

FOLHA DE RESPOSTAS - PROVA ESCRITA

Edital nº 124/2025 | Área: Imunologia

124R-PAT050

TIQUETA DO CANDIDATO

SEU NÚMERO AQUI

TEMA SORTEADO: 8

Reações de hipersensibilização e alergias

NOTA DA AVALIAÇÃO

RUBRICA DOS MEMBROS DA BANCA:

Membro 1

Membro 2

Membro 3

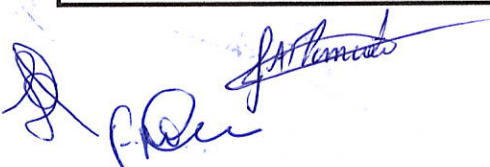
01 As reações de hipersensibilidade são caracterizadas por respostas
02 imunes exacerbadas diante de um antígeno próprio, ambiental (pólen,
03 proteínas de alimentos) ou derivado de um agente químico (como fármacos). De
04 modo geral, são reações difíceis de serem controladas devido a inúmeras
05 ações de retroalimentação e amplificação constante das respostas. Por esse
06 motivo tendem a ser crônicas. Tais reações podem variar muito quanto
07 aos sinais e sintomas, podendo ser observado desde reações mais brandas
08 com manifestações cutâneas ~~alérgicas~~ alérgicas (papula, edema) até o
09 comprometimento de órgãos vitais e morte, em casos de anafilaxia. Por
10 isso motivo as reações de hipersensibilidade constituem um problema de
11 saúde pública, com perda significativo da qualidade de vida nos afetados,
12 sendo uma área constante de pesquisa de terapias alternativas.

13 De forma didática e considerando os diferentes mecanismos dessas reações,
14 elas podem ser classificadas em quatro tipos: (I) Reações de hipersensibili-
15 dade do tipo I - alergias; Reação de hipersensibilidade do tipo (II) - mediada
16 por anticorpos; Reação de hipersensibilidade do tipo (III) - mediada por
17 imunocomplexos e reação de hipersensibilidade do tipo (IV) - mediada
18 por células. Essas reações envolvem tanto a imunidade inata como
19 a adquirida e seus diversos componentes. E, apesar de serem bem delimi-
20 tadas a princípio, em algumas situações os mecanismos podem se so-
21 brepor.

[Assinaturas manuscritas]

22 As reações de hipersensibilidade do tipo I são denominadas alergias. ~~At~~
23 De modo geral, as alergias são consideradas distúrbios comuns, sobre
24 tudo em países mais desenvolvidos. Alguns estudos têm apontado uma re-
25 ção entre higiene excessiva e menor exposição a antígenos ambientais, aer-
26 vados, inclusive de bactérias, com maiores taxas de alergias. Possivelmente
27 uma "não-exposição" prejudica o desenvolvimento de células T reguladoras,
28 envolvidas no processo de tolerância a antígenos que, normalmente, não
29 causam reações exacerbadas na maioria dos indivíduos. Além desse
30 fator ambiental, os fatores genéticos também são relevantes nesse contexto,
31 considerando que pais com este distúrbio têm chance mais elevada
32 de terem filhos que apresentem este tipo de reação alérgica.

