

# FOLHA DE RESPOSTAS - PROVA ESCRITA

Edital nº 124/2025 | Área: Imunologia

|                   |                    |                                      |                                                  |
|-------------------|--------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------|
| ESPAÇO I          | <b>124R-PAT026</b> | INDIDATO                             | TEMA SORTEADO: 8                                 |
|                   |                    | UI                                   | <i>Reações de hipersensibilidades e alergias</i> |
| NOTA DA AVALIAÇÃO |                    | RUBRICA DOS MEMBROS DA BANCA:        |                                                  |
| <div></div>       |                    | Membro 1      Membro 2      Membro 3 |                                                  |

- 01 O sistema imunológico evoluiu para que nos ajude a estabelecer a homeosta  
02 se após um processo inflamatório. Contudo, existem casos onde o sistema imunológico  
03 responde de uma forma exacerbada, levando a danos teciduais, sistêmicos e ou-  
04 tros problemas funcionais (sem danos teciduais) que caracterizam doenças media-  
05 das pelas chamadas reações de hipersensibilidade ou alergias.
- 06 Essas reações podem ser desencadeadas, de forma geral, por três motivos:
- 07 (1) presença de autoanticorpos, no caso de doenças autoimunes, (2) antígenos am-  
08 bientais, ~~e em resp~~ (3) em resposta a patógenos. No caso das doenças autoimunes,  
09 a presença de autoanticorpos pode causar danos teciduais, devido a um comprometimen-  
10 to do mecanismo de tolerância imunológica, seja ele central ou periférico, ou gerar dis-  
11 túbios fisiológicos que não necessariamente levam a danos teciduais. No caso de antíge-  
12 nos ambientais ou patógenos, a presença desses imunógenos estimulam respostas infla-  
13 matórias que podem levar a danos locais e até sistêmicos.
- 14 As hipersensibilidades podem ser agrupadas em quatro tipos diferentes, baseadas  
15 nos mecanismos imunológicos que irão iniciar a resposta: as hipersensibilidades do  
16 Tipo I, II e III são mediadas por anticorpos, que estimulam diversos componentes  
17 da imunidade inata, enquanto a imunidade do tipo IV é mediada por respostas  
18 de linfócitos T CD4<sup>+</sup> e T CD8<sup>+</sup>. Esses linfócitos causarão danos teciduais seja por uma  
19 atividade citotóxica ou através de estímulos inflamatórios que irão atrair células  
20 inatas, como neutrófilos, ~~que~~ e ativá-las, iniciando, assim, o processo inflamatório  
21

*[Handwritten signatures]*



22 (A) Hipersensibilidade do tipo I (também chamada de atopia, alergia ou rea-  
23 ção de hipersensibilidade imediata.

24  
25 Estamos em contato direto com diversos antígenos ambientais e, em um contexto de  
26 homeostasia, o nosso corpo tolera esses antígenos e não desencadeia uma resposta in-  
27 flamatória. Contudo, indivíduos que apresentam quadros alérgicos produzem uma  
28 resposta exacerbada ao alérgeno que leva a danos teciduais e, se não controlado,  
29 a reações fortes que podem deixar o indivíduo incapacitado. Dentre as substâncias que  
30 podem desencadear esse quadro, destacam-se: ~~em~~ certos tipos de alimentos, como  
31 o amendoim, proteínas do pólen e medicamentos (ex: penicilina - ~~um~~ hapteno  
32 que atua como um hapteno, por se associar a proteínas no corpo e iniciar respostas  
33 ~~inf~~ alérgicas.

