

FOLHA DE RESPOSTAS - PROVA ESCRITA

Edital nº 124/2025 | Área: Imunologia

124R-PAT061

ETA DO CANDIDATO

NÚMERO AQUI

TEMA SORTEADO: 8. Reações de hipersensibilidades e alergias

NOTA DA AVALIAÇÃO

RUBRICA DOS MEMBROS DA BANCA:

Membro 1

Membro 2

Membro 3

Sumário teórico da explanação:

1) Introdução às hipersensibilidades e alergias

2) Classificação de hipersensibilidades (Gell e Coombs, 1963)

2.1) Hipersensibilidade imediata (tipo I)

2.2) Hipersensibilidade mediada por anticorpos (tipo II)

2.3) Hipersensibilidade mediada por complexos imunes (tipo III)

2.4) Hipersensibilidade tardia (tipo IV)

3) Influência genética e ambiental

4) Diagnóstico e tratamento

5) Considerações finais

1) Introdução à hipersensibilidades e alergias

As hipersensibilidades são reações patológicas desproporcionais a antígenos que geralmente são inócuos ou persistentes. É uma resposta exagerada e amplificada contra antígenos "comuns".

Apesar de comumente confundidas com alergias, o termo hipersensibilidade se refere ao grupo de alterações, enquanto as alergias, por si, são de fato um grupo específico de reações imediatas, denominadas de hipersensibilidade tipo I, que serão expostas em maiores detalhes a seguir.

Para que as reações de hipersensibilidade ^{se desenvolvam} ocorram, é necessário um contato prévio ao seu desencadeador ("sensibilizante").

[Handwritten signatures]

22 Para facilitar a comunicação médica, o entendimento e agrupamento
23 de condições semelhantes, as hipersensibilidades foram classificadas em
24 4 tipos por Gell e Coombs em 1963, em seu livro texto. Tal subdivisão
25 teórica passa a ser então amplamente utilizada nas referências imunológi-
26 cas clássicas, como os livros dos professores Abbas e Murphy.

27 Vale ressaltar que uma distinção das reações de hipersensibilidade
28 em categorias, baseia-se grandemente nas respostas imunopatológicas presen-
29 tes e nos mecanismos de dano observados. Contudo, não existe uma sepa-
30 ração definitiva e irrefutável desses processos, pois muitos deles podem
31 ocorrer com certa sobreposição em doenças complexas.

32 Tais condições de hipersensibilidade, importantemente, também
33 possuem como mecanismo de base, uma quebra da autotolerância, que
34 vai se perfazer relevante principalmente naquelas doenças de amplo autoimuni-
35 tário.

36 2) Classificação das reações de hipersensibilidade

37 2.1) Hipersensibilidade tipo I - imediata (mediada por IgE)

38 As reações de hipersensibilidade tipo I, as também chamadas de reações ime-
39 diatas, são assim denominadas devido ao seu rápido (imediato) padrão de
40 resposta, podendo ocorrer de ~~minutos a horas~~ segundos a minutos após o
41 contato com o antígeno desencadeante. Nesta situação, o antígeno em questão
42 passa a receber o nome de alérgeno.

43 Essas reações necessitam etapa prévia de sensibilização para ocorrerem
44 e manifestam-se clinicamente como: rinite alérgica, anafilaxias, reação
45 alérgica alimentares, asma brônquica alérgica, dentre outros.

46 A primeira fase desta resposta envolve a sensibilização. Ao contato inicial
47 com potenciais alérgenos (pólen, venenos de insetos, alimentos, ~~peles de animais~~, ácaros, etc.)
48 células dendríticas (DCs) presentes na região de penetração alérgica (mucosa
49 respiratória, intestinal, etc.) captura esses alérgenos ~~indigêneos~~, processa-os
50 e os direciona até os órgãos linfoides secundários. Nos linfonodos, por exem-
51 plo, as DCs apresentam os antígenos alérgicos via MHC de classe II as células
52 T auxiliares CD4+.