33 O processo alérgico tem início com a exposição do indivíduo a um an-
34 tígeno específico, que nesse contexto pode ser denominado alérgeno, que pode
35 entrar no corpo do hospedeiro por diversas vias. A inspiração de pólen, por
36 exemplo, em indivíduos ~~alérgicos~~ ~~pode dar início~~ ~~iniciais~~ pode dar
37 início ao processo alérgico. Células dendríticas presentes próximas às físcas
38 da mucosa podem capturar e processar o antígeno em questão. Após isto ocorre
39 a migração dessas células para o linfonodo, neste órgão empode periferico a
40 célula dendrítica pode apresentar, via MHC de classe II o peptídeo que foi pro-
41 cessado a um linfócito T (CD4⁺) virgem cujo TCR identifica de forma
42 muito específica o antígeno apresentado e é ativado após co-estimulação
43 via B7-CD28 e citocinas que polarizam a resposta do linfócito Th (T
44 helper) CD4⁺ para o perfil Th2, mediado pelos fatores de transcrição STAT6
45 e GATA3. Com este perfil de resposta ocorre a liberação de citocinas como
46 IL4, IL5 e IL13, envolvidas na resposta alérgica. Nos folículos linfoides,
47 as células B também podem ser ativadas ~~por~~ ~~devido~~ e transformadas
48 em plasmócitos para produção de anticorpos específicos. A presença de
49 IL4 estimula a troca de isotipo para formação de IgE (Imunoglobuli-
50 na E). Células como os mastócitos e basófilos apresentam o receptor,
51 FcεRI que possui alta afinidade por esse imunoglobulina. Num
52 primeiro momento os mastócitos não são sensibilizados. Diante de uma
53 segunda exposição ao mesmo antígeno uma resposta mais rápida



54 não desflagrada com altos níveis de IgE. A ligação cruzada de vários
55 IgE's com os receptores FcεRI estimula uma cascata de sinalização
56 que permite a desgranulação maciça de grânulos pre-formados de
57 histamina e outros mediadores inflamatórios via ativação do citoesqueleto
58 e fusão de membrana pelas SNARE. ~~Essa~~ ^{Além disso, a} ~~pequena~~ ~~receptores~~ ~~pele~~ ~~perfecção~~
59 de ITAMS (motivos de ativação de tirosina do imunoreceptor) por quinases
60 como LYN e FYN. Este processo recruta proteínas adaptadoras que estimulam
61 a formação de complexos próximos que são capazes de estimular a produ-
62 ção de segundos mensageiros (IP₃ e DAG) que modulam posteriormente
63 a translocação de NFAT e NFκB envolvidos diretamente no estímulo
64 a transcrição de genes relacionados a produção de citocinas como
65 TNFα, que estimulam a inflamação. Somando este ~~em~~ ^{evento} eventos
66 descritos, incluindo o papel das citocinas ^{de perfil} Th2, como vasodilatação,
67 aumento da permeabilidade vascular com extravasamento de plasma para
68 os tecidos quando os sinais de rubor e edema. Posteriormente os mediadores
69 inflamatórios (histamina, prostaglandinas) somado a atividade citotóxica,
70 estimulam a expressão de selectinas, ICAM-1 e VCAM-1 que promovem
71 o recrutamento de eosinófilos, basófilos e neutrófilos, amplificando a
72 resposta inflamatória. Os neutrófilos podem liberar espécies reativas de
73 oxigênio (ERO) e ácido nítrico que contribuem para o surgimento de lesões.
74 As interleucinas IL4 e IL13 podem estimular o epitélio, por meio de células
75 coliciformes, a alta liberação de muco, que dificulta a respiração, devido
76 a hiperconstrição também resultante pelo perfil de citocinas Th2. Pessoas
77 com asma pode ter piora significativa devido reações alérgicas frequentes. Este
78 processo pode gerar lesões que alteram a anatomia normal das vias aéreas
79 com comprometimento de função.

80 Vale salientar que o sistema complemento também pode ser ativado
81 pelo via clássica e que produtos de clivagem do complemento como
82 C3a e C5a podem potencializar ainda mais essa resposta agindo
83 como anafilatoxinas, estimulando inclusive a migração de mais células
84 para o tecido afetado.

85 Em algumas situações essa reação do Tipo I pode ser mais agressiva.

[Assinaturas manuscritas]

86 ou com que pode ser acompanhada de hipotensão que afeta o funciona-
87 mento dos órgãos. Este evento associado ao edema, broncoconstrição
88 e alta liberação de muco pode comprometer as vias aéreas, com choque
89 anafilático. Iniciado esse sinais e sintomas deve ser empregado terapia com
90 adrenalina.