### 34 35 • Mecanismo imunológico da hipersensibilidade do tipo I

36  
37 A resposta de hipersensibilidade do tipo I pode ser iniciada quando, por exemplo,  
38 um indivíduo atópico inala um antígeno inócuo, como um pólen. Quando o pólen  
39 consegue ~~passar~~ ultrapassar a barreira epitelial do trato respiratório, ele vai ser iden-  
40 tificado por células apresentadoras de antígeno (APC), como macrófagos, que vão  
41 reconhecer através de receptores de superfície celular, como os receptores de reconheci-  
42 mento de padrão (PRR)

43 Uma vez reconhecido, o macrófago irá fagocitar a ~~partícula~~ partícula e processar pa-  
44 ra apresentar a linfócito. Por se tratar de um antígeno de origem exógena/extracelu-  
45 lar, o antígeno fagocitado será processado dentro de vesículas (fagolisossomo) no  
46 interior do macrófago. Nesse processo, após a ação de enzimas e do pH baixo presente  
47 no fagolisossomo, a vesícula contendo o antígeno processado irá se fundir com vesí-  
48 culas contendo o complexo principal de histocompatibilidade do tipo II (MHC-II).  
49 ~~depois~~ O baixo pH do fagolisossomo irá degradar a proteína que protege a zenda  
50 de ligação de peptídeos do MHC-II, permitindo que o peptídeo derivado do pólen se  
51 ligue a, após isso, o complexo peptídeo-MHC-II será transportado para a membrana,  
52 onde esse complexo irá interagir com receptores de célula T (TCR) de linfócito  
53  $CD4^+$ , mediando a sua ativação.





54 Para ativar um linfócito, em especial, um linfócito indigerenciado (naive), são  
55 necessários três sinais de ativação: (1) apresentação antigênica (interação MHC-  
56 TR), (2) sinais costimulatórios (~~como~~ ex: B7-CD28) e (3) citocinas. Essas citoci-  
57 nas ajudam os linfócitos T  $CD4^+$  a se diferenciarem em diferentes perfis, como  
58 Th1 (na presença de IFN- $\gamma$  + IL-12), Th2 (na presença de IL-4) e Th17 (dentre outros perfis).  
59 no cenário de uma resposta alérgica, APCs produzem IL-4, que diferenciaria  
60 o linfócito para o perfil Th2. Uma vez diferenciado, a célula T  $CD4^+$  Th2 irá intera-  
61 gir com células B para diferenciá-las em plasmócitos produtores de imunoglob-  
62 bulinas (Ig; também chamados de anticorpos) específicas.

63 Células B podem apresentar uma resposta T-independente, onde produzem  
64 no IgM na forma secretada, e uma resposta T-dependente, onde a interação  
65 com células T  $CD4^+$  promove, através do estímulo de citocinas, a mudança de  
66 classe do anticorpo e maturação de afinidade.

67 No caso da alergia, linfócitos T  $CD4^+$  Th2 produzem IL-4 que não promove  
68 a mudança de classe para IgE. Uma vez produzida, a IgE se liga a mastó-  
69 cito presentes no tecido, por meio da interação com receptores do tipo Fc (Fc $\epsilon$ RI).  
70 Esse processo é chamado de sensibilização e deixará o mastócito pronto para ser  
71 ativado no momento com o antígeno. Quando o mastócito encontra o antígeno  
72 novamente, o antígeno se liga a múltiplas IgE ancoradas na superfície do mastó-  
73 cito, com isso, a célula será ativada e dará início a resposta imediata, que  
74 é caracterizada por alterações vasculares. O mastócito apresenta grânulos pré-forma-  
75 dos e secreta substâncias ao se ativar. Dentre as moléculas produzidas / presentes no  
76 grânulos destacam-se a histamina, prostaglandinas e outros mediadores inflamatórios  
77 lipídicos, como os leucotrienos. Essas moléculas, em conjunto, produzem efeitos como  
78 a vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e broncoconstrição, efeitos  
79 que duram cerca de 1h, ponto onde se inicia a fase tardia. Nessa segunda fase  
80 se incluem como IL-5 e fatores quimiotáticos de eosinófilos (produzidos por mas-  
81 tócito ativado) promoverão a atração e ativação de eosinófilos, promovendo  
82 inflamação, que define a fase tardia. Os eosinófilos produzem grânulos contendo  
83 enzimas com hidrolase e proteases que causam danos no tecido, em especial às  
84 células epiteliais do trato respiratório. Além disso, células T  $CD4^+$  Th2 produzem  
85 IL-13, que estimulam as células epiteliais a produzirem mais muco, como

*[Assinatura]*  
*[Assinatura]*



86 um mecanismo inato de defesa do corpo. Com o tempo, e na ausência do estímulo (alérgico), a resposta tende a se resolver para que se restabeleça a homeostase.

