

FOLHA DE RESPOSTAS - PROVA ESCRITA

Edital nº 124/2025 | Área: Imunologia

ESP/	124R-PAT064	O CANDIDATO	TEMA SORTEADO:		
		RO AQUI			
NOTA DA AVALIAÇÃO		RUBRICA DOS MEMBROS DA BANCA:			
		Membro 1 Membro 2 Membro 3			

- 01 Reações de Hipersensibilidade: O paradoxo imune.
02 O sistema imunológico evoluiu apresentando mecanismos
03 de proteção contra agentes infecciosos, tolerância ao
04 próprio, eliminação de células danificadas e
05 restauração da homeostasia fisiológica tecidual.
06 Esta resposta finamente controlada é necessária
07 para garantir uma resposta eficaz. No entanto
08 fatores genéticos e ambientais podem influenciar
09 nesta resposta e gerar um paradoxo imunológico.
10 As células e moléculas que nos protegem também
11 podem causar dano e lesão tecidual, sendo
12 classificadas como reações de hipersensibilidade.
13 A primeira caracterização e classificação das reações
14 de hipersensibilidade foi feita por Gell e Coombs
15 que de acordo com os mecanismos fisiopatológicos
16 e mecanismos imunes efetores as classificou em
17 tipo I, II, III e IV.
18 A reação de hipersensibilidade do tipo I, também conhe-
19 cida como imediata, alergia ou atopia possui
20 como principais componentes imunológicos anticorpos
21 IgE produzidos por plasmócitos estimulados por

[Handwritten signatures]

22 citocinas do pacote $Th2$ - $IL4$, $IL5$ e $IL13$ e
23 mediadores inflamatórios produzidos por células
24 da imunidade inata como mastócitos, eosinófilos
25 e basófilos que podem causar dano tecidual a
26 nível local ou sistêmico.

27 No primeiro contato com o antígeno, chamado de
28 alérgeno, ocorre a fase de sensibilização. Esta exposição
29 gera reconhecimento e processamento do alérgeno
30 por principalmente células dendríticas (DCs) que
31 os apresentam via MHC de classe II aos linfócitos
32 $CD4^+$ presentes em órgãos linfoides secundários. A
33 natureza da apresentação que envolve moléculas costi-
34 mulatórias e citocinas como $IL4$ polarizam os $CD4^+$
35 para o pacote $Th2$ secretando citocinas como
36 $IL4$ e $IL5$ que estimulam linfócitos B a produzirem
37 o anticorpo IgE. Além disso, os alérgenos podem
38 ser reconhecidos diretamente por linfócitos B e
39 também serem apresentados via MHC II aos $CD4^+$
40 polarizando também a resposta para $Th2$.

41 Esta polarização é influenciada por fatores
42 genéticos e ambientais. Estudos demonstram por
43 exemplo que a microbiota ~~int~~ intestinal pode
44 prevenir alergias alimentares por gerar tolerância
45 aos alérgenos alimentares ou contribuir com as
46 reações alérgicas em estado de disbiose. A exposição
47 a alérgenos ambientais desde o nascimento também
48 parece prevenir as reações alérgicas por gerar
49 tolerância. Gatilhos ambientais na fase adulta
50 podem também explicar o aparecimento de alergia
51 em indivíduos sem manifestações sintomáticas anteriores.

52 Na fase de sensibilização anticorpos IgE são
53 produzidos por plasmócitos e se ligam a receptores

FAF
FAC

54 FcεRT presentes em mastócitos via porção Fc.
55 esta ligação não é suficiente para atuar
56 mastócitos presentes por exemplo na submucosa e
57 derme (tecido conjuntivo propriamente dito).

58 Em respostas subsequentes ao mesmo alérgeno
59 após fase de sensibilização que envolve atuação
60 da imunidade adaptativa os alérgenos podem
61 fazer ligação com as porções variáveis de anticorpos
62 IgE ligados aos receptores FcεRT de mastócitos
63 e atuar vias de sinalização nestas células que
64 contribuem com os mecanismos efetores inflamatórios
65 da alergia.

