

FOLHA DE RESPOSTAS - PROVA ESCRITA

Edital nº 124/2025 | Área: Imunologia

124R-PAT019

FIQUETA DO CANDIDATO

SEU NÚMERO AQUI

TEMA SORTEADO: Reações de hipersensibilidades e alergias

NOTA DE AVALIAÇÃO

RUBRICA DOS MEMBROS DA BANCA:

Membro 1

Membro 2

Membro 3

Reações de hipersensibilidade e alergias

O sistema imune exerce papel essencial na defesa do organismo. Entretanto, já é bem estabelecido que reações imunes exacerbadas vão além de causar danos teciduais e doenças. Nesse sentido, as reações de hipersensibilidade correspondem a ~~reacções~~ situações patológicas decorrentes de respostas imunes exacerbadas frente a antígenos ambientais geralmente inócuos, antígenos próprios ou antígenos microbianos persistentes. Essas reações são classificadas em quatro tipos de acordo com o mecanismo imunopatológico envolvido no seu desenvolvimento e entender esses mecanismos é essencial para o desenvolvimento de terapias cada vez mais vacativas ~~for~~ direcionadas a doenças imunomediadas.

A hipersensibilidade do tipo I, também chamada de hipersensibilidade imediata, é responsável por promover as alergias mediadas por IgE. Esse tipo de hipersensibilidade se caracteriza por ser mediado por células Th₂, mastócitos e eosinófilos, majoritariamente.

Mecanicamente, a hipersensibilidade do tipo I pode ser dividida em dois ~~for~~ etapas: uma de sensibilização,

[Handwritten signatures]

e uma de ~~de~~ ativação. ~~A etapa~~ 1 sensibilização ocorre durante o ~~o~~ primeiro contato do indivíduo atópico com o antígeno (alérgeno). Esse contato induz a liberação de citocinas como TSLP, IL-33 e IL-25 por células epiteliais, e a ativação subsequente de células linfóides inatas do tipo II (IL2s) que ~~os~~ secretam citocinas como IL-4 e IL-13 tornando o microambiente favorável para a indução do perfil Th2. Uma vez induzido o ~~perfil~~ perfil Th2 e a diferenciação de células Th₂ (T auxiliares foliculares) produtores de IL-4 e IL-13, ocorre a ~~tudo~~ indução de produção de IgE alérgeno-específica que se liga a membrana de mastócitos por meio de receptores FcεR1, deixando a célula sensibilizada.

Durante uma reexposição ao alérgeno, a ligação cruzada ~~do~~ com a IgE associada a superfície dos mastócitos induz a ~~do~~ ativação e desgranulação dessa célula com consequente liberação dos seus mediadores incluindo aminas vasodiladoras como histamina, derivados do ácido araquidônico como prostaglandina e leucotrienos e citocinas como TNF e IL5. As aminas vasodiladoras e derivados do ácido araquidônico são responsáveis pelos efeitos imediatos observados nas reações alérgicas como o aumento da permeabilidade vascular, ~~vaso~~ formação de edema, prurido, contração da musculatura lisa e rubor, enquanto as citocinas promovem o recrutamento de leucócitos em especial de eosinófilos, que são ativados por IL5 e medeiam os efeitos de hipersensibilidade tardia.

Assim, ~~os mastócitos~~ a integração entre mastócitos, eosinófilos e células Th2 ~~coordenam~~ coordenam a

54
55 fisiopatologia das reações de hipersensibilidade do
56 tipo I, onde os mastócitos promovem a liberação de media-
57 dores responsáveis pelos sinais clínicos imediatos, os
58 eosinófilos participam de resposta tardia e estão relaciona-
59 dos a danos teciduais característicos de doenças enfuma-
60 tocas crônicas e os linfócitos T_H2 produzem os citocinas
61 que coordenam a resposta. ~~resposta sistêmica~~

62 As doenças alérgicas representam o distúrbio mais
63 comum do sistema imune e estão fortemente relaciona-
64 das ao componente genético. Polimorfismos de citocinas
65 como IL4, alterações em alelos do MHC assim como tendên-
66 cia a produção de quantidades aumentadas de IgE podem
67 estar envolvidas na predisposição. Além disso, fatores ambien-
68 tais como poluição e exposição a infecções virais também
69 estão relacionados ao aumento de susceptibilidade, possi-
70 velmente por comprometer a imunidade de barreira e per-
71 mitir a penetração e acesso de alérgenos em epitélios de
72 mucosa.