89 O tratamento para doenças alérgicas, como a rinite alérgica, requer não ~~hipersensibilidade do~~ no medicamento capaz de resolver os sintomas respiratórios (promovendo bronco-~~constrição~~ dilatação para facilitar a respiração), também se faz necessário o uso de anti-inflamatórios, com corticoides, para atuar na causa dos sintomas, que são os processos inflamatórios.

## 95 ⑥ Hipersensibilidade do tipo II

97 A hipersensibilidade do tipo II é composta, em muitos casos, por doenças que tem como alvo ~~estudo~~ antígenos expostos na superfície das células ou antígenos extracelulares do tecido. Nessa forma, temos as doenças órgão-específicas que, no geral, são desencadeadas por autoanticorpos.

101 A produção de autoanticorpos caracteriza um falha no mecanismo de tolerância imunológica. Na tolerância central, os ~~citótoxicos~~ linfócitos não apertam-se aos antígenos próprios e, quando interagem fortemente ou não interagem com o antígeno próprio, passam pela seleção negativa (apoptose), mas, quando interagem fracamente com o antígeno próprio, passam pela seleção positiva, tornando-se linfócitos maduros que vão para a circulação periférica.

107 Isso cria uma falha na tolerância central, a tolerância periférica já atua a fim de evitar respostas autoimunes, por processos de indução de anergia, supressão e, no caso das células B, também por redução do receptor de células B (BCR), processo chamado de mutação somática.

111 Ainda assim, linfócitos autorreativos (quados através da associação de fatores genéticos, falhas na tolerância, e ambientais) circulam pelo nosso corpo e causam doenças autoimunes que se enquadram dentro do grupo de hipersensibilidades do tipo II, como a miastenia gravis, a Doença de Graves, e a deficiência de B12.

*[Assinatura]*  
A. Paranhos



## 118 • Mecanismo da hipersensibilidade do tipo II

119

120 A hipersensibilidade do tipo II pode ser mediada por três fatores quais: (1)  
121 ativação do complemento, (2) fagocitose mediada por receptores FC e (3)  
122 processos fisiológicos sem dano tecidual.

123

### 124 (1) Ativação do complemento

125 - A presença de autoanticorpos do tipo IgM ou IgG pode se associar a  
126 estruturas/antígenos celulares membranares, como os presentes no endotélio, e  
127 a fígado, promovendo a ativação da via clássica do complemento. Uma  
128 vez ativada, essa via produzirá a C3 convertase (C4b2a) que produzirá ana-  
129 filatoxinas (como C3a) e opsoninas (C3b), que promoverão inflamação e a  
130 opsonização, respectivamente, dessas células, levando-o à lise ~~ou dano~~.  
131 Um exemplo de doença que pode ser gerada por esse mecanismo são as vasculites.

### 132 (2) Fagocitose mediada por receptores do tipo FC

133 - Os autoanticorpos também podem ativar fagócitos, como neutrófilos e ma-  
134 crofagos, <sup>(e células NK)</sup> promovendo a degranulação ~~dessa~~ dos neutrófilos (quando dano  
135 tecidual por enzimas com elastase) e fagocitose por macrófagos, levando a  
136 destruição das células. Um exemplo de doença que pode ser gerada por esse  
137 mecanismo, é a anemia hemolítica por rad alguns casos de anemia, em  
138 que hemácias opsonizadas por autoanticorpos são fagocitadas por macrófagos.