66 Dentre os mecanismos efetores está a liberação de
67 grânulos pré formados contendo aminas vasoativas,
68 sendo a principal a histamina. A histamina se
69 liga a receptores como o H₂ presente no endotélio do
70 vaso sanguíneo provocando contração e consequente
71 aumento de permeabilidade além de promover vasodila-
72 tação. A alteração vascular contribui para os sinais
73 clínicos da inflamação como resudato e vermelhidão.
74 Além disso, a atuação de mastócitos atua a via da
75 ciclooxigenase envolvida na produção de mediadores
76 derivados do AC araquidônico como prostaglandina 2,
77 PGE₂ e leucotrienos sendo o principal o LTC₄.
78 esses mediadores promovem inflamação, provocando
79 também broncoconstrição sendo muito importantes
80 na fisiopatologia da asma por exemplo.

81 Estes mediadores podem também contribuir com o
82 aumento do peristaltismo intestinal e secreção
83 de muco em alergias alimentares.

84 Os efeitos provocados pelos mediadores inflamatórios
85 recrutados por macrófagos são percebidos minutos

[Handwritten signature]
[Handwritten signature]

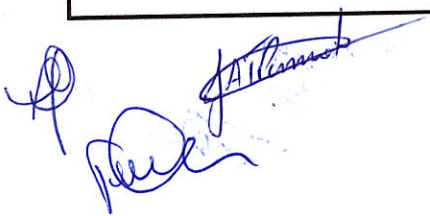
[Handwritten mark]

86 após exposição ao alérgeno, o que caracteriza a
87 reação de hipersensibilidade I como imediata,
88 no entanto, reações tardias podem ocorrer de
89 4 a 24h após exposição ao alérgeno, com
90 manifestações inflamatórias mais prolongadas
91 porém não agudas. As lesões teciduais nas reações
92 mais tardias da alergia são provocadas principal-
93 mente por enzimas proteolíticas.

94 As alergias podem ser desencadeadas por alérgenos
95 que entram em contato com o trato respiratório,
96 oral, cutâneo ou até mesmo via intravenosa,
97 como as alergias medicamentosas. As manifestações
98 clínicas são influenciadas pela sensibilidade
99 do indivíduo, carga/concentração alérgica e
100 rota de entrega/exposição do alérgeno. As manifestações
101 que a princípio podem ser locais podem evoluir
102 para um quadro sistêmico como a anafilaxia.

103 A anafilaxia é uma reação sistêmica caracte-
104 zada por alteração vascular: vasodilatação e
105 aumento de permeabilidade provocando hipovolemia
106 e hipotensão podendo levar o paciente ao colapso
107 cardiovascular e morte. O tratamento envolve
108 epinefrina/adrenalina que por muitas vezes não
109 está acessível para pacientes atópicos.

110 O conhecimento sobre os mecanismos imunológicos
111 envolvidos nas alergias podem contribuir para
112 o tratamento dos sintomas, promover imunomodula-
113 ção e tolerância. Em indivíduos com alergias
114 crônicas, como a asma, podem ser utilizadas
115 imunoterapias alérgicas que envolvem a adminis-
116 tração subcutânea ou sublingual do alérgeno
117 altamente diluído com o objetivo de gerar



118 dessensibilização e tolerância. Em algumas
119 alergias como a esofagite eosinofílica tem
120 como principal mecanismo o fator eosinófilos
121 secretando grânulos com enzimas que provocam
122 destruição do tecido esofágico, demonstrando que
123 eosinófilos também contribuem com a fisiopatolo-
124 gia em determinadas patologias alérgicas.

125 A quebra de tolerância a antígenos próprios
126 pode gerar reações de hipersensibilidade que
127 possuem como principal mecanismo os efeitos
128 de autoanticorpos IgM e IgG. Na reação de hipersen-
129 sibilidade do tipo II estes anticorpos podem
130 reconhecer antígenos presentes em células, presentes
131 na matriz extracelular ou reconhecer receptores
132 para hormônios ou neurotransmissores por exemplo.