Essas células T_H1+ recebem, adicionalmente, sinal citocínico como IL-4, para polarizarem para um perfil efetor Th2. Essa IL-4 pode ~~adorn~~ advir, por exemplo, a partir da sinalização por meio das células linfóides inatas do tipo 2 (ILC2). As células Th2 polarizadas induzem sinalização que promove a troca de classe das células B, para células B capazes de produzirem IgE. Este IgE possuirá a mesma afinidade alérgeno-específica.

Uma vez formadas, as IgE ~~que~~ circulam e passam a ocupar sítios, mais precisamente receptores FcεR, na superfície de mastócitos e basófilos. As regiões Fc das imunoglobulinas se ancoram neste receptor FcεR. Os mastócitos localizam-se preferencialmente na proximidade de vasos sanguíneos e nervos, enquanto os basófilos patrulham o sangue.

Em um reencontro (reexposição) ao mesmo antígeno que previamente gerou a sensibilização, dá-se a resposta efetora. Nota-se que clinicamente, a fase de sensibilização não possui manifestação. Ela tem como atuação principal "armar" mastócitos e basófilos com IgE alérgeno-específica.

Nesta segunda momento da reexposição, a resposta imediata se segue. Na presença específica do alérgeno, há o entrecruzamento (crosslinking) das IgE, o que provoca ativação de cascatas intracelulares, que culminam na exocitose dos grânulos de mastócitos e basófilos. Inicialmente, de maneira rápida, os grânulos já pré-formados são liberados. O mediador clássico a estar presente nesta fase é a histamina. Nessa fase, temos recrutamento e participação dos eosinófilos.

A liberação de histamina provoca vasodilatação vascular e musculares lisas. As reações vasculares incluem aumento da permeabilidade vascular, especialmente em vênulas pós-capilares, e vasodilatação. Nos músculos lisos, principalmente nos brônquios, a histamina provoca broncoconstrição. Mais tardiamente, com ativação da enzima fosfolipase A₂, mediadores lipídicos como os leucotrienos e as prostaglandinas vão sendo liberados, e sustentam por mais tempo os efeitos vasodilatadores e de aumento de permeabilidade. A liberação de IL-5 é um ~~importante~~ sinal fundamental para recrutamento e ativação eosinofílica.

Os efeitos provocados pela liberação desses mediadores se traduzem nas manifestações alérgicas iniciais clássicas, como edema, pelo aumento da permeabilidade, vermelhidão/horor, pela vasodilatação, calor, também pela

Handwritten signature and initials in blue ink.

86 Vasodilatação, e por vezes prurido.

87 A seguir, ocorre a síntese de novo de mediadores químicos, como citocinas
88 e quimiocinas, à exemplo de IL-1, IL-6, TNF- α , que promovem com o
89 recrutamento celular e dão origem a fase tardia da hipersensibilidade
90 tipo I.

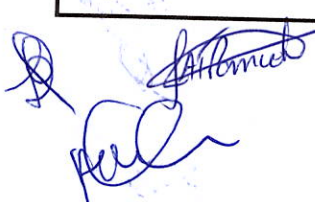
91 Essa fase em geral, se dá entre 24h a 72h após a reexposição ao
92 antígeno alérgico. Ela é caracterizada por uma expressiva
93 resposta inflamatória e recrutamento celular. Dada sua temporei-
94 dade, ocorre a possibilidade de ativação e recrutamento de
95 monócitos M1 e células T polarizadas Th1 ou Th17.

96 Adicionalmente, é válido mencionar que uma parcela dos indivi-
97 ~~duos~~ duos que apresentam as reações de hipersensibilidade em questão,
98 possuem uma condição chamada atopia. Os indivíduos atópicos
99 apresentam uma predisposição poligênica para produzirem mais IgE
100 a antígenos inócuos. Não se trata simplesmente de uma "alergia" comum,
101 mas de uma resposta múltipla e ~~complexa~~ complexa.

102 Os indivíduos atópicos podem desenvolver desde a infância, processos
103 alérgicos, dado seu componente genético hereditário, aliado a aspectos am-
104 bientais (gatilhos para ativação da condição). Muitos desses, possuem
105 ativação em região do cromossomo 5, que engloba o locus gênico respon-
106 sável pela produção de várias citocinas relacionadas às respostas Th2, e
107 a produção de IgE, por exemplo, aqueles produtores de IL-4, IL-5, IL-13.