De modo geral, o tratamento emprega o uso de anti-histamínicos
91 anti-inflamatórios (como corticosteróides) para melhora dos sintomas e
92 não-exposição, quando possível, ao ~~antígeno~~ antígeno/alérgeno.

93 ~~De maneira distinta de que foi~~ Outro tipo de reação de hipersensibilidade
94 de importante é a reação do tipo II. Isto pode ser iniciada por interação
95 direta de autoanticorpos, dirigidos a autoantígenos. Cuida-se de haver um
96 rígido controle de produção de ~~os~~ anticorpos pelos linfócitos B, visando
97 a seleção daqueles que não são reativos ao próprio, alguns autoanticorpos
98 podem ser liberados escapando dos mecanismos de Tolerância periférica
99 e central. A ligação desses anticorpos em antígenos teciduais ou em estrutu-
100 ras celulares compromete funções de tecidos e geralmente, ~~devido a~~ ~~devido a~~
101 ~~podem~~ podem ter alterações órgão-específicas. A miastenia gravis é
102 uma condição na qual anticorpos podem ter afinidade pelo receptor
103 de acetilcolina de função neuromuscular. Dessa forma o receptor
104 fica bloqueado contribuindo para não transmissão do impulso nervoso,
105 quando fraqueza muscular e paralisia. Por outro lado a ligação de an-
106 ticorpos no receptor TSH gera ativação do mesmo, resultando em hipertireoi-
107 dismo, na Doença de Graves. A ligação de anticorpos em antígeno próprio
108 na bainha de mielina está associado a esclerose múltipla. A ligação
109 desses autoanticorpos com seus antígenos podem estimular o sistema com-
110 plemente e reações de enzimas e mediadores inflamatórios, por estímulo
111 celular inato. Sobre o complemento, a C3b, pode agir como importante
112 opsonina. A ~~opsonização~~ opsonização estimula e aumenta a ~~capa~~ capacidade
113 de fagocitose gerando lesão e dano tecidual. O dano se estende quando
114 ~~as reações do tipo~~ as reações do tipo finais do sistema complemento são ativadas
115 culminando com a formação do complexo de ataque à membrana (MAC)
116 formado por C6bC7,8,9 (polimerizado). O MAC forma poros nas células ge-
117 rando um ambiente de instabilidade com extravasamento celular, per-


F. Almeida
F. R.

118 do íon e proteínas vitais. Dessa forma, a hipersensibilidade do Tipo
119 II que danos ao indivíduo por alteração das funções normais por
120 estímulo a danos nos tecidos.

121 A hipersensibilidade do Tipo 3 Também pode ser iniciada via
122 mediada por anticorpos, no entanto, organizada na forma de um
123 complexo. Da mesma forma que foi apresentado anteriormente,
124 o corpo pode formar anticorpos direcionados a antígenos próprios. No
125 caso do Lúpus Eritematoso sistêmico, autoanticorpos ~~podem se ligar~~
126 antinucleares podem se ligar ao DNA interferindo direto nas suas
127 funções, mas estimulando a formação de um complexo de anticorpos
128 e antígenos. Estes imunocomplexos podem se depositar nos vasos sanguíneos
129 e desencadear processos inflamatórios, como disposto anteriormente.
130 Como os complexos são grandes, ~~para~~ a eliminação dos mesmos pode ser
131 difícil. Nesse caso, tem-se estimulado a ~~geração~~ atividade do
132 sistema complemento, mas sem sucesso, dando características do
133 mesmo complexo. Os produtos liberados pelo quebra excessiva das
134 proteínas do complemento como C3a e C5a, que como anafatoxinas
135 estimulam a migração de leucócitos, que por sua vez liberam citocinas
136 e atraem mais células e liberam produtos que geram danos vasculares,
137 contribuindo para vasculite. O uso de anti-inflamatórios é considerado para
138 minimizar os ~~danos~~ danos. Como estratégias mais recentes de tratamento para as hipersen-
139 sibilidades II e III, que envolvem anticorpos, são consideradas o uso
140 de Rituximabe (~~para~~ visando a depleção de células B, que se diferenciam
141 em plasmócitos e produzem o anticorpo) e também inibidores
142 de BTK (B-lymphocyte Kinase), quinase essencial para ~~o~~
143 o ontogênio de células B. No entanto mais pesquisas são necessárias
144 para que seja possível tratar esses distúrbios com menos efeitos adve-
145 sos.

