

Editorial nº 124/2025 | Área: Imunologia

ESPAÇO		124R-PAT062	
ANDIDATO AQUI		TEMA SORTEADO: Reações de hipersensibilidades e alergias	
NOTA DA AVALIAÇÃO		RUBRICA DOS MEMBROS DA BANCA: Membro 1Membro 2Membro 3	

01 A resposta imunológica caracteriza-se por uma
02 reação complexa, coordenada, auto-regulável e indis-
03 pensável para a sobrevivência dos organismos. No entan-
04 to, quando essa resposta é exacerbada ou quando
05 não pode ser controlada, o próprio Sistema imunológico
06 se torna o causador de doenças.

07 As reações exacerbadas ^{as respostas} de a antigênes próprios,
08 são as principais causas de doenças causadas pela
09 próprio sistema imune (S.I).

Durante o desenvolvimento das células do S.I. existem rigorosos processos de controle para que células que reagem avidamente a Ag estranhos ou a antígenos próprios sejam eliminadas. Inicialmente existem os mecanismos de tolerância central, em que os linfócitos T, no timo, e os linfócitos B na medula óssea são expostos a antígenos comuns do organismo, e aqueles que são considerados altamente reativos são eliminados por apoptose. No caso dos linfócitos T, existe além da seleção negativa - citada acima - ^{onde} a seleção positiva em que os LT que reconhecem (pouco) MHC I são diferenciados em TH1 e os que reconhecem MHC II são diferenciados em TH2.

Fuller
~~for Power~~

22 TCD4. Isso permite que não ocorram reações
23 exacerbadas quando os linfócitos encontram anti-
24 genos específicos, e que a sua atuação seja eficaz
25 e controlada.

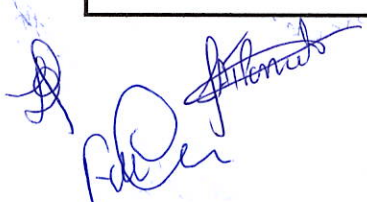
26 Além dos mecanismos de tolerância central,
27 existem mecanismos de tolerância periférica, na
28 qual em órgãos linfoides secundários (linfonó-
29 dos, baço, tecido linfóide associado a mucosas) ocorrem
30 outros processos de controle e autotolerância.

31 Por exemplo, os linfócitos B que passam por
32 processo de maturação na medula óssea (Pró-B → Pré-B
33 → B naïve) chegam aos órgãos secundários e caso algum
34 ainda tenha escapado dos mecanismos de controle da
35 tolerância central, eles passam pelo controle chamado
36 tolerância periférica. Aqui, os LB que reagem a auto-
37 antígenos (apresentados pelas Cds dendríticas plasmáticas) podem
38 ser inativados por anergia, inativação por Treg ou
39 sofrer apoptose.

40 Mesmo com todos os mecanismos de controle
41 desenvolvidos, alguns indivíduos (devido a fatores intrínse-
42 cos como genética) possuem falhas em algumas dessas
43 etapas, e acabam desenvolvendo reações exacerbadas do
44 S.I., as chamadas hipersensibilidades.

45 As reações de hipersensibilidade e as doenças auto-
46 imunes estão presentes em cerca de 2-5% da popula-
47 ção humana, e acomete mais as mulheres do que
48 os homens. A faixa etária de maior ocorrência
49 está entre 20-40 anos.

50 As Hipersensibilidades e as complicações clíni-
51 co-patológicas correspondentes são classificadas de
52 acordo com o tipo de resposta imunológica e
53 as lesões vão depender além do tipo da resposta,



e local e a intensidade da reação.

O primeiro tipo de Hipersensibilidade é o mais comum é a Hipersensibilidade Tipo I, também chamada de Hipersensibilidade imediata. Ela ocorre em segundos minutos após a exposição ao alérgeno.

Para que a Hipersensib. Tipo I ocorra, é preciso que aconteça a etapa de sensibilização. Nessa etapa, o antígeno (por ex. pólen, esporos fúngicos, epítopos de açúcares) são apresentados pelas células dendríticas (que estão na pele em tecido de mucosa) aos linfócitos T e B no linfonodo. Lá ocorre a ativação dos linfócitos, e inicia-se a expansão clonal com a proliferação de linfócitos eflores e de memória. Ao fazer a apresentação de antígenos, a célula dendrítica libera citocinas que direcionam qual a melhor resposta e o perfil ideal dessa resposta, ~~atracando~~ quando libera IL-4, os T_H4 polarizam p/ um perfil Thelper 2 (que produz IL-4, 5 e 13) e estimula o LB através do ligante CD40(LT) no CD40(LB) a fazer o SWITCH de classe (que é a troca de isotipo) e inicia a produção de IgE pelos plasmócitos (cél. B diferenciadas com citoplasma abundante e secretoras de Ig). As IgE recém produzidas se ligam aos receptores Fc ϵ R1 dos mastócitos e ~~eosinófilos~~ eles se tornam sensibilizados (por isso o nome sensibilização). Em um segundo contato e nos contatos subsequentes com o mesmo antígeno, os mastócitos já sensibilizados desgranulam rapidamente quando o Ag se liga IgE. A Histamina dos grânulos causa diversas reações no organismo, devido a capacidade de estimular a contração do músculo liso levando a aumento de permeabilidade vascular, vasodilatação (com extravasamento de líquido p/ o interstício) contração brônquica, aumento de peristaltismo, urticária.