73 O tratamento para as reações de hipersensibilidade do
74 tipo I consiste no uso de corticosteróides, de medicamentos
75 que atuam inibindo a desgranulação dos mastócitos ou
76 bloqueando os efeitos dos seus mediadores como anti-
77 histamínicos, anti-leucotriênicos, agonistas β_2 -adrenérgicos e
78 em casos graves de anafilaxia sistêmica o uso de adrena-
79 lina.

80 A hipersensibilidade do tipo II, se caracteriza por
81 ser mediada por anticorpos, e de forma diferente da
82 hipersensibilidade do tipo I, que pode ser local ou sistêmica,
83 é restrita a tecidos. Na hipersensibilidade tipo II, o
84 mecanismo de lesão tecidual é causado por anticor-
85 pos IgM ou IgG que desencadeiam respostas efetoras

[Assinatura]
[Assinatura]

87 contra antígenos próprios, majoritariamente. Nessas vezes,
88 anticorpos podem promover lesão ao se ligar a antígenos
89 teciduais ou celulares e induzirem: inflamação por
90 meio da atração de fagócitos via receptor Fc; inflama-
91 ção por meio da ativação do sistema complemento; opsoni-
92 zação e fagocitose; e alterações funcionais sem lesão teci-
93 dual.

94 Exemplos clínicos clássicos ~~de~~ de doenças
95 que tem como mecanismo fisiopatológico central a reação
96 de hipersensibilidade do tipo II ~~é~~ a anemia hemolítica
97 autoimune e a púrpura trombocitopênica, onde lu-
98 mós e plaquetas, respectivamente, são eliminados
99 por fagócitos devido ao reconhecimento de antígenos
100 na sua superfície por autoanticorpos. A doença de Graves
101 e a miastenia gravis também são mediadas por hipersen-
102 sibilidade do tipo II, entretanto nessas duas enfermidades
103 não há lesão tecidual, ~~ao~~ ao invés disso, com
104 alterações funcionais decorrentes de ligação do anticorpo
105 ao receptor celulares. Na doença de Graves, a liga-
106 ção do anticorpo ao receptor do TSH induz a um
107 quadro clínico de hipertireoidismo, enquanto na
108 miastenia gravis a ligação do anticorpo ao recep-
109 tor nicotínico da acetilcolina na placa neuromuscu-
110 lar impede que a acetilcolina se ligue causando
111 fraqueza muscular generalizada.

112 De forma mais rara, a hipersensibilidade do
113 tipo II pode ocorrer com anticorpos direcionados
114 a antígenos microbianos por um mecanismo de
115 imunidade molecular, evidenciado na febre reumática
116 onde anticorpos produzidos contra o *S. pyogenes* fazem
117 ligação cruzada com proteínas do miocárdio causan-

[Handwritten signatures and initials]

118 do miocárdio.

119 O tratamento para as reações de hipersensibilidade do
120 tipo II consiste em redução da inflamação com o uso
121 de terapia anti-inflamatória e uso de terapia que
122 bloqueie ou reduza o efeito ou produção de autoanti-
123 corpos incluindo: o uso de imunoglobulina intrave-
124 nosa, estratégias que visam promover alteração da via
125 de feedback negativo e diminuir a ativação de células
126 B e produção de autoanticorpos; uso de hormônios Fz terapêuti-
127 cos como estratégias para competir com o receptor FzR e
128 diminuir a meia-vida dos autoanticorpos; uso de
129 anti-CD20; e no caso de trombocitopenia e anemia
130 hemolítica a remoção do baço pode ser útil para di-
131 minuir a população de células vacuolares.