108 Muitas manifestações se iniciam na pele, pois esse grupo de pessoas
109 frequentemente apresentam defeitos na composição da barreira epitelial
110 (por exemplo, da junção da filagrina), o que favorece a adsorção e entra-
111 da de alérgenos. Se não ocorrer controle precoce, as alterações podem seguir
112 um caminho de progressão, chamado de "marcha atópica". Manifestações imuno-
113 patológicas vão ganhando outros órgãos e tecidos, como o sistema respiratório,
114 podendo chegar até o aparecimento de rinite, e mais gravemente, atingindo
115 as vias aéreas inferiores, até chegar aos brônquios.

116 As manifestações clínicas das reações de hipersensibilidade tipo I
117 ~~dependem~~ dependem do sítio de inoculação do alérgeno,



118 da carga antigênica e da magnitude de sensibilização prévia.

119 Alérgenos inalados via respiratória em geral causam congestão
120 nasal, espirres, tosse, ou dificuldade para respirar. Enquanto alérgenos
121 alimentares digressos podem provocar náusea, diarreia, vômito. Alérgenos
122 administrados, ou que digressam ao sistema circulatório são os mais críticos,
123 pois podem provocar manifestações sistêmicas graves, como as anafilaxias
124 em resposta a fármacos aplicados de forma endovenosa.

125 2.2) Hipersensibilidade mediada por anticorpos (tipo II)

126 Nesta manifestação patológica de hipersensibilidade temos uma respos-
127 ta que envolve a presença de IgM ou IgG contra antígenos presentes em alvos
128 fixos, como ~~os~~ componentes celulares superficiais ou a membrana basal.
129 Conforme previamente mencionado, para que a resposta se manifeste, é necessária
130 sensibilização prévia a tais antígenos.

131 Os exemplos clínicos principais de doenças de ~~hipersensibilidade~~ hipersen-
132 sibilidade tipo II são: doença de Graves, Miastenia Gravis, Anemia hemolítica,
133 trombocitopenia, ~~de~~ pénfigo vulgar, dentre outros.

134 A deposição de anticorpos IgG nos seus alvos provoca reação como:
135 opsonização seguida de fagocitose ~~de~~ mediada pelo receptor FcγR pre-
136 sente em fagócitos como macrófagos e neutrófilos, citotoxicidade celular depen-
137 dente de anticorpos (ADCC), mediada pelas células Natural Killer (NK).
138 Nesta situação, as células NK ativadas liberam seu conteúdo granular lítico,
139 repleto de perferinas, que formam poros na superfície celular, e granzimas (A e
140 B), que adentram a célula alvo pelos poros formados e induzem, de forma
141 direta ou indireta, a apoptose.

142 A presença de IgM e IgG pode ainda ativar a via clássica do sis-
143 tema complemento, capaz de gerar potentes anafilatoxinas como C3a e C5a,
144 que recrutam células inflamatórias para o sítio, além da opsonização
145 por ~~de~~ C3b. Tais tentativas de fagocitose a partir da opsonização
146 podem ser frustradas, a depender do nicho/da localização e ampla
147 distribuição antigênica. Na ocorrência de fagocitose frustrada, os neu-
148 trófilos liberam seu conteúdo granular repleto de enzimas como

[Handwritten signature]

150 elastase neutrofílica, mieloperoxidase, tripsina, elastase e radicais
151 livres (espécies reativas de oxigênio - ROS), que causam dano tecidual
152 e amplificam a resposta inflamatória.

153 Além das clássicas respostas efetoras inflamatórias, que causam
154 distúrbios teciduais, algumas respostas de hipersensibilidade tipo II não
155 envolvem ligação diretamente ao sítio de ligação do antígeno, mas
156 na verdade causam disfunção em atividades efetoras celulares. É
157 o que ocorre nas doenças de Graves e Miastenia Gravis.