[Assinaturas]

86 e os sinais observados são decorrentes dessas reações
87 e incluem: edema local, diarreia, prurido, rinite,
88 e até anafilaxia (reação sistêmica com edema de
89 glote ocasionando em parada cardiorespiratória).

90 Além da liberação de Histamina pelos mastócitos,
91 ~~o sistema imunológico~~ pode ocorrer a ativação de cascata
92 da inflamatória pela degradação de lipídase A₂ e a produção
93 de Prostaglandinas (vixas) ou leucotríenos (via Cox) aumentando
94 ainda mais o processo inflamatório.

95 Um segundo tipo de hipersensibilidade, é a do
96 tipo II (mediada por anticorpos). Nesse caso, ocorre
97 a produção de anticorpos contra autoantígenos ou
98 contra antígenos de microrganismos comensais. Quando
99 esses autoanticorpos se ligam a superfícies celular
100 res eles induzem a ações citótóxicas de células fagocitárias
101 (Neutrófilos, macrófagos) e a ativação do sistema comple-
102 mento pela via clássica. Os Ac aqui produzidos podem
103 ser IgG ou IgM. Embora essa reação de fagocitose
104 seja natural devido a opsonização pelos Ac, o pro-
105 blema está no tipo de Ag. Por exemplo, na Eritroblas-
106 tose fetal, são produzidos anticorpos contra os hemó-
107 cios do feto, os Ac se depositam na superfície e ^{elas} são
108 fagocitadas. Na Miastenia gravis os Ac se ligam aos
109 receptores de Ach (Acetilcolina) na fenda sináptica impe-
110 dindo a ação do neurotransmissor. Existe ainda
111 o caso de Ac que se ligam aos receptores de
112 TSH (Hormônio tireóideo estimulante) e agem como
113 agonistas desses receptores causando hipertireoi-
114 dismo.

115 A formação de anticorpos é externamente impor-
116 tante em contextos patológicos, porém quando
117 são formados os chamados imunocomplexos



(associação do anticorpo com o antígeno), eles precisam ser destruídos. A principal forma de destruição dos imunocomplexos é pela fagocitose. Neutrófilos e macrófagos fagocitam MO. opsonizados e destroem no fagossomo e fagolisossomo através de enzimas lisossômicas e explosão respiratória (produção de Espécies reativas de O_2 - EROs e ROs pela reação de NADPH e do O_2). Além disso pode haver a ativação da via clássica do complemento (IgG e IgM) com a opsonização por C3b e a fagocitose dos imunocomplexos. Além disso os fragmentos C3a, C5a e até o C4a podem fornecer a quimiotaxia de leucócitos p/ a destruição do imunocomplexo. Mas tudo acontece em um contexto normal, porém quando há um excesso de formação de imunocomplexos ou ~~ou~~ há falhas nesses mecanismos de destruição dos mesmos, ocorre a chamada Hipersensibilidade tipo III (mediada por imunocomplexos). Os imunocomplexos possuem carga catiônica e se ligam a superfícies celulares com carga negativa na membrana. Ocorre principalmente no endotélio de vasos. O tipo de problema ocasionado por esta associação vai depender de quantidade e do local de deposição dos imunocomplexos. Os locais mais comuns de deposição são nos glomerúlos renais e nas sinóvias, locais de ultrafiltração do plasma, para produção de urina e líquido sinovial, respectivamente. Quando os imunocomplexos se depositam nos capilares desses locais, as células com receptores p/ os Ac chegam para destruir o imunocomplexo, e devido à quantidade e ao local, acaba ocorrendo lesão tecidual da área adjacente.

[Assinatura]
A. C.

150 Com a ação dos pgoцитos, a produção de mediadores
151 pró inflamatórios, ação do complemento, a resposta infla-
152 matoria local se exacerba causando Nefrite, artri-
153 te e vasculite decorrentes de Hipersensibilidade tipo III.
154 No Lupus sistêmico, pode ser causada a deposição de
155 imunocomplexos e a falha genética p/ a produção de
156 C2 e C4 (parte do complemento) pode acarretar em
157 falha p/ destruir os imunocomplexos formados.
158 Infecções graves por Streptococcus também podem acar-
159 retar em deposição excessiva de imunocomplexos.
160 Esses três tipos de hipersensibilidades são rela-
161 cionados com a imunidade humoral. Todos envolve-
162 tam a produção de anticorpos pelos linfócitos
163 B. e todos. Existe ainda um outro tipo de hiper-
164 sensibilidade, a Hipersensibilidade do Tipo IV, tam-
165 bein chamada de hipersensibilidade tardia. Nesse
166 caso ela é mediada pela imunidade celular, por
167 linfócitos TCD4 e até os TCD8. Na Hipersensibilidade do
168 tipo IV a reação ocorre após 24-48h da exposição.
169 O perfil dessa resposta vai depender de
170 qual linfócito foi ativado (apresentado por uma DC)
171 Se for o TCD4, ~~ocorre a produção de~~ frequentemente
172 ocorre a polarização p/ Th1 e a produção de
173 interferon-gama. O interferon γ atua recrutando e
174 ativando macrófagos para o local da resposta (ness
175 caso, o Ag foi apresentado nos MHC II).
176 Se for o TCD8, ele se diferencia em CTL (linfócito
177 T citotóxico e causa morte celular diretamente através
178 de granzimas e perforinas presentes em seus grân-
179 ulos citotóxicos (perforina perfura a membrana celular - POROS-
180 e a granzima induz a apoptose).
181 As causas da hipersensibilidade Tardia podem ser