132 A hipersensibilidade do tipo III é mediada por
133 imunocomplexos. Nessas reações, anticorpos IgG formam
134 imunocomplexos com antígenos circulantes. Esses imunocomplexos
135 se depositam na parede dos vasos sanguíneos e
136 promovem reação inflamatória por meio de hormônios Fz
137 que interage com neutrófilos, ativando-os e causando
138 com o sistema complemento ativando esse sistema e
139 promovendo vasculite podendo ocasionar trombos e
140 isquemia no tecido.

141 Os imunocomplexos de menor tamanho geralmente
142 são mais patogênicos porque não são facilmente
143 eliminados por fagócitos, assim como os imunocom-
144 plexos maiores também tendem a ser mais danosos
145 porque se ligam com maior afinidade à membrana
146 dos vasos. Esses complexos ~~se~~ se depositam prefe-
147 rencialmente em locais de alto fluxo sanguíneo en-
148 tre o ~~o~~ glomérulo renal, sinóvia articular e vasos
149 os locais de maior depósito.

[Assinatura]

150

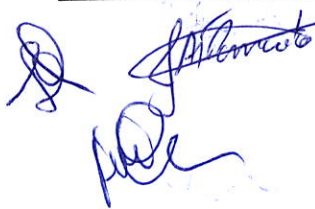
151 As doenças causadas por imunocomplexos tendem a
152 ser sistêmicas e cursam igualmente com vasculite,
153 nefrite e artrite sendo o Lúpus eritematoso sistêmico
154 um exemplo clínico clássico de doença mediada
155 por imunocomplexos, embora outras numerosas doenças
156 patológicas também possam estar envolvidas numa
157 enfermidade.

158 No Lúpus anticorpos anti-DNA formam complexos
159 com antígenos do DNA humano e se depositam em
160 diversos tecidos. Experimentalmente, a reação de hipersen-
161 sibilidade do tipo III foi evidenciada por meio da conde-
162 cida "doença do soro" na qual se verificou que
163 pacientes que eram imunizados com soro achados
164 de corais desenvolviam sintomas como dor articular,
165 febre e dor renal o que posteriormente foi atribuído
166 à deposição de imunocomplexos, um fenômeno imunológico
167 ~~que~~ considerado relevante em terapias com soro heterólogo
168 ou anticorpos quimeras.

169 O tratamento para as doenças relacionadas à hipersen-
170 sibilidade do tipo III consiste em terapia imunossupressora e anti-
171 inflamatória, geralmente baseada no uso de corticosteroi-
172 des.

173 Por fim, a hipersensibilidade do tipo IV é mediada
174 por células T. O mecanismo fisiopatológico dessas reações
175 consiste na inflamação ~~na~~ coordenada pelas células
176 $TCR\gamma^+$ ou pelo killing mediado por células $TCR\delta^+$.

177 As reações de hipersensibilidade mediada pelas celu-
178 las T representam um dos principais desafios da imuno-
179 logia na atualidade, tendo em vista que essas células,
180 em especial as células $TCR\gamma^+$ tem papel de destaque na
181 coordenação dos respostas imunes.



FOLHA DE RESPOSTAS - PROVA ESCRITA

Edital nº 124/2025 | Área: Imunologia

124R-PAT019

QUETA DO CANDIDATO

SEU NÚMERO AQUI

TEMA SORTEADO:

NOTA DA AVALIAÇÃO

RUBRICA DOS MEMBROS DA BANCA:

Membro 1

Membro 2

Membro 3

01

02

03

04

05

06

07

08

09

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

As células $TC\delta^+$ podem mediar reações de hipersensibilidade por meio da secreção de citocinas indutoras de respostas inflamatórias. Nesse contexto, as células TH_1 e TH_17 contribuem para essas reações por meio da secreção de $INF-\gamma$ e ativação de macrófagos e secreção de $IL-17$ e $IL-22$ e atração de neutrófilos, respectivamente.