139

### 140 (3) Distúrbios fisiológicos sem dano tecidual

141 Algumas doenças autoimunes são causadas por autoanticorpos que se li-  
142 gam a receptores de superfície que atrapalham a fisiologia da célula  
143 sem causar dano tecidual.

144 - Hiperfuncionismo (efeito autoimune): autoanticorpos se ligam a receptores  
145 de superfície de células epiteliais da tireoide e estimulam a produção desen-  
146 trolada de hormônios de tireoide, levando a sintomas como bócio.

147 - Myasthenia gravis: autoanticorpos se ligam a receptores de acetilcolina nos  
148 músculos, não permitindo que a acetilcolina produza de pilos neurônios se  
149 ligarem a seus receptores ~~no~~ no músculo, comprometendo assim a

*forassato*  
*Paulo*



150 contração / tremoramento muscular, levando a sintomas como fraqueza.  
151 - Deficiência na absorção de B12: alguns autoanticorpos se ligam ao fator  
152 intrínseco, molécula ~~necessária~~ para que se associe à B12 e permite sua  
153 absorção pelo epitélio intestinal. Como a disponibilidade de B12 está compro-  
154 metida, há deficiência dessa vitamina.

155

### 156 © Hipersensibilidade do tipo III

157

158 A hipersensibilidade do tipo III é mediada por imunocomplexos que se acu-  
159 mulam pelo corpo, levando à geração de doenças sistêmicas. Imunocompl-  
160 exos são partículas ~~pe~~ complexos gerados pela interação antígeno-anticorpo que,  
161 embora sejam produzidos naturalmente, causam problemas se não eliminados  
162 prontamente. Ele por si só, imunocomplexos grandes tendem a ser mais  
163 facilmente reconhecidos por macrófagos e são depurados / removidos da circula-  
164 ção, enquanto imunocomplexos menores não são menos reconhecidos e conseguem  
165 permanecer, sendo eliminados.

166 A falta na sua eliminação promove o acúmulo sistêmico de imuno-com-  
167 plexos pelo corpo, o que irá promover a ativação do sistema complemento (via clás-  
168 sica) e de neutrófilos, que irão promover danos teciduais. Quando ocorre nos  
169 vasos, tem-se vasculite, ~~ou mais~~ mas pode afetar o rim, ~~prov~~ levando a glomerulonefrites.

170

### 172 © Hipersensibilidade do tipo IV

173

174 A hipersensibilidade do tipo IV é mediada por processos inflamatórios pro-  
175 movidos pela ação de células  $TCO4^+$  e  $TCO8^+$ , levando a quadros de  
176 doenças crônicas.

177

#### 178 • Papel de linfócitos $T\ CO4^+$

179 - Linfócitos auxiliares podem mediar inflamação ao se diferenciarem  
180 em perfis  $Th1$  e  $Th17$ . No caso do perfil  $Th1$ , resposta importante para eliminar  
181 patógenos intracelulares, citocinas inflamatórias, com IFN $\gamma$ , são produzidas e



## FOLHA DE RESPOSTAS - PROVA ESCRITA

Edital nº 124/2025 | Área: Imunologia

124R-PAT026

JETA DO CANDIDATO

J NÚMERO AQUI

TEMA SORTEADO:

NOTA DA AVALIAÇÃO

RUBRICA DOS MEMBROS DA BANCA:

Membro 1

Membro 2

Membro 3

01 *ativam macrófagos, por exemplo, a produzir moléculas microbidas, como*  
02 *espécies reativas de oxigênio (ROS), para eliminar o patógeno. Contudo, muitos*  
03 *patógenos conseguem resistir a essa resposta, o que leva ao acúmulo de células*  
04 *e inflamações, como IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  (produzidas pelo macrófago), no tecido,*  
05 *levando à inflamação tecidual.*