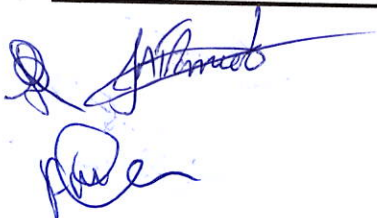
158 Na miastenia, a produção de anticorpos contra os receptores de acetil-
159 colina interfere na condução do estímulo, do impulso nervoso ao músculo,
160 provocando em decorrência disto, fraqueza muscular, por exemplo. Em
161 oposição, na doença de Graves ocorre a produção de autoanticorpos contra
162 os receptores do hormônio tireostimulante (TSH). O engajamento desses
163 anticorpos provoca hiperativação do receptor e ganho de função, conse-
164 quentemente propiciando manifestações clínicas que se assemelham ao hipotireoi-
165 dismo.

166 Etnicamente, ainda, podemos ver manifestações de doenças
167 graves em decorrência da ativação dos mecanismos inflamatórios e ef-
168 tores. Na anemia hemolítica autoimune, ou causada por fármacos (a partir
169 de haptenos, que gram neoantígenos), a ativação da citotoxicidade mediada
170 pelo complemento (CDC), ADCC ou fagocitose, provocam a lise das
171 hemácias ~~por~~ e consequente anemia. Outros exemplos clínicos fornecidos
172 exemplificam os diferentes aspectos que podem estar implicados nas
173 doenças mediadas por anticorpos.

174 2.3) Hipersensibilidade mediada por complexos-imunes (tipo III)

175 Em oposição ao que foi mencionado acima para as respostas tipo II,
176 mas respostas de hipersensibilidade tipo III ocorrem reação antígeno-
177 anticorpo, formando ~~complexos~~ complexos imunes, denominados
178 de imunocomplexos, que se depositam no sistema circulatório.

179 Os Imune complexos são produzidos regularmente durante várias res-
180 postas imunitárias. O surgimento de condições patológicas a eles associadas
181



FOLHA DE RESPOSTAS - PROVA ESCRITA

Edital nº 124/2025 | Área: Imunologia

124R-PAT061

IDENTIFICAÇÃO DO CANDIDATO

INSCRIÇÃO Nº AQUI

TEMA SORTEADO:

NOTA DA AVALIAÇÃO

RUBRICA DOS MEMBROS DA BANCA:

Membro 1

Membro 2

Membro 3

01 De desintegram quando os muremes não são eliminados, ou quando se
02 depositam nos tecidos. Os exemplos clássicos dessas reações incluem a
03 Reação de Arthus, a doença do soro, lúpus eritematoso sistêmico (LES), den-
04 tre outras, que podem ~~ser~~ existir frente à infecção crônicas como malária
05 e hepatite crônica.

06 O potencial patogênico dos imunocomplexos, muito reside no seu tama-
07 nho. Imunocomplexos grandes são mais facilmente eliminados, enquanto
08 imunocomplexos menores são de mais difícil eliminação. A proporcão anti-
09 gônio anticorpo também é relevante, com complexos excedentes em anticorpos
10 também sendo de mais limitada eliminação. A problemática em torno
11 dos complexos imunes envolve usualmente a sua deposição em
12 regiões vasculares estreitas, ou turbulentas, ~~como por exemplo~~ ou
13 ~~glomerúlos renais~~ região de filtração, como os glomerúlos renais,
14 onde podem provocar nefrite.

15 Atualmente, podemos notar unicamente tais reações de hipersensi-
16 bilidade após doses de reforço de vacinas, como a dTPA (clássica rea-
17 ção de Arthus), e na doença do soro, que pode surgir após a adminis-
18 tração de soro antiofídico contra venenos de animais.

19 A doença do soro, foi historicamente descoberta após adminis-
20 tração de altas doses de anticorpos de cavalos sensibilizados com
21 antígenos causadores de pneumonia. As respostas surgiam cerca de 7 a

[Handwritten signatures and initials]

22 10 dias no indivíduo, que clinicamente apresentava-se prostrado, com
23 febre.

24 Parte dessas manifestações tem uma base imunológica sólida
25 para ocorrerem. Os imunocomplexos estão repletos de anticorpos e suas
26 respectivas porções Fc disponíveis para interação com células efetoras.
27 O reconhecimento das porções Fc das IgG por exemplo, podem desencadear
28 lesões tissulares inflamatórias. Fagócitos como neutrófilos e macrófagos pos-
29 suam receptores para porções Fc da Fc γ (Fc γ R) ~~que~~ o reconhecimento
30 desses anticorpos, por vezes, culmina também em fagocitose frustrada
31 e liberação de espécies reativas de oxigênio e enzimas, que amplificam
32 a lesão e a ~~resposta~~ inflamação.