146 Por fim, o último tipo de reação de hipersensibilidade é aquela
147 mediada por células T, sobretudo TH (Tauxiliadoras) CD4+. Este tipo de
148 resposta pode ser estimulada diante de casos de infecção por micorga-
149 nismos intracelulares, como o Mycobacterium tuberculosis, o agente

Handwritten signature and initials.

150 causador da tuberculose. Eles podem ser fagocitados por ~~macró~~ macró-
151 fago após reconhecimento mediado por TLR (Toll like receptors) e
152 padrão molecular associado ao patógeno (PAMP). Ocorre então um cascade
153 de sinalização para promover a emissão de pseudópodos e posterior
154 formação do fagossomo. Para destruição do M. tuberculosis é necessário
155 ocorrer a fusão do fagossomo com o lisossomo para destruição. Um dos
156 mecanismos de patogênese inclui ~~a~~ não fusão para formação
157 do fagolisossomo. Dessa forma o agente micobactiano não é destruído
158 e se adapta ~~controlando~~ controlando a acidez do meio.

159 Os linfócitos T CD4+ ~~estão~~ podem ser requeridos para estimular respostas
160 mais potentes. Após apresentação de antígenos, via MHC 2, por APC, mais
161 co-estímulo (B7-CD28) e citocina IL-12, ocorre a polarização da resposta
162 para Th1. Este perfil apresenta com citocinas de assinatura o IFN-
163 interferon ~~gamma~~ que estimula e potencializa a ação dos macró-
164 fagos - promovendo a ativação clássica, formando macrófagos
165 altamente microbicidas. Se houver então a capacidade de eliminação
166 pelo alto produção de ERIS, NO e enzimas proteolíticas. Entretanto
167 este agente pode resistir e modular as respostas ~~gerando~~ gerando inflamações.
168 A migração ^{alérgica} ~~é~~ estimulada por este reflexo e ocorre um estímulo para
169 formação de granuloma. Os macrófagos e células ao redor mudam
170 sua morfologia a fim de conter o foco infeccioso não eliminado.
171 TGFβ e IL10 pode estimular a formação dos granulomas. ~~Os~~ Eles podem
172 ficar latentes e serem reativados diante de fatores de risco como imunossu-
173 preensão, desnutrição e hábitos de vida como ~~tabagismo~~ ^{tabagismo} e etilismo.

174 Conclui-se que as reações de hipersensibilidade apresentam
175 diversos mecanismos de ação e podem ser iniciadas por diversos estímulos.
176 As respostas ouvidas são complexas e ~~geram~~ envolvem diversos tipos de
177 respostas imunes e geram danos ao hospedeiro. Envolvem tanto respostas
178 ~~de~~ a autoantígenos, quanto ambientais, incluindo patógenos. ~~que~~
179 Muitas vezes envolvem um tratamento crônico e geram efeitos adversos.
180 Novas pesquisas envolvendo inteligência artificial e Machine Learning
181 podem ser úteis para ~~o~~ o desenvolvimento de terapias mais efetivas.

Referências

Fonte: Imunologia celular e Molecular (Atlas) digital 124/2025 - Imunologia | Folha de Continuação | Página 6 de 6
Imunobiologia de Janeway - Murphy.
Estudos de caso de Imunologia - Gêza

[Handwritten signature]