133 Na anemia hemolítica autoimune, anticorpos IgG
134 reconhecem antígenos presentes em hemácias provocando
135 destruição destas células pela via clássica do
136 sistema complemento. A porção Fc dos anticorpos
137 ativam C1q, C3, C4 (quando inflamação e formação
138 do complexo de ataque à membrana (MAC).
139 Na purpura trombocitopênica autoimune o alvo dos
140 anticorpos IgM e IgG são os antígenos presentes nas
141 plaquetas. Além de ativação do complemento, a
142 porção Fc dos anticorpos são reconhecidas por
143 fagócitos contribuindo com fagocitose e inflamação
144 e por células NK promovendo a citotoxicidade
145 celular dependente de anticorpo.

146 Após infecção estreptocócica alguns indivíduos
147 podem desenvolver (meses depois) a síndrome
148 de Danlos autoimune caracterizada por
149 anticorpos que reconhecem antígenos próprios

[Assinatura]
Folha 02

150 presentes em ^{cardíacos} miócitos por possuírem semelhanças
151 antigênicas com a proteína M de estreptococos
152 hemolíticos do grupo A;

153 Os autoanticorpos também podem se ligar a
154 receptores hormonais como na doença de GRAVES
155 onde autoanticorpos se ligam ao receptor de
156 TSH na tireoide estimulando-os. Essa
157 ligação provoca ativação do receptor e quadro
158 de hipertireoidismo autoimune.

159 na miastenia grave, autoanticorpos se
160 ligam ao receptor de acetilcolina presente
161 nas fibras musculares provocando bloqueio
162 na interação da acetilcolina (neurotransmissor)
163 com seu receptor. Isso provoca perda de
164 contração muscular, o que caracteriza a
165 doença.

166 nas reações de hipersensibilidade do tipo III
167 os autoanticorpos podem se ligar a antígenos
168 presentes nos vasos sanguíneos formando imuno-
169 complexos. Estes imunocomplexos se depositam
170 nos vasos causando vasculite. A inflamação
171 é provocada pelos imunocomplexos que ativam
172 neutrófilos e macrófagos via reação FC. A fagocitose,
173 as moléculas inflamatórias como óxido nítrico
174 e as citocinas como TNF- α , IL-1, IL-6 contribuem
175 para a intensificação da resposta.

176 A patologia mais estudada e relacionada
177 à hipersensibilidade tipo III é o lúpus
178 eritematoso sistêmico. Os imunocomplexos são
179 depositados principalmente nos glomerulos renais
180 provocando nefrite e em alguns casos falência
181 renal.



FOLHA DE RESPOSTAS - PROVA ESCRITA

Edital nº 124/2025 | Área: Imunologia

124R-PAT064 ETA DO CANDIDATO NÚMERO AQUI	TEMA SORTEADO:		
	RUBRICA DOS MEMBROS DA BANCA:		
NOTA DA AVALIAÇÃO 	Membro 1	Membro 2	Membro 3

- 01 Os pacientes também apresentam artrite e rash cutâneo,
 02 na face em formato de borboleta, um sinal caracte-
 03 rístico na clínica. Análises histopatológicas
 04 evidenciam a necrose fibrinóide devido ao
 05 excesso de fibrina no local das lesões nos vasos.
 06 A lesão também favorece a formação de trombos
 07 que podem evoluir para trombose. O principal
 08 tratamento consiste em corticosteroides, drogas
 09 imunossupressoras que reduzem a inflamação
 10 sistêmica e reduzem os efeitos locais provocados
 11 pelos imunocomplexos formados por IgM ou IgG.
 12 Algumas doenças autoimunes possuem como
 13 principal mecanismo imunopatológico a atuação
 14 de linfócitos $CD4^+$ $Th1$ e/ou $Th17$ e linfócitos
 15 citotóxicos ($CTLs$) $CD8^+$. Estas doenças caracterizam
 16 as reações de hipersensibilidade do tipo IV ou
 17 tardias. Esclerose múltipla, artrite reumatoide
 18 e diabetes mellitus tipo 1 são exemplos destas
 19 reações.
 20 Na esclerose múltipla, macrófagos são estimulados
 21 por citocinas do padrão $Th1$, principal.

[Handwritten signatures]

22 mente interferon- γ assumindo um perfil hiperinfla-
23 matório que contribui para a lesão da
24 bainha de mielina e, consequente comprometimento
25 das sinapses imunológicas.