06 *Outra citocina produzida produzida por células TCD4<sup>+</sup> é a IL-17, caracteri-*  
07 *zando o perfil Th17. Esse perfil ~~se~~ promove o recrutamento e ativação de*  
08 *neutrófilos para o sítio de infecção, que irão promover dano tecidual por li-*  
09 *beração de grânulos contendo enzimas, como elastase, e armadilhas extra-*  
10 *celulares de Neutrófilos (NETs).*

11  
12 *• Papel de linfócitos TCD8<sup>+</sup>*

13  
14 *linfócitos citotóxicos irão promover dano tecidual através de duas principais*  
15 *principais: peroxina e granzima. Uma vez recrutados, essas proteínas são*  
16 *endocitadas pelas células alvo (ex: células infectadas por vírus), a peroxina*  
17 *irão gerar perox na vesícula formada pela endocitose e a granzima irá para*  
18 *o citoplasma, promovendo a ativação da cascata de apoptose que levará*  
19 *a célula à morte. Vírus (citopáticos/citolíticos ou não) podem, através de mecani-*  
20 *smo de evasão, podem promover esse ~~processo~~ <sup>dano</sup>, pois células TCD8<sup>+</sup> não*  
21 *distinguem vírus citolíticos de não citolíticos.*

*Handwritten signature and initials.*



22 A hipersensibilidade do tipo IV pode ser subdividida em três tipos: (1)  
23 instantâneo, (2) tuberculínica e (3) granulomatosa, que, em conjunto,  
24 forma o conceito de hipersensibilidade tardia. (DTT)

25 (2) tuberculínica - exemplo: exame PPD

26 Umex II

28 (1) instantâneo

29 - Na reação tardia por contato, uma substância, como tinta de henna, é  
30 aplicada sobre a pele e há um processo inflamatório que leva a um inchaço  
31 local. Outro exemplo é a reação por contato ~~de que~~ promovida por metais  
32 presentes em bijuterias.

34 (2) tuberculínica

35 - Nesse caso, tem-se um exemplo clássico que são testes cutâneos conhecidos  
36 como PPD ou, dependendo do patógeno, conhecidos como teste de Montenegro.

37 No PPD, antígenos purificados de *Mycobacterium tuberculosis* são adminis-  
38 trados em indivíduos sensibilizados por via natural (infecção) ou por vacinas  
39 (neste caso, ~~vacinação~~ tempo de vacinação inferior a 2 anos), por via subcutâ-  
40 nea, e devido a uma resposta promovida por células T de memória, ocorre a  
41 formação de um processo inflamatório local. Nessa resposta, há a forma-  
42 ção de um edema local e uma área eritematosa. No exame PPD, que é lido  
43 ~~entre 48h~~ cerca de 24 a 48h após a administração aplicação subcutânea,  
44 o comprimento da induração (edema) determinará se a pessoa está posi-  
45 tiva para o teste (ou seja, sensibilizada) ou não. É uma forma geral, são  
46 positivos: pacientes que convivem com HIV/AIDS que apresentam edema  $\geq 5$  mm,  
47 pessoas que vivem em regiões endêmicas que apresentam edema  $\geq 10$  mm  
48 e população geral que vive em regiões não endêmicas que apresentam  
49 edema  $\geq 15$  mm.

51 (3) granulomatosa

52 - Nesse caso, a presença crônica do patógeno (ex: *Mycobacterium tuberculosis*  
53 e *Paracoccidies* sp), devido a mecanismos de evasão imune, promove a formação de

*[Assinatura]*  
fulde



54 granulomas nos tecidos.

55 Tomando a tuberculose como exemplo, o bacilo da tuberculose é capaz  
56 de induzir a ação microbicida de macrófagos, por, por exemplo, atrapalhar  
57 a formação do fagolisossomo, o que faz com que ele alemo o interior da  
58 célula e viva lá. Quando há a ativação de células  $TC4^{+}Th1$ , há produ-  
59 ção de IFN $\gamma$  (interferon  $\gamma$ ) que promove a ativação dos macrófagos  
60 para a via clássica, (M1), o que aumenta a capacidade microbicida dessas  
61 células. Ainda, uma estimulação por citocinas também é capaz de fazer os  
62 macrófagos se diferenciarem e células epiteliais, que irão, através de  
63 quimiotaxia, atrair linfócitos ativados e fibroblastos ativados, formando assim  
64 o granuloma, que atua de forma a evitar que o patógeno saia daque-  
65 le sítio infeccioso, uma vez que ele não foi eliminado devido aos mecanismos  
66 de defesa.

67 Outro

68 Outras doenças conhecidas por serem mediadas por reações de hipersen-  
69 sibilidade do tipo IV são:

70 - Psoríase: não se sabe ainda qual ou quais se está deprimido ainda,  
71 qual ou quais antígenos promovem a ativação das lesões psoriáticas. Contudo,  
72 moléculas como defensinas tem sido associadas à ativação do processo inflamató-  
73 rio, que é caracterizado principalmente por um perfil  $Th17$ .

74 - Vitiligo: no vitiligo, caso uma pessoa venha a sofrer dano tecidual,  
75 como, por exemplo, para a realização de uma biópsia, o processo inflama-  
76 tório que sua pele pode ativar células T antígenos e autoantígenos  
77 e promover a destruição de melanócitos.

78 ~~Linfomatoses cutâneas: o processo crônico da linfomatoses pode se caracteri-  
79 zado por uma inflamação localizada e intensa atividade citotóxica.~~

81 • Tratamentos para conter reações de hipersensibilidade

83 - Uso de corticoides: corticoides vão na captação de regular a resposta inflamató-  
84 ria, evitando a destruição tecidual.

85 - antagonista de IL2: a citocina IL2 é uma citocina importante para a

*Almeida*  
*Falser*



86 ativação e sobrevivência de linfócitos T. A utilização de anticorpos que  
87 se ligam a IL2 ou ao seu Receptor vão promover uma menor ativação dessas  
88 células, limitando, assim, a inflamação mediada por essas células.

89 - Antagonista de IL-17: anticorpos anti-IL-17 também são uma terapia interes-  
90 sante para o tratamento de hiper-sensibilidades mediadas pelo perfil Th17, pois  
91 irá diminuir o recrutamento e ativação de neutrófilo, diminuindo o dano  
92 tecidual.

93 - Endonucleases para IL-4, IL-13: no contexto de alergia, o uso dessas imuno-  
94 biológicas pode limitar o estabelecimento da resposta Th2, prevenindo para o  
95 desenvolvimento dos processos alérgicos. Isso levará a menor produção de  
96  $Th2^+$  Th2, menor produção de IgE e menor atração e ativação de eosinófilos.

98 No contexto das alergias, é importante ressaltar o conceito clínico da  
99 marcha atópica. Esse processo está associado, de forma geral, à evolução  
100 de processos alérgicos desde a infância à vida adulta, se iniciando pela  
101 dermatite atópica (infância) e evoluindo para rinite alérgica e, depois, pa-  
102 ra o quadro de asma. Essa evolução ~~de~~ de processo alérgico está associada  
103 a dois processos: (1) todas ~~esses~~ ~~em~~ tem em comum ocorrerem em banéis  
104 nos epitélios, seja a pele ou epitélio do trato respiratório; (2) todas são  
105 mediadas por respostas inflamatórias de mesmo perfil, que é a res-  
106 posta Th2. Sendo assim, há a presença de mastócitos ativado promovendo  
107 vasodilatação, aumento de permeabilidade vascular, coceira, vermelhidão e, no  
108 caso da ~~asma~~, broncoconstrição. Dessa forma, no caso da marcha atópi-  
109 ca, é importante acompanhar evoluções de perto quando a esse quadro, a fim  
110 de realizar tratamentos para conter a evolução desses processos inflamató-  
111 rios.

  
Filer