33 A presença dos complexos imunes pode ativar o sistema complemento
34 pela via clássica, que aumenta o recrutamento leucocitário pela
35 liberação de C3a e C5a, por exemplo, estimulando recrutamento de mais
36 neutrófilos ao sítio de deposição.

37 Como os complexos imunes depositam-se em locais de filtra-
38 ção ou pequenos vasos, é comum manifestações como vasculite e
39 nefrite.

41 2.4) Hipersensibilidade tardia (tipo IV)

42 A hipersensibilidade tardia é única, frente as demais, pois é aquela
43 que de maneira especial não envolve em suas etapas a presença de
44 anticorpos. Ela recebe a denominação tardia pela cinética da resposta.

45 O tempo necessário para ativação dos linfócitos T, é de fato, um período
46 mais extenso e demorado, que pode ~~ser~~ chegar a alguns dias, ou semana.

47 São exemplos clínicos clássicos dessas condições algumas doenças de
48 curso autoimunitário, ou aquelas induzidas por patógenos persistentes.
49 Pode-se citar a esclerose múltipla (resposta celular à mielina neuronal),
50 artrite reumatóide (origem não totalmente ~~compreendida~~ compreendida, mas pode
51 envolver respostas ao colágeno), respostas agudas e crônicas de rejeição
52 de transplantes alógenos e infecção granulomatosas, como as causadas
53 pelo Mycobacterium tuberculosis, ou fungos intracelulares (como o causador



da paracoccidiodomicose).

Após sensibilização inicial ao antígeno em questão, células de memória circulantes são reativadas em resposta. Tais componentes celulares podem envolver tanto células $TCR\alpha\beta$ perfil $Th1$, $Th17$, quanto linfócitos $CD8^+$ (citotóxicos).

O estímulo advindo de citocinas como $IL-12$ e $IFN-\gamma$ induzem a expressão de T-BET como fator de transcrição e polarização para o perfil $Th1$ produtor de $IFN-\gamma$. O mediador $IFN-\gamma$ produzido potencializa a ação microbicida de macrófagos (M ϕ) e aumenta a expressão de MHC de classe II. O estímulo que parte de citocinas como $IL-17$, estimula expressão do fator ~~transcritor~~ $ROR-\gamma t$, que estimula polarização $Th17$. A liberação de $IL-17$ e $IL-22$ atua no recrutamento neutrofílico para o sítio afetado, ao passo que a junção de ~~barreira~~ barreira é aumentada, em conjunto com estímulo à produção de peptídeos antimicrobianos, como ~~as~~ defensinas. Neutrófilos ativados liberam uma série de enzimas líticas, espécies reativas e agentes potenciais causadores de lesão tecidual.

Caso os antígenos sejam endógenos, e processados via MHC de classe I, linfócitos $CD8^+$ podem se ativar em resposta. Com ativação de linfócitos T citotóxicos (CTLs), há liberação de seu conteúdo granular repleto de perferinas e granzimas. As ~~perferinas~~ perferinas perfuram poros na região da sinapse imunológica, permitindo a entrada das granzimas, que estabelecem indução da apoptose por ativação da via das caspases (culminando com ativação das caspases efetoras 3 e 7). Adicionalmente, CTLs podem induzir apoptose via ligantes de morte (Via extrínseca, a partir da ligação do Fas-L ao Fas).

É de fundamental relevância destacar ~~o~~ que ~~muitos~~ múltiplos mecanismos efetores podem se manifestar em condições complexas, que têm a possibilidade de envolver respostas $Th1$, $Th17$, $CD8^+$ e ainda, respostas mediadas por anticorpos. É o que observa-se por exemplo no Diabetes mellitus e na artrite reumatóide.

Antígenos persistentes, que não podem ser eliminados, como o M. tu-

[Handwritten signature]

86 tuberculos causam clássicas respostas de hipersensibilidade do tipo IV,
87 que envolvem tentativa de contenção da disseminação do patógeno
88 pela formação de um granuloma. Tal granuloma é uma forma
89 de organização do infiltrado inflamatório, no qual macrófagos M1
90 se organizam mais centralmente, circundando as bactérias, enquanto
91 linfócitos Th1 se localizam mais ~~externo~~ exteriormente, seguido de
92 uma área de fibrose, que também é geralmente produzida.

93 As reações de hipersensibilidade tardia são visíveis pelo clássico teste
94 ~~de~~ de Mantoux, tuberculina ou PPD (derivado proteico purificado).
95 ~~Na reação~~ Nesta reação se observa, caso positiva, um endurecido
96 na pele na área de aplicação, de coloração avermelhada, que corresponde
97 à história de exposição ao M. tuberculosis. A leitura do teste é feita
98 cerca de 48 horas após administração antigênica, tempo necessário para
99 recrutamento de linfócitos $CD4^+$ Th1 de memória para região.

101 3) Influência genética e ambiental

102 Grande parte das hipersensibilidades possui um forte componente
103 atribuído à susceptibilidade genética. Porém, é de fundamental importância
104 entender que, em geral, as doenças se manifestam, ou se agravam, diante de
105 um gatilho ambiental.

106 Tal gatilho ambiental pode ser infeccioso, radiação, exposições químicas,
107 dentre outros. Eles fornecem os estimuladores necessários para ativação
108 de muitas respostas.

109 De acordo com a teoria/hipótese da higiene (Seaton 1989),
110 a exposição precoce na infância a antígenos ambientais e microrganismos polariza
111 a resposta Th2 naturalmente formada para uma resposta Th1 reguladora,
112 que envolve a produção de ~~IFN- γ~~ $IFN-\gamma$, que pode interceptar
113 tais antígenos, impedindo a ligação de IgE. Como muitas dessas exposições
114 não ocorrem na sociedade atual, isso pode estar relacionado
115 ao crescente número de alergias.

116 Estudos com lactantes em risco para alergia alimentar neonatal
117 mostram que o contato logo na infância ~~com~~ com o amamentar



118 vadeuz em mais de 80% o desenvolvimento alérgico futuro (Du toit, et
119 du 2020).

120

121 4) Diagnóstico e tratamento

122 Os diagnósticos e tratamentos variam com a imunopatoge-
123 ne da condição.

124 Nas hipersensibilidades imediatas podem envolver abordagens como
125 prick test e testes sorológicos como ELISA para avaliar IgE total. O principal
126 tratamento sintomático inclui uso de anti-histamínicos ou para
127 casos mais severos corticosteróides. Uma abordagem que visa mudar
128 o curso da doença é a imunoterapia de dessensibilização, que ~~consiste~~
129 visa administrar doses progressivas do alérgeno e induzir tolerância (via
130 aumento de Tregs e IgG4).

131 Nas hipersensibilidades tipo II e III o diagnóstico pode ser por imuno-
132 fluorescência direta, sorológico ou até molecular, em certas situações.

133 Nas hipersensibilidades tipo IV o clássico é o teste PPD para o modelo
134 de tuberculose. Mas outras abordagens linfócito-específicas são
135 possíveis.

136 Em relação ao tratamento das hipersensibilidades ~~do~~ tipo II, III e IV, em
137 sua maior parte envolvem os efeitos dos corticosteróides na via do NF- κ B,
138 inibindo produção de citocinas pró-inflamatórias como (IL-1, IL-6, TNF- α).
139 Mas ~~existem~~ atualmente terapias alvo, como anticorpos monoclonais
140 anti-CD20 (para depleção de linfócitos B), ou anti TNF- α ou IL4R, tam-
141 bém podem ser estratégias mais específicas do que a supressão geral
142 pelos ~~corticosteróides~~ corticosteróides.

143

144 5) ~~conclusões~~ considerações finais

145 As hipersensibilidades tem que ser entendidas como respostas exacerbadas
146 dinâmicas, amplificadas pelos mecanismos produzidos para nos prote-
147 ger de agressões. Muitas podem ser eliminadas ou moduladas, e atualmente
148 as terapias biológicas tem ampliado muito as perspectivas para o futu-
149 ro do tratamento dessas condições.

[Handwritten signature]