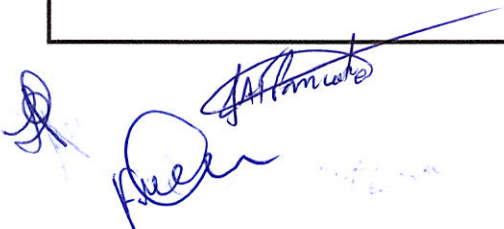
26 A artrite reumatoide é uma doença autoimune
27 caracterizada por comprometimento articular
28 devido a cicatrização excessiva provocada por
29 um processo inflamatório crônico. Na patogênese
30 a involuimento tanto de células do padrão Th1
31 como IFN- γ , IL-1, IL-6 quanto do padrão Th17
32 como IL-17 contribuem com a lesão tecidual.

33 Na diabetes melitus tipo I linfócitos $CD8^+$
34 citotóxicos reconhecem células β -pancreáticas produtoras
35 de insulina. O reconhecimento e atuação de
36 CTLs provoca destruição por apoptose via princi-
37 palmente liberação de grânulos como perforinas
38 e granzimas das células pancreáticas levando
39 redução de insulina disponível e glicemia elevada.

40 Doenças inflamatórias crônicas causadas por
41 microrganismos persistentes também podem gerar
42 reações de hipersensibilidade tipo IV/tardia.

43 Patógenos como *M. tuberculosis* e *paracoccidioides* spp.
44 despertar uma resposta inflamatória crônica
45 com formação de granuloma. O granuloma
46 é uma tentativa imunológica de contenção do
47 patógeno persistente e consiste no acúmulo de
48 macrófagos M1 (inflamatórios) acumulados no
49 interior do patógeno que podem se fundir formando
50 células multinucleadas, assumir fenótipo
51 epitelial como células epelioides, no interior
52 são encontrados linfócitos Th1 e CTLs.

53 Além disso após lesão inflamatória há uma



54 tentativa de reparo com presença de fibrocytos
55 fibroblastos e acúmulo de colágeno caracterizando
56 a fibrose. A cicatrização do tecido pode
57 contribuir com a perda funcional do tecido.

58 O conhecimento da imunopatogênese da tuberculose
59 por exemplo, permitiu a criação do teste de
60 tuberculina (PPD) que consiste em injetar
61 concentração de tuberculina intradérmica para
62 se analisar após 24h-48h a reação local
63 apresentada. Indivíduos com resposta adapta-
64 tiva desenvolvem uma reação inflamatória tardia
65 que confirma a imunidade celular.

66 A dermatite atópica é uma ~~condição~~ patologia
67 associada a exposição a alérgenos mas que
68 apresenta, em estágios mais avançados reações
69 inflamatórias mediadas por citocinas inflamatórias
70 como IL-1, IL-6. Esses achados demonstram que
71 muitas reações de hipersensibilidade podem
72 se sobrepor, trazendo reflexos sobre a classificação
73 das reações propostas por Gell e Coombs.

74 O conhecimento sobre os mecanismos de regulação
75 de tolerância imune podem contribuir na busca
76 por tratamentos para as diferentes doenças autoi-
77 munes. Terapias que promovam ativação de
78 células Tregs supressoras de IL10 podem reduzir
79 a inflamação. Alvos como CTLA4 e PD1 podem
80 gerar checkpoints que controlam a resposta
81 de células T autorreativas. Anticorpos unidiretos
82 de citocinas inflamatórias como antagonistas
83 de ~~IFN~~ IFN- γ já estão sendo utilizados na
84 clínica em patologias como a esclerose
85 múltipla.

Assinatura
fuer

As reações de hipersensibilidade demonstram o grande paradoxo da imunologia. O sistema que protege também pode agredir, lesar, destruir. Isso reforça a complexidade imune que está sujeita a muitas variáveis como genética, exposição a patógenos, estilo de vida. Conhecer essa rede intrincada traz novas perspectivas e direciona o futuro da terapia para as patologias imunomediadas.


Handwritten signature and initials in blue ink.