

Doença

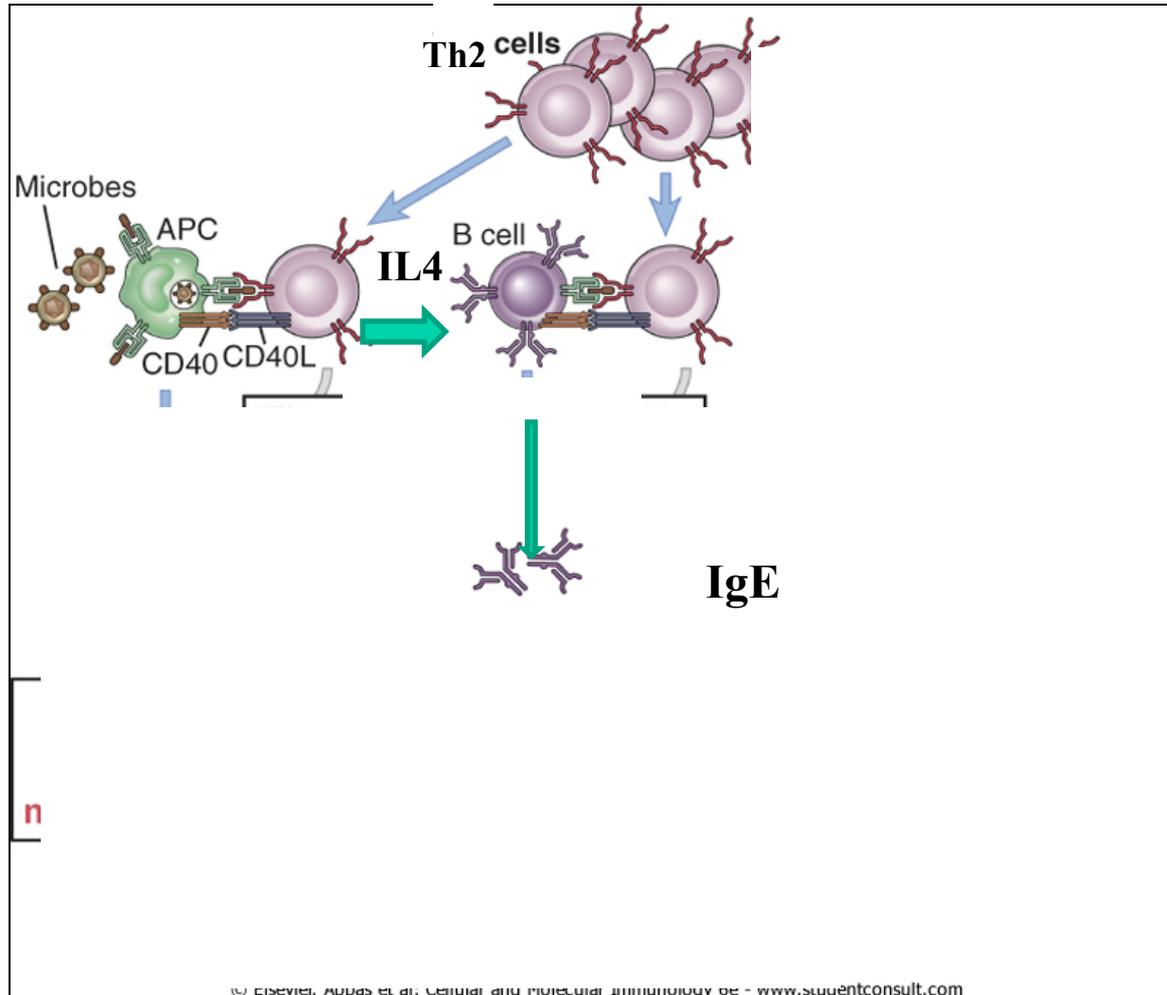
Quando o agente não consegue ser eliminado a inflamação se torna causa de doença como a inflamação por cristais de urato, colesterol, asbestos.

Agentes inócuos podem causar inflamação em indivíduos predispostos a alergia (atópicos)

Hipersensibilidade tipo I

Inflamação alérgica

Funções efetoras de linfócitos Th2



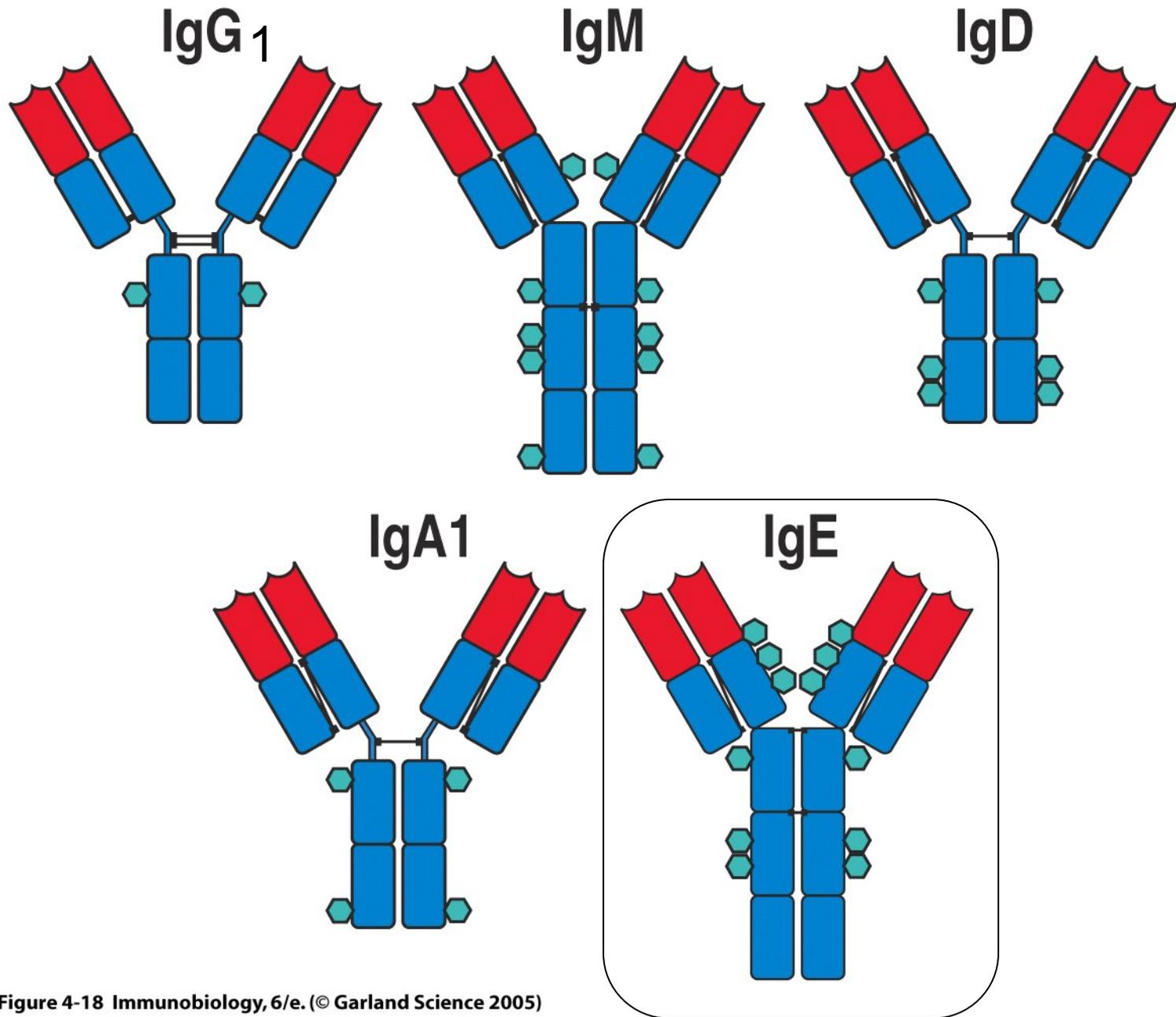
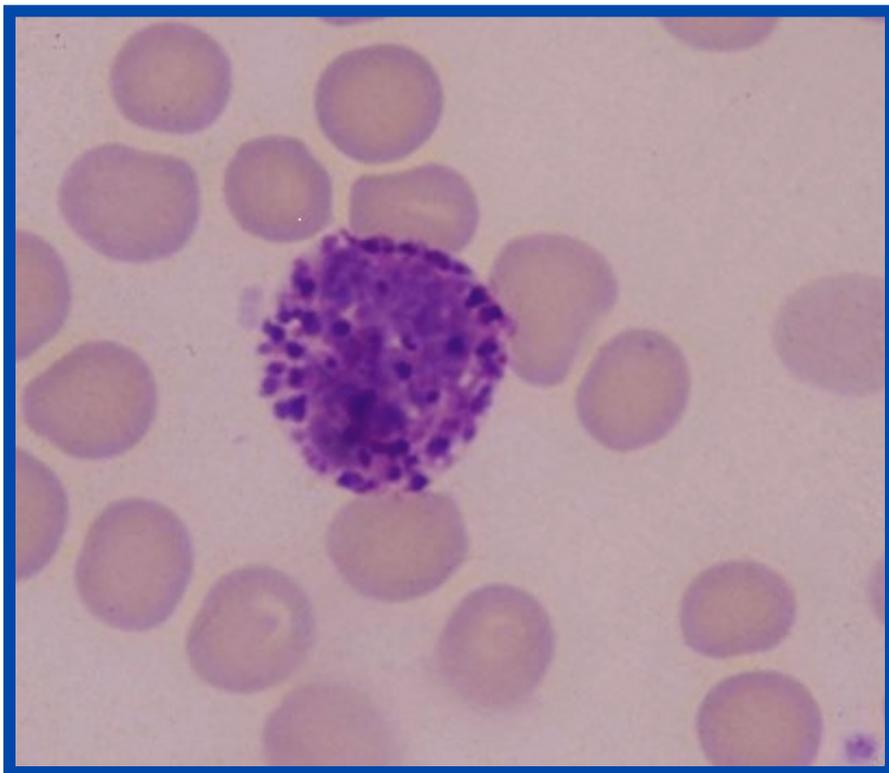
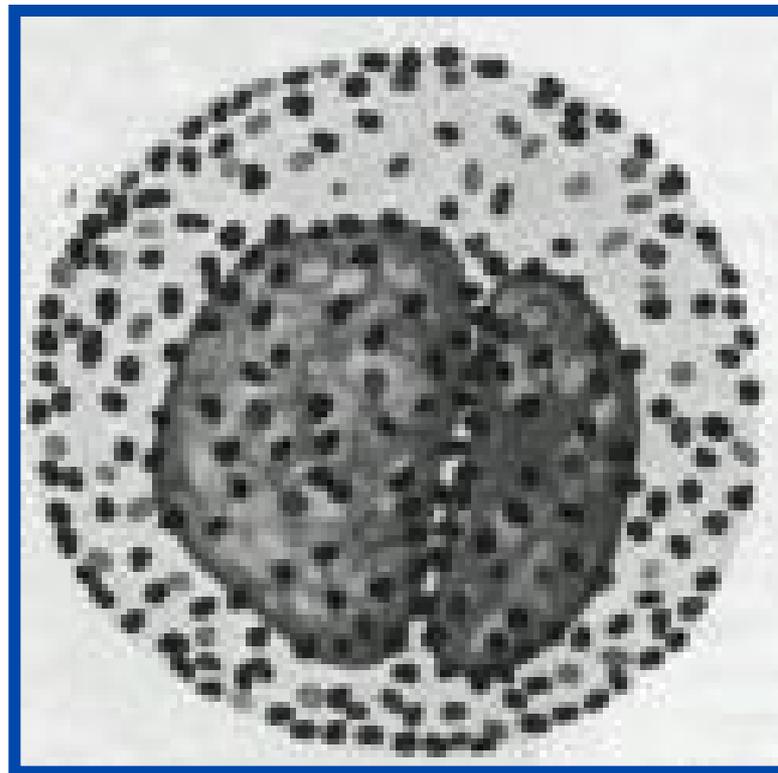


Figure 4-18 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Basófilo



Mastócito



Primeira exposição ao alérgeno

Ativação de LB e diferenciação em plasmócito

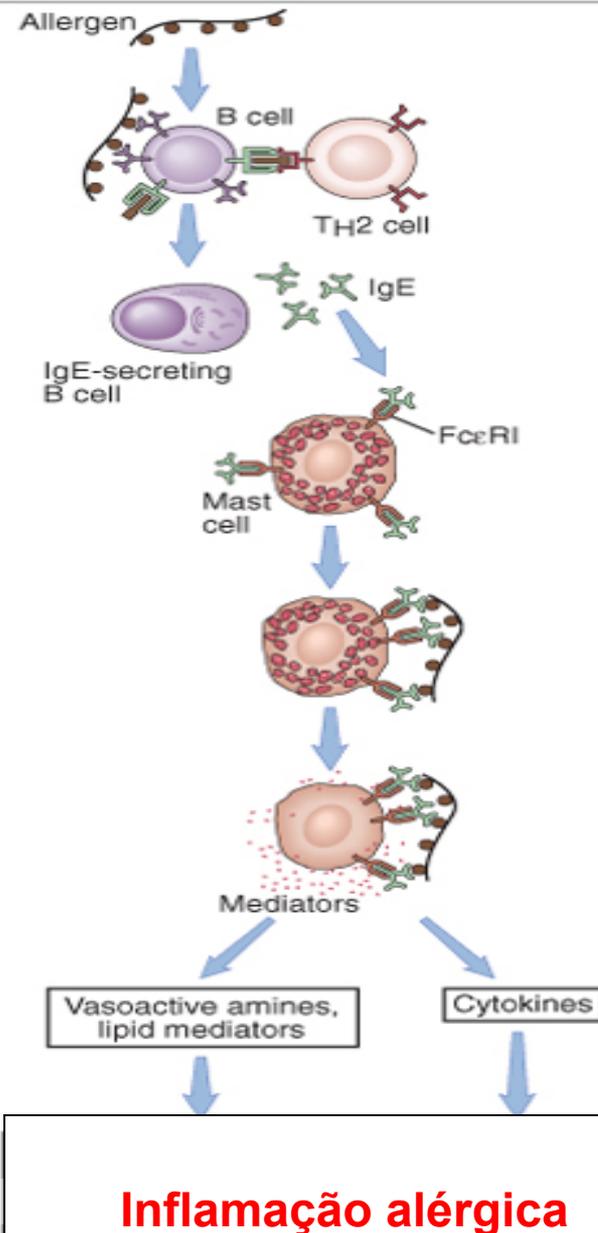
Produção de IgE

Ligação da IgE ao receptor em mastócito

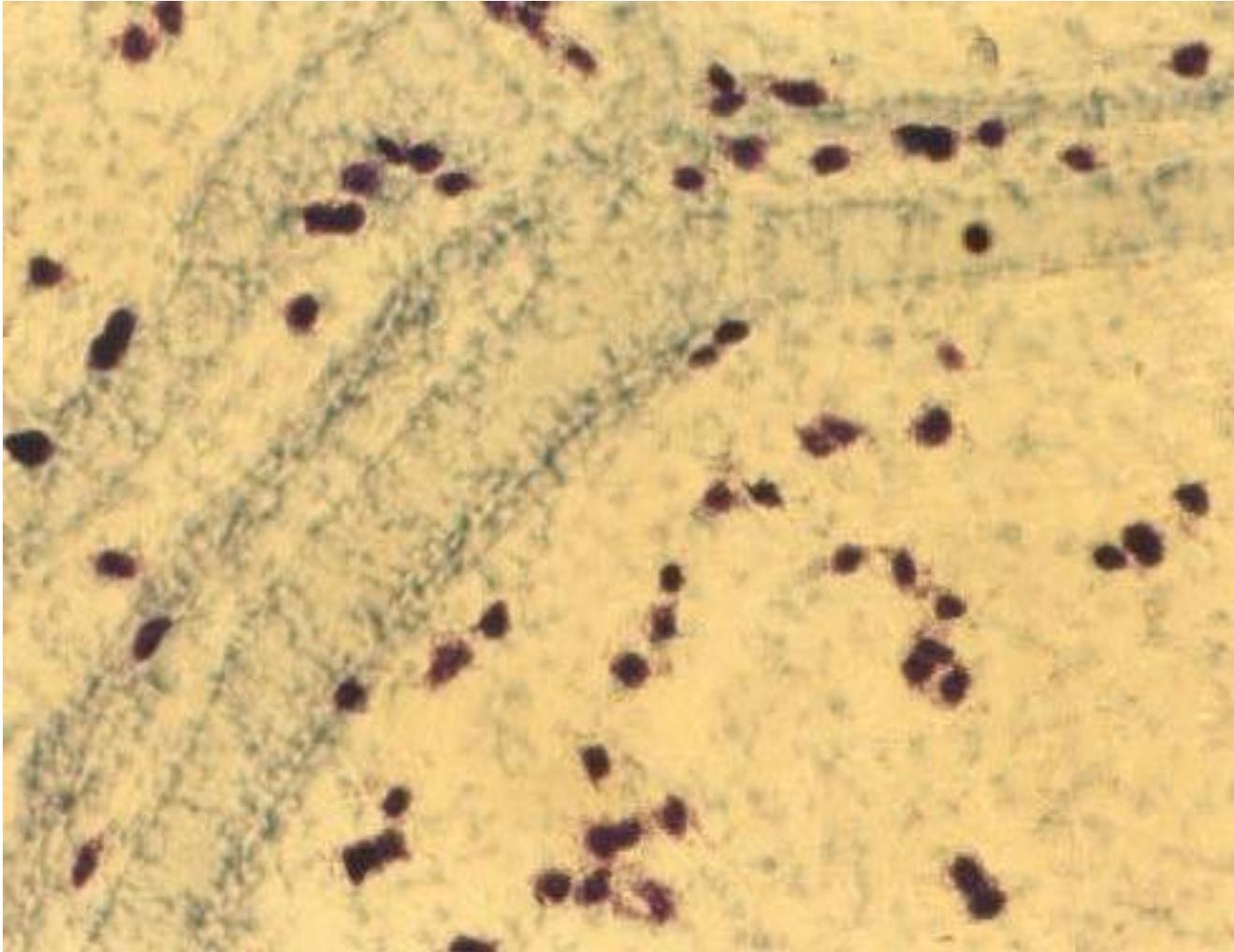
Segunda exposição ao alérgeno

Desgranulação do mastócito

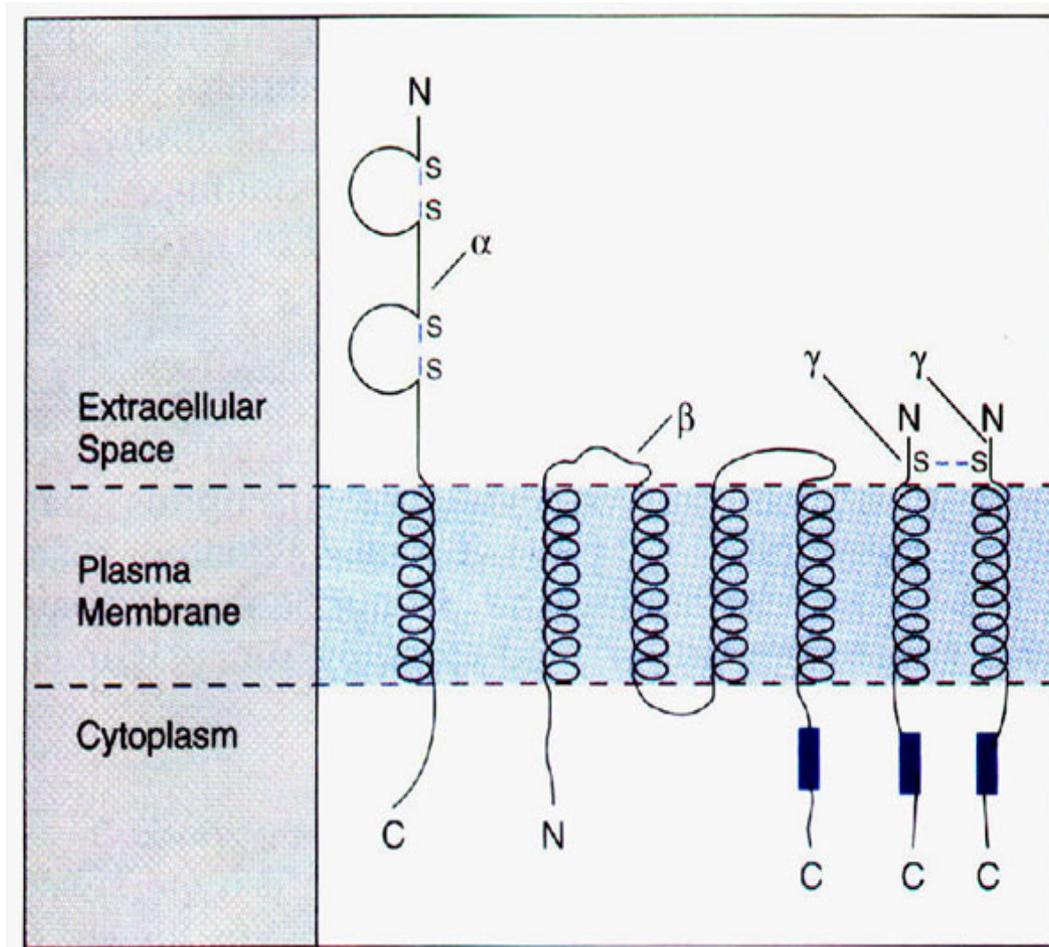
Mediadores citocinas



Mastócitos são células centrais na inflamação alérgica

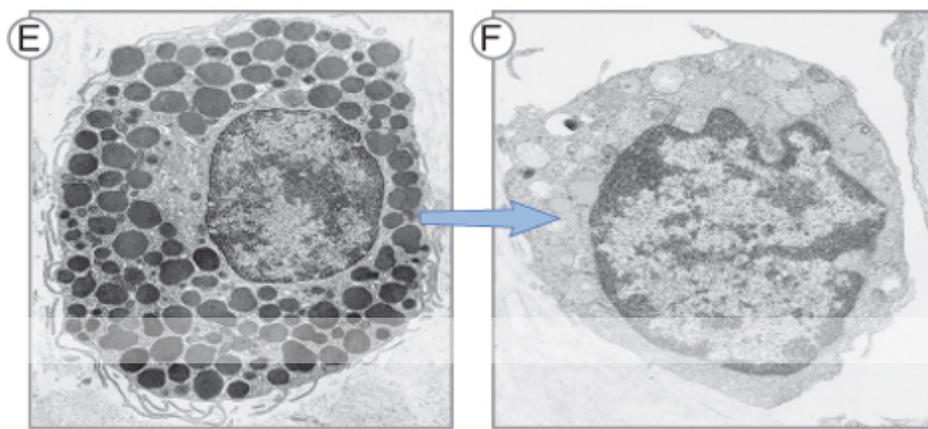
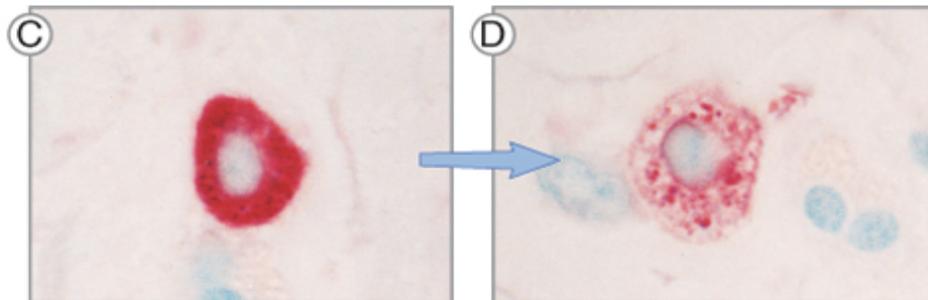
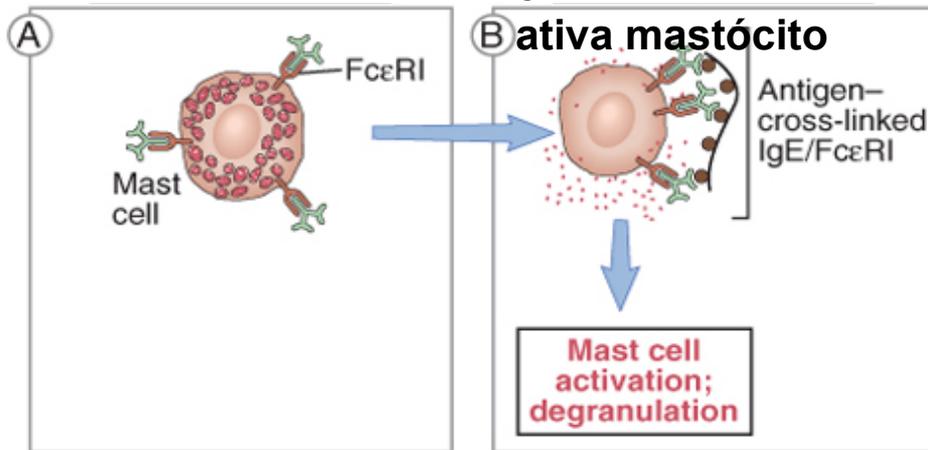


O receptor para IgE no mastócito



Mastócitos com IgE

Antígeno liga na IgE



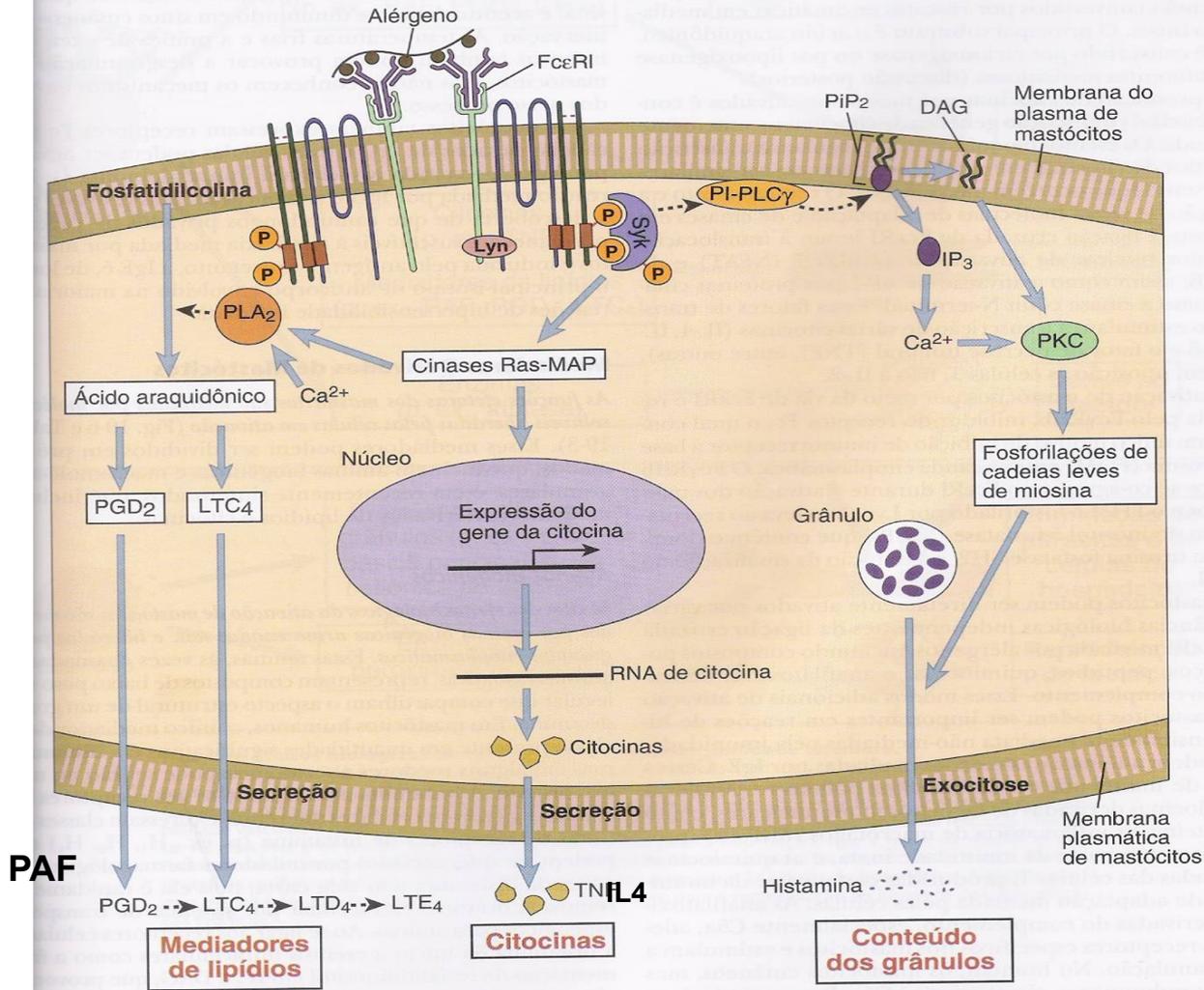
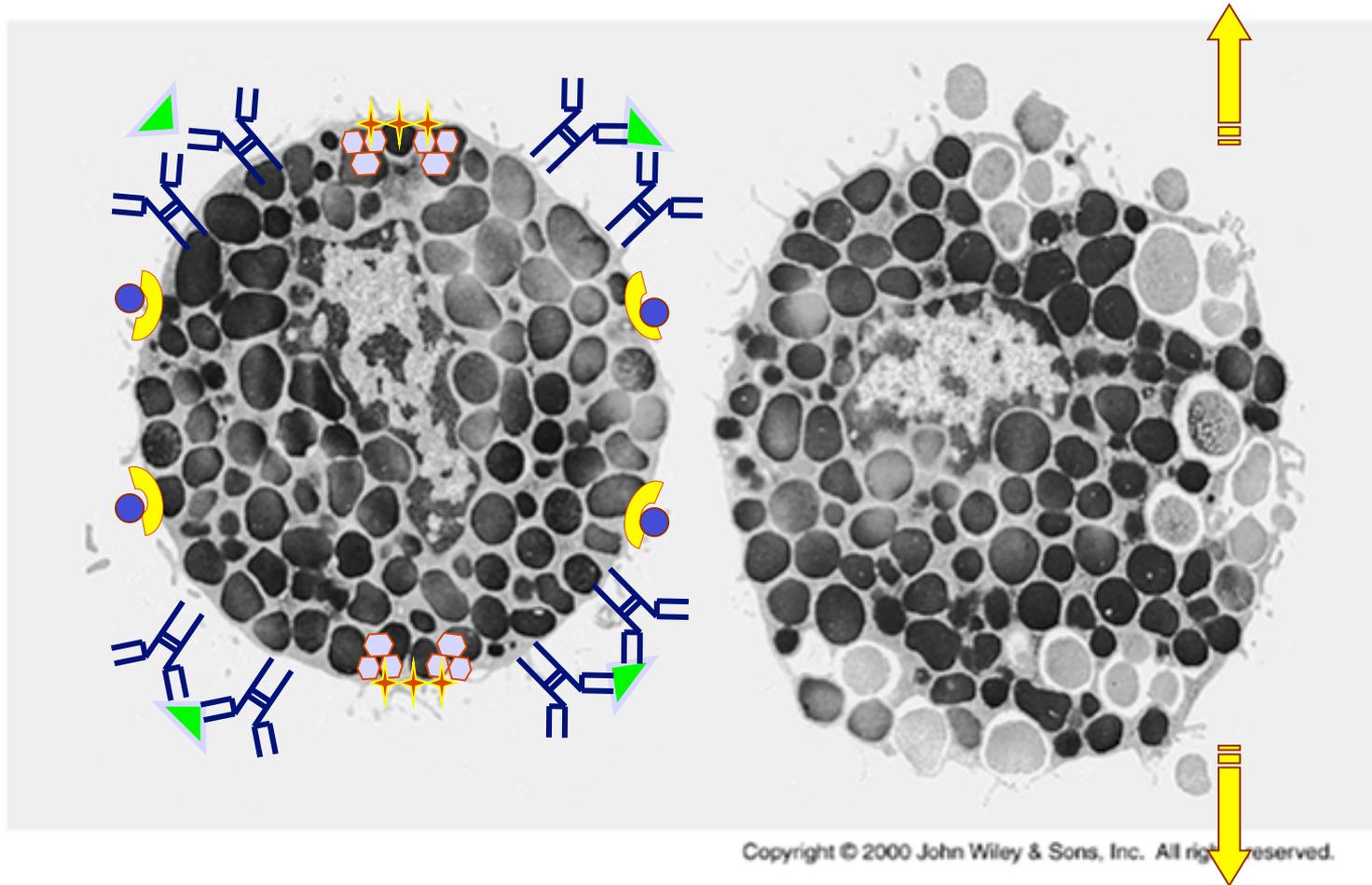


Fig. 19-5 Eventos bioquímicos da ativação de mastócitos.

Acredita-se que a ligação cruzada de IgE por antígenos ative as proteínas tirosina cinases (Syk e Lyn) que, por sua vez, ativam uma cascata de proteínas cinases (MAP) ativadas por mitógenos e uma fosfolipase C específica para fosfatidilinositol (PI-PLC γ). Essa fosfolipase catalisa a liberação de inositol trifosfato (IP₃) e de diacilglicerol (DAG) da membrana PIP₂. O inositol trifosfato provoca a liberação de cálcio intracelular do retículo endoplasmático. Cálcio e DAG ativam a proteína cinase C (PKC), que fosforila substratos como a proteína da cadeia leve de miosina, levando, assim, à degradação e liberação de mediadores pré-formados. O cálcio e as cinases MAP se combinam para ativar a enzima fosfolipase citosólica A₂ (cPLA₂), que inicia a síntese de mediadores de lipídios.

Mediador pré-formado: histamina



Mediadores produzidos após a ativação: PGs, Tx, LTs, PAF

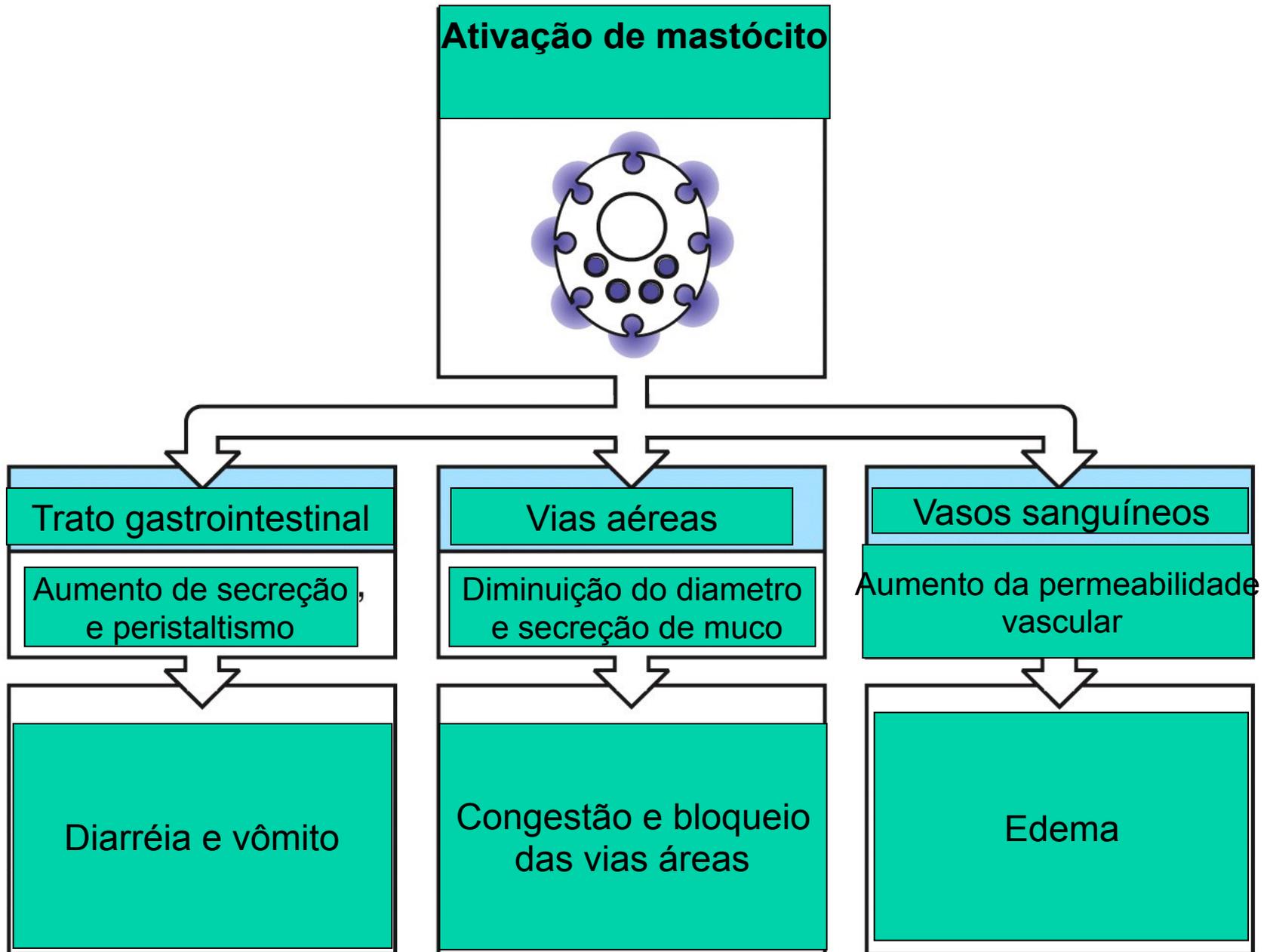


Figure 12-11 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

- **Fase imediata da reação alérgica** (inicia-se em alguns min após exposição ao antígeno e dura por 30-60 min).
 - vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular
 - depende de mediadores estocados nos grânulos (histamina) e mediadores lipídicos (PGs, LTs e PAF)

Immediate



Late phase



Figure 12-16 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Doenças alérgicas agudas:

Rinite alérgica

Dermatite atópica

Alergia à picada de insetos

Alergia à drogas

Alergia alimentar

Sintomas: pele – pápula e eritema

- edema no sub-cutâneo da sola dos pés, palma da mão, pálpebra, lábios
- urticária

respiratório – espirros, coceira, rinite, muco

gastrointestinal – cólicas, diarreia, vômito, muco

Choque anafilático

Inflamação sistêmica

Sintomas: falta de ar, pressão baixa. Inchaço em lábios e pálpebras, coceira no corpo desmaio e morte se não for atendido a tempo.

TRATAMENTO

- **Adrenalina /epinefrina** – usar em caso de choque anafilático pois é um agonista de receptor beta adrenérgico que aumenta *output* cardíaco, aumenta pressão sanguínea e relaxa músculo liso do brônquio.
- **Anti-histamínicos** : clássicos: hidroxizina, difenildramina, mepiramina etc
não sedantes : Seldane, Zyrtec etc

Corticóides: inibe a produção de mediadores inflamatórios

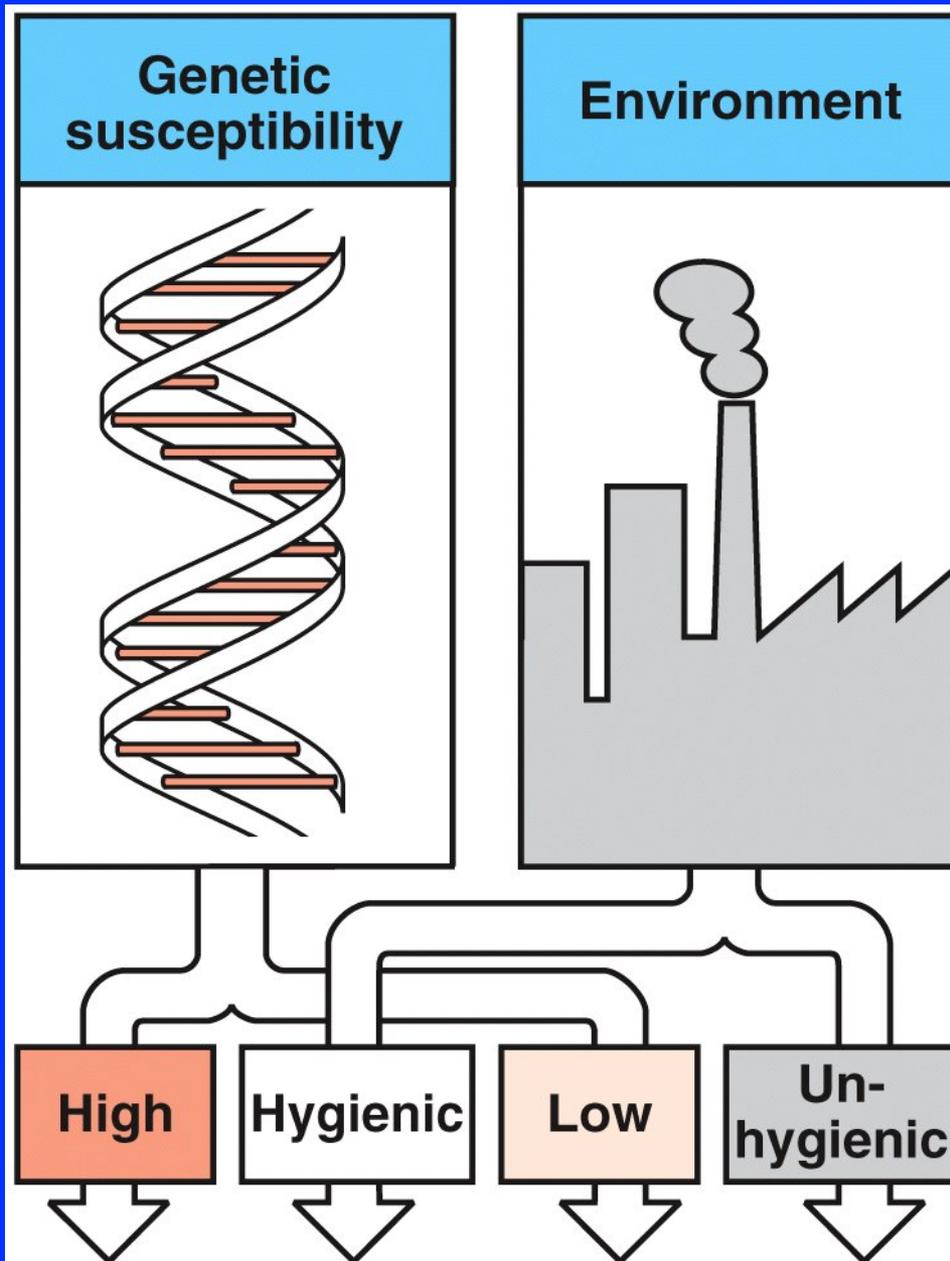


Figure 12-9 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Doença alérgica crônica : asma alérgica

Inflamação mediada por produtos de eosinófilos e LTh2 efetores

- **Sintomas** : dificuldade respiratória devido a broncoconstricção e aumento de muco

A inflamação alérgica crônica

ASMA

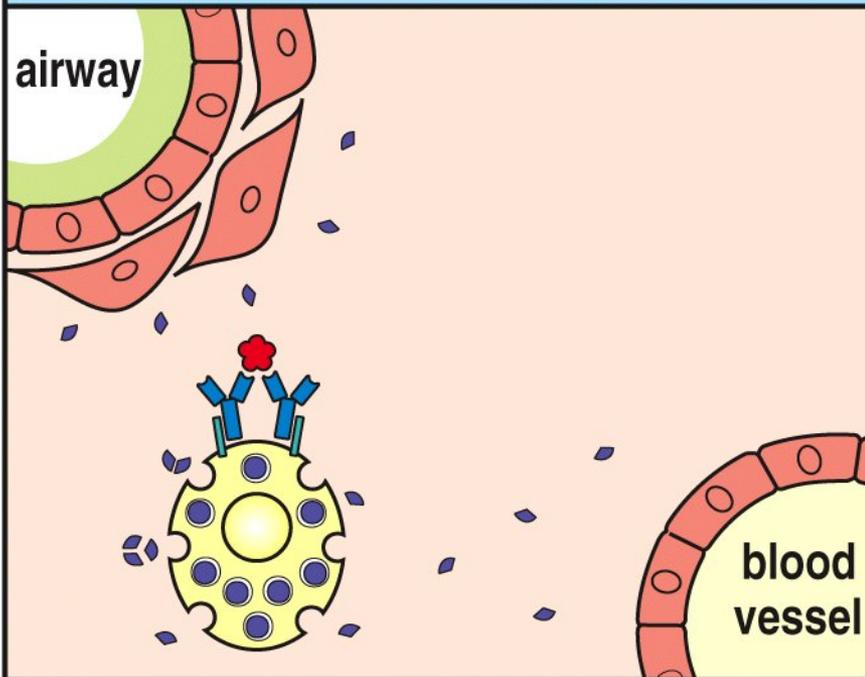
O grande vilão – O ÁCARO



Figure 12-4 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Acute responses

Inflammatory mediators cause increased mucus secretion and smooth muscle contraction leading to airway obstruction



Recruitment of cells from the circulation

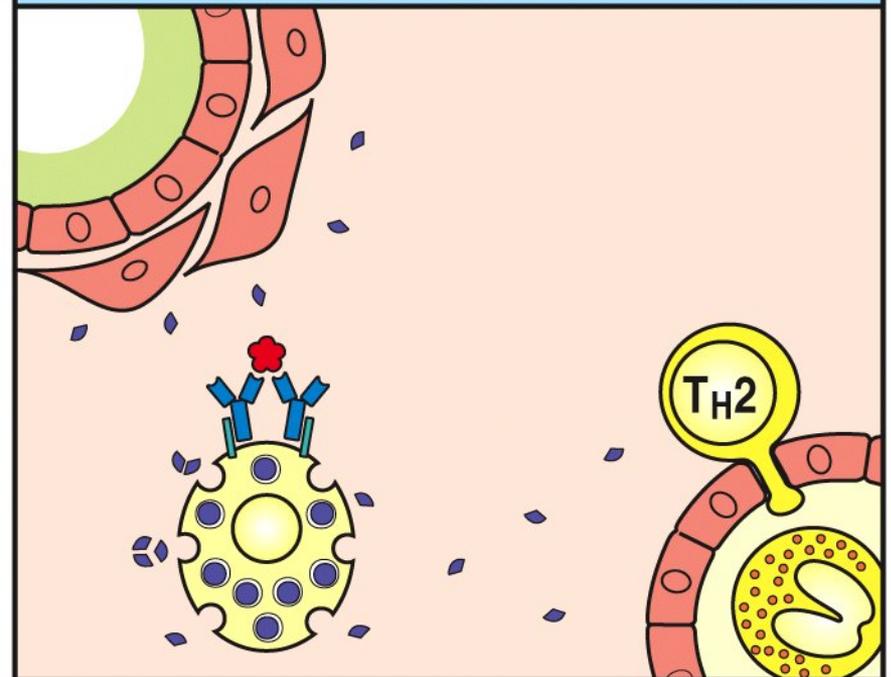


Figure 12-18 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Chronic response

Chronic response caused by cytokines and eosinophil products

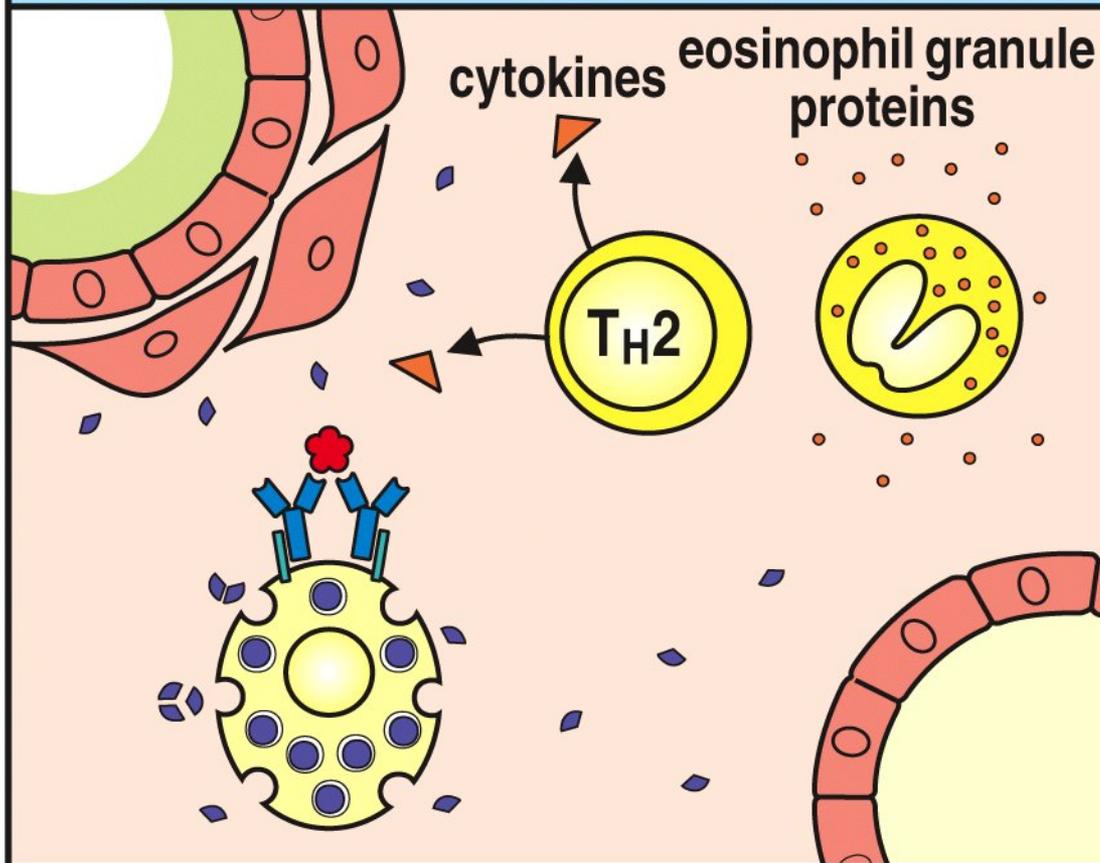
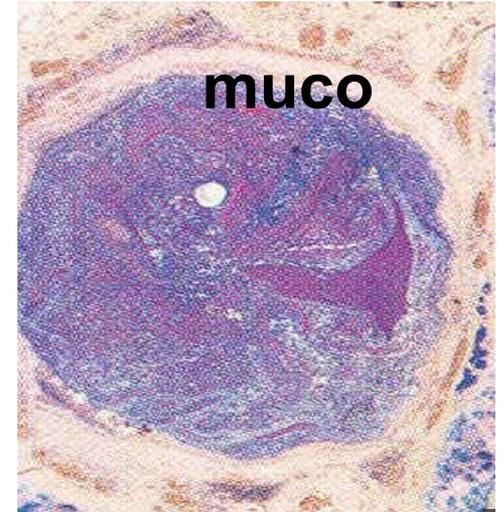
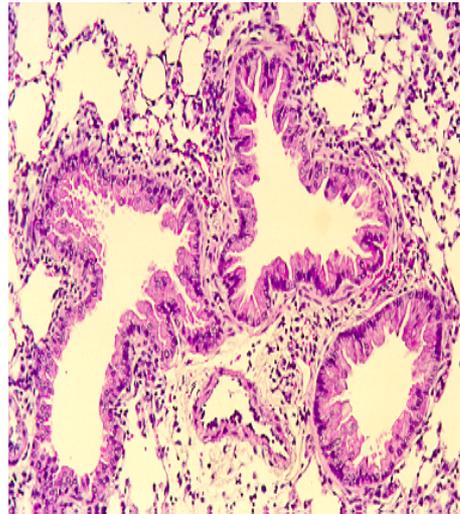
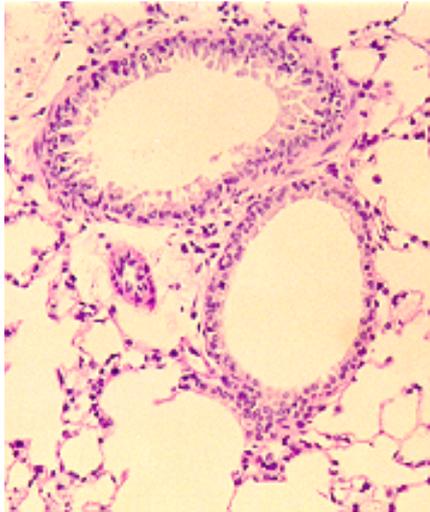
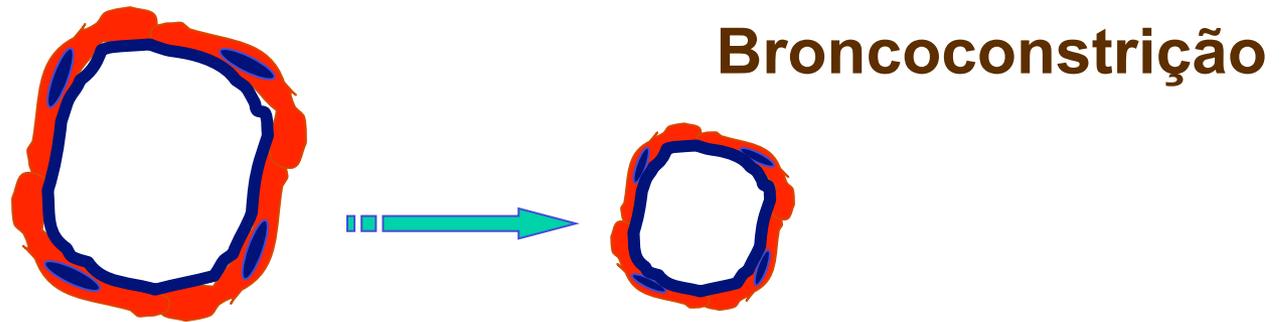


Figure 12-18 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



Recrutamento de LTh2 efetora +Ag (APC) = IL5 , eotaxina = eosinófilos

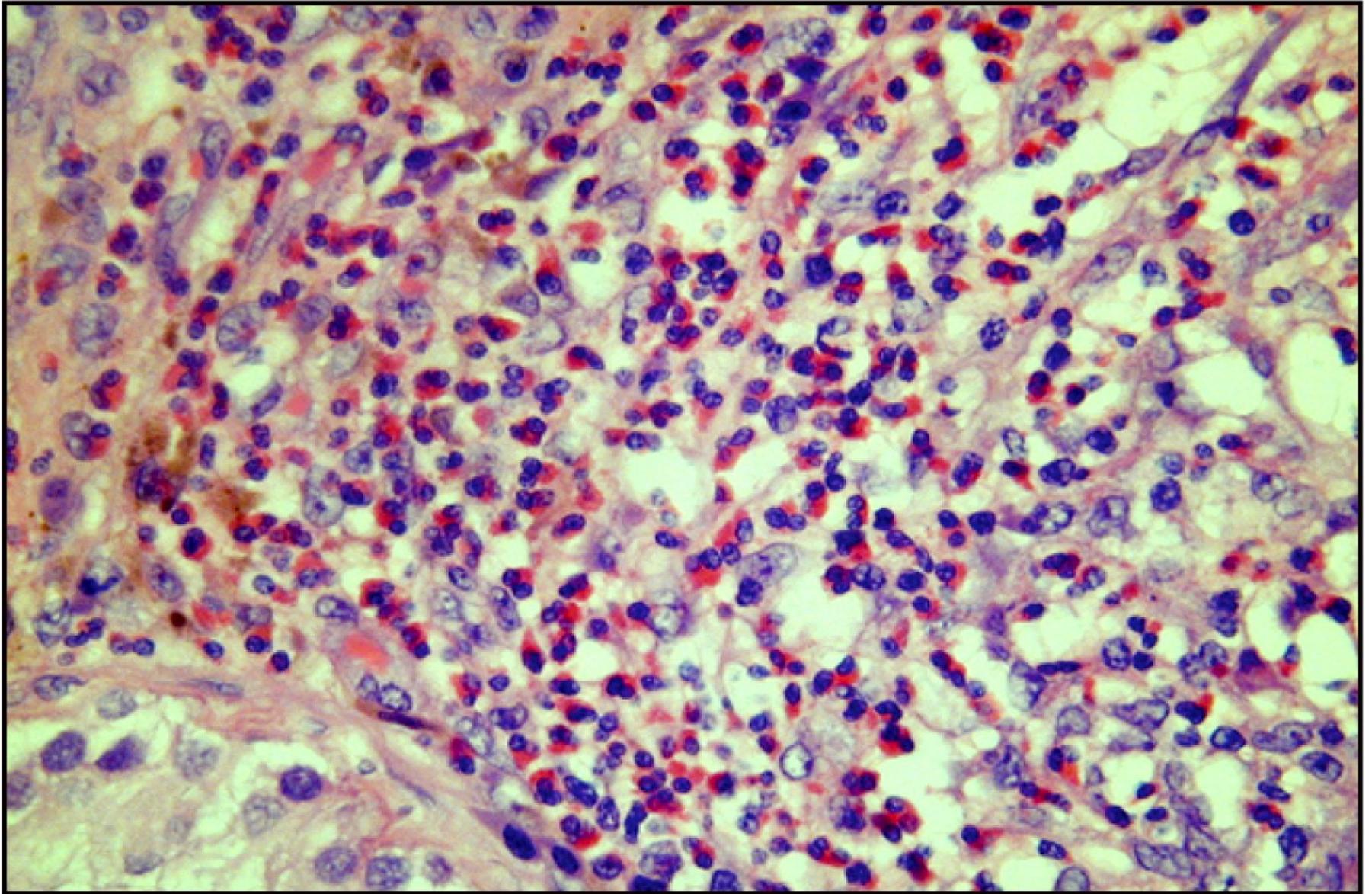


Figure 12-13 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

- Os linfócitos Th2 efetores, que migraram do sangue para o local da reação alérgica, reconhecem o antígeno que está nas APCs produzem IL4 e IL5 e eotaxina, citocinas que recrutam e ativam eosinófilos. Eosinófilos ativados liberam seus grânulos contendo várias enzimas e produzem citocinas como IL5 e mediadores lipídicos como cisteinil leucotrienos e PAF. Estes produtos dos eosinófilos promovem a inflamação alérgica.

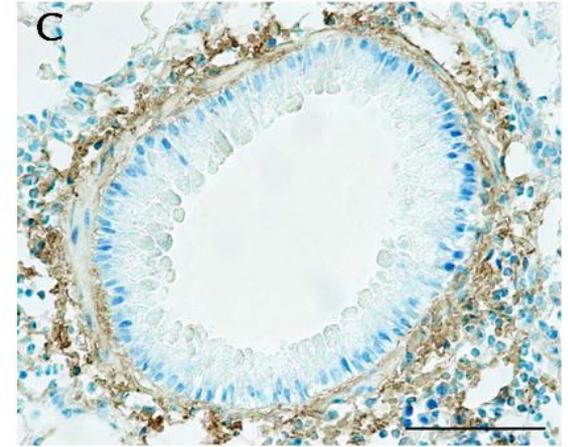
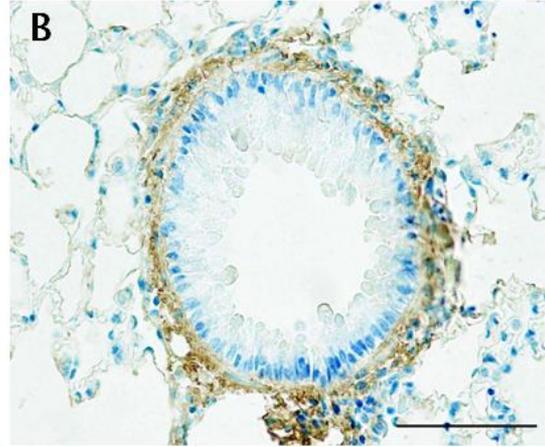
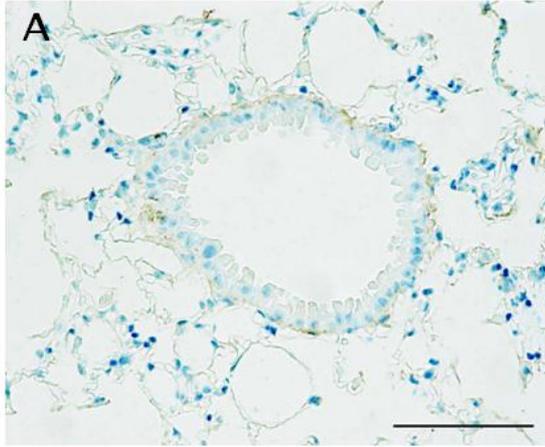
PAPEL CENTRAL DO EOSINÓFILO NA ASMA

Class of product	Examples	Biological effects
Enzyme	Eosinophil peroxidase	Toxic to targets by catalyzing halogenation Triggers histamine release from mast cells
	Eosinophil collagenase	Remodels connective tissue matrix
Toxic protein	Major basic protein	Toxic to parasites and mammalian cells Triggers histamine release from mast cells
	Eosinophil cationic protein	Toxic to parasites Neurotoxin
	Eosinophil-derived neurotoxin	Neurotoxin
Cytokine	IL-3, IL-5, GM-CSF	Amplify eosinophil production by bone marrow Cause eosinophil activation
Chemokine	CXCL8 (IL-8)	Promotes influx of leukocytes
Lipid mediator	Leukotrienes C4, D4, E4	Cause smooth muscle contraction Increase vascular permeability Increase mucus secretion
	Platelet-activating factor	Attracts leukocytes Amplifies production of lipid mediators Activates neutrophils, eosinophils, and platelets

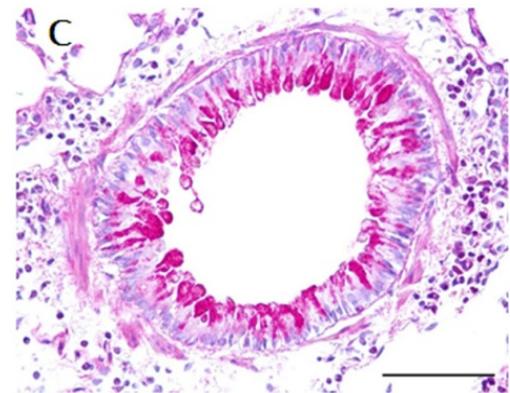