Essas respostas são dirigidas majoritariamente contra antígenos próprios, sendo as reações de hipersensibilidade do tipo IV mediadas por $TC\delta^+$ com componente significativo de doenças autoimunes incluindo esclerose múltipla, espondilite axial, osteoartrite, doença de Crohn e osteíte porostática. Entretanto, esse tipo de reação também pode ocorrer em resposta a antígenos ambientais como a hera venenosa que causa a dermatite de contato, e a antígenos microbianos persistentes como bactérias do gênero *Klebsiella*.

As reações de hipersensibilidade do tipo IV tendem a ser locais, restringindo-se à localização do antígeno. De uma forma geral, ~~a reação~~ esse

[Handwritten signatures and marks]

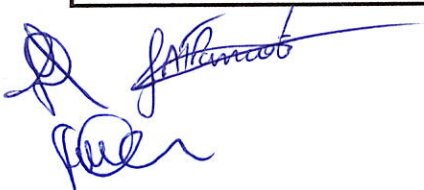
22

23 tipo de hipersensibilidade leva a formação de
24 uma resposta conhecida como DTH que pode ser experi-
25 mentalmente induzida.

26 A indução experimental da DTH (hipersensibilidade
27 do tipo ~~torção~~) consiste na administração na subcutâ-
28 nea de um antígeno em um indivíduo previamente
29 imunizado. Em um período de 24-48h após a adminis-
30 tração pode-se observar a formação de uma pápula
31 na região de inoculação. Análises histológicas do
32 local mostram ~~uma~~ infiltrado de células T e macró-
33 fagos. Dependendo do contexto imunológico além de
34 células Th1 também podem ser encontrados células
35 Th17 nesse tipo de reação, assim como células Th2 em
36 reações DTH induzidas por ovos de helmintos como de *Tric*.

37 Fisiologicamente, reações DTH ocorrem em resposta a
38 microrganismos persistentes que não são eliminados pelos
39 macrófagos como o *Mycobacterium tuberculosis*. No indivíduo
40 por esse microrganismo há o desenvolvimento de uma
41 hipersensibilidade do tipo IV com formação de granulo-
42 mas na tentativa de eliminar a bactéria.

43 Como a maioria dos ~~de~~ reações de hipersensi-
44 bilidade do tipo ~~IV~~ IV estão relacionadas a autoimuni-
45 dade as estratégias terapêuticas consistem em além
46 de reduzir a inflamação controlar a atividade de
47 linfócitos T autoreativos. Diversas estratégias tem sido
48 utilizadas como o uso de terapias anti-citocinas
49 que bloqueiam diretamente a ação de citocinas inflama-
50 tórias como IL-17 e TNF α entre em doenças como artrite
51 reumatoide e espondiloartrite, moduladores de receptores
52 inibitórios como análogos de CTLA-4 usados na esclerose
53 múltipla e inibidores de TAP usados de uma forma geral.


Puer

54 em contextos de autoimunidade. Além disso, estratégias
55 voltadas à indução de tolerância a determinados
56 antígenos próprios têm sido desenvolvidas e são
57 particularmente promissoras especialmente para doenças
58 como diabetes tipo I onde linfócitos TCD8⁺ promovem
59 destruição de células β pancreáticas.

60 Assim, pode-se dizer que para além de sua
61 função de defesa, o sistema imune, quando desregulado,
62 ou quando exposto a patógenos persistentes, está relacionado
63 a diversos distúrbios de grande relevância clínica
64 muitos dos quais representam grandes desafios para
65 a imunologia moderna.

[Handwritten signature]