quantidades excedentes a
remoção. Esses complexos são preferencialmente depositados
em locais onde há bifurcações ~~vasos~~ de vasos (fúrculas
vasculares) e filtração como os glomérulos renais. No
geral, essa reação leva a doenças sistêmicas.

A deposição de imunocomplexos ativam a via clássica
da cascata do complemento gerando a ativação de mecanis-
mos de ~~opsonização e fagocitose~~ ~~citotoxicidade~~ ~~via C3b e receptor CR1~~; opsonização e fagocitose (via $C3b$ e receptor $CR1$); lise celular
pelo complexo de ataque a membrana (MAC) e inflama-
ção via $C3a$ e $C5a$. Aqui destaco que a presença de
 $C3a$ e $C5a$ leva a recrutamento de ~~para~~ leucócitos, prin-
cipalmente neutrófilos, essas células via receptores ~~em~~ tentam
fagocitar os imunocomplexos, liberam proteases e
espécies reativas de oxigênio no tecido ampliando a
inflamação. Uma importante característica da reação
de hipersensibilidade tipo III é a endotelite observada no
tecido.

Uma doença característica nesse contexto é o lúpus
eritematoso sistêmico (LES). Os indivíduos portadores dessa
doença, apresentam uma alteração nas moléculas $C1q$, $C2$ e
 $C4$ reduzindo a remoção de imunocomplexos, dessa forma

[Handwritten signature]
Folha 2

54 apresentam imunocomplexos formados contra antígenos como
55 o DNA de fita-dupla. Esses imunocomplexos se depositam
56 principalmente nos glomerulos causando glomerulonefrite,
57 nos vasos e ~~também nos~~ endotélio. Vasculite e reações
58 cutâneas também são observadas. Nesses pacientes é observado
59 uma intensa ativação da produção de IFN tipo I (IFN α).
60 As células dendríticas desses indivíduos capturam os auto-antígenos
61 são ativadas via TLR7 e 9 (endonucleotídeos), amplificam a ativação
62 dos ~~receptores~~ fatores de transcrição IRF3 e 7 e produzem
63 IFN α . A produção dessa citocina leva a ~~ativação~~ da
64 ativação das células B, maior produção de auto-anticorpos
65 ampliando os mecanismos causadores da doença.

66 - Hipersensibilidade tipo (IV)

67 ~~na hipersensibilidade tipo IV~~ Esse tipo de reação é caracterizada
68 por uma resposta tardia mediada principalmente por
69 linfócitos T, essa resposta ocorre de 24h a 72h após o
70 estímulo antígeno e está associada a indução de linfócitos
71 T efetores específicos ao antígeno.

72 Levando em consideração a reclassificação dessa
73 reação, na hipersensibilidade tipo IVa, os mecanismos efeto-
74 res associados são direcionados por linfócitos TCD4 do tipo
75 Th1 e ativação de macrófagos. Esses linfócitos Th1 (Thet⁺)
76 e produtores de IFN γ ativam macrófagos para o subtipo
77 M1, com aumento da atividade microbicida, produção
78 elevada de espécies reativas de oxigênio (ROS) e

79 Oxido nítrico. Essa resposta ocorre classicamente em
80 infecções por bactérias intracelulares persistentes como o
81 *Mycobacterium tuberculosis*. ~~no~~ Nesse contexto, a ativa-
82 ção ocorre através de mecanismos efetores sem sucesso na elimi-
83 nação da infecção.

[Handwritten signatures]

86 reação do antígeno, leva a ciclos repetidos de ativação e resolu-
87 ção da resposta, com produção de TGF β , atração de
88 fibroblastos, produção de colágeno e remodelamento tecidual
89 e fibrose. Muitas vezes levando a perda funcional do tecido/
90 órgão afetado.

91 A hipersensibilidade tipo IVb é direcionada por linfócitos
92 TCD4⁺ do tipo Th2 (GATA3⁺) produtores de IL4, IL5 e IL13.
93 Nessa reação o dano é gerado principalmente pela atração
94 de eosinófilos produtores de enzimas básicas e cármicas,
95 que levam dano tecidual. Essa característica é observa-
96 da em infecções helmínticas ~~crônicas~~.

97 A hipersensibilidade tipo IVc é caracterizada pela
98 presença de linfócitos TCD8⁺ citotóxicos. ~~Esses linfócitos são~~

99 Um exemplo de a ~~doença~~ diabetes tipo I.
100 Nessa doença, linfócitos TCD8⁺ específicos levam a lise de
101 células β da ilhotas pancreáticas através dos mecanismos
102 de apoptose induzido pela degranulação de grânulos cito-
103 tóxicos como granzima e perforina durante a aproxima-
104 ção citotóxica ou por mecanismos de apoptose induzido por
105 Fas/FasL.

106 A hipersensibilidade tipo IVd é caracterizada pela
107 presença de linfócitos TCD4 Th17⁺ (ROR γ t⁺) produtores de
108 IL17A e IL22. ~~Esses~~ nesse contexto ocorre o recrut-
109 mento de neutrófilos via IL17A, essas células causam
110 dano tecidual principalmente por produção e liberação
111 de proteases como a elastase, produção de ROS e
112 liberação de NETs (redes de cromatina descondensada associ-
113 ada a proteases e histonas) que gera inflamação tecidual.

114
115 No contexto geral as reações de hipersensibilidade
116 do tipo IV são exemplificadas pela reação de
117 hipersensibilidade tardia que ocorre durante o teste de

granulome.
fator

118 Tuberculina (PPD) realizado para identificar indivíduos previamente
119 expostos a micobactérias.

120 São exemplos também de reações de hipersensibilidade formadoras de
121 granuloma como atodo a infecção por *Mycobacterium tuberculosis*.

122 Diante do exposto, as reações de hipersensibilidade causam
123 diferentes danos teciduais que são gerados por mecanismos
124 efetores do sistema imunológico. A compreensão desses
125 mecanismos possibilitou a utilização de terapias
126 que possam modular o sistema imune, no sentido
127 de regular essas respostas. Nesse cenário, a imunoterapia
128 se destaca. Utilizar processos terapêuticos
129 que controlem esses mecanismos efetores pode reduzir
130 o dano causado pela resposta.

131 Destaco neste sentido formulações terapêuticas usadas
132 na imunoterapia como:

133 * Anticorpos monoclonais:

134 * anti-IL4 e anti-IgE → que vão bloquear as
135 funções dessa citocina e desse anticorpo nas reações alérgicas

136 • anti-TNF - importante na artrite reumatoide

137 • anti-CD20 - ~~que~~ leva a depleção de linfócitos B produtores
138 de auto-anticorpos via ADCC (lise de células B por células
139 NK) importante no tratamento do lúpus.

140 • Transplância adotiva de células T reguladoras →
141 aumentar o número dessas células pode levar a maior
142 regulação das funções efetoras prejudiciais dos linfócitos.

143 Além desses corticosteroides sistêmicos também podem
144 controlar os mecanismos patológicos, reduzindo a produção de citocinas
145 inflamatórias como IL6, TNF e IL5

Handwritten signatures and initials.

150 nos processos alérgicos, ^{o processo} ~~o processo~~ de dessensibilização
151 pode ajudar a reduzir os sintomas da doença. ~~Desse~~
152 Esse processo é realizado através da administração de
153 doses crescentes de antígenos por via ~~subcutânea~~ ^{intracutânea} ~~menor~~
154 imunogênicas como subcutânea, diminuindo a resposta
155 ao antígeno.

156 A hipótese da higiene também está associada ao desenvol-
157 vimento de reação de hipersensibilidade tipo I. Nesse cenário,
158 uma menor ~~exposição~~ ^{exposição} a microrganismos na infância,
159 reduz a polarização ao subtipo Th1, reduz a formação de
160 Tregs e ~~assim~~ ^{assim} favorece a polarização ao subtipo Th2.

161 * Essa característica é um exemplo comparativo entre
162 ambientes da zona rural e de cidades ~~urbanas~~ ^{urbanas}. Bem como,
163 também reflete a diferença de aumento de casos alérgicos
164 em países desenvolvidos (Opzeleli - Jumarim 2018)

166 A descrição das reações de hipersensibilidade descreve
167 a dicotomia das funções do sistema imunológico.
168 Nesse sentido, uma resposta eficaz e bem regulada
169 elimina o estímulo lesivo e leva a resolução e homeo-
170 stase. No entanto em casos onde essa resposta é
171 desregulada, ocorre dano causado pelo próprio
172 sistema. Descrever e identificar as células e os meca-
173 nismos responsáveis por esses danos possibilita
174 intervenções terapêuticas na busca de contornar esses
175 efeitos lesivos e reduzir os sinais e sintomas da
176 doença.

178
179 * Adjuvância tem como base as referências citadas e os livros
180 didáticos: Abbas, Kuby Immunology e Janeway

[Handwritten signature]