FOLHA DE RESPOSTAS - PROVA ESCRITA

Edital nº 124/2025 | Área: Imunologia

124R-PAT062

ETA DO CANDIDATO

NÚMERO AQUI

TEMA SORTEADO:

NOTA DA AVALIAÇÃO

RUBRICA DOS MEMBROS DA BANCA:

Membro 1

Membro 2

Membro 3

diversas. Desde células próprias do organismo até
antígenos exógenos ou Neoantígenos (As que podem
se associar a proteínas da pele, por ex.).
Existem 3 tipos de hipersensibilidade de IV (Tardia), a
eczematosa, tuberculínica e granulomatosa.
A Eczematosa, ocorre quando alguma parte do corpo
entra em contato com alguma superfície e o indi-
víduo apresenta uma resposta inflamatória exacerbada a
este contato. Podem ser metais, látex, tecidos. A reação
é local e ocorrem sinais clássicos de inflamação (calor,
rubor, edema, calor), esses sinais são característicos
da resposta de Th1 e de citocinas pró inflamatórias secre-
tadas pelas macrófagos (TNF- α , IL-1, IL-6) e pode haver TCD8⁺.
A prova tuberculínica é a que se us no teste
de tuberculinização. A proteína purificada derivada de
Mycobacterium tuberculosis é injetada na pele e
após 24h-48h ocorre o intumescimento local caso
o indivíduo já tenha sido sensibilizado previamente
pela infecção com a bactéria. Aqui a resposta tem
bem tem o perfil TCD4⁺ com polarização Th1 por ser
um patógeno intracelular. Essa polarização é induzi-

[Handwritten signatures]

22 da por citocinas principalmente IL12 produzida
23 por DC's na apresentação do antígeno.

24 O último tipo é a hipersensibilidade do tipo
25 IV granulomatosa. Esta ocorre por antígenos
26 persistentes como fios de sutura, alguns fungos com
27 Cryptococcus neoformans, M. tuberculosis. Nesses casos,
28 há um estímulo persistente do antígeno e ocorre
29 a polarização de Th17, comum em infecções por
30 bacterias extracelulares e fungos. O estímulo para essa
31 polarização é frequentemente IL6 e TGF- β . O Th17
32 ~~produz~~ produz ~~IL17~~ IL22 e IL17 importantes p/
33 quimiotaxia de neutrófilos. Como os neutrófilos
34 não conseguem destruir, há a chegada de macrófagos
35 (chamados por IFN γ do TCD8 - que também é ativado).
36 Os macrófagos se tentam destruir, se aglomera-
37 ram e podem formar células gigantes multi-
38 nucleadas (LANGHANS) que tem os núcleos dispostos
39 na periferia. Tudo isso forma o granuloma, que
40 é visto macroscopicamente, composto por linfócitos
41 ativados, macrófagos epitelóides (senitores), células
42 de langhans e tecido conjuntivo que foi estimulado
43 por macrófagos perfil M2 (induzidos a esse perfil
44 por ~~TGF- β~~ TGF- β).

45 Existem doenças causadas por TCD8 na hiper-
46 sensibilidade tardia como a diabetes tipo 1, em que
47 há destruição direta das células das ilhotas pancreáticas
48 e não há produção de insulina, configurando mais
49 um tipo de hipersensibilidade tardia.

50 As Hipersensibilidades são um desafio para
51 a Clínica e a Imunologia e tem sido objeto
52 de estudo há muito tempo. As novas terapias
53 buscam a inativação de ~~os~~ linfócitos altamente

[Handwritten signature]
Pires

reativos, a utilização de anticorpos monoclonais anti, autoanticorpos, e tratamentos com IFN (interferons) para ativar macrófagos na destruição de imunocomplexos. Além disso existem vacinas com antígenos visando a sensibilização do sistema imunológico com vista na redução das reações de Hipersensibilidade tipo I.

Portanto, as hipersensibilidades possuem diversas particularidades ~~em sua~~ em sua patogenia e isso é um ~~entrave~~ ^{entrave} a mais para as terapias que visam o controle das hipersensibilidades. Sendo mais um campo da imunologia que é fascinante e desafiador, mas que a cada nova descoberta, eleva a ciência a mais um nível de excelência.

[Handwritten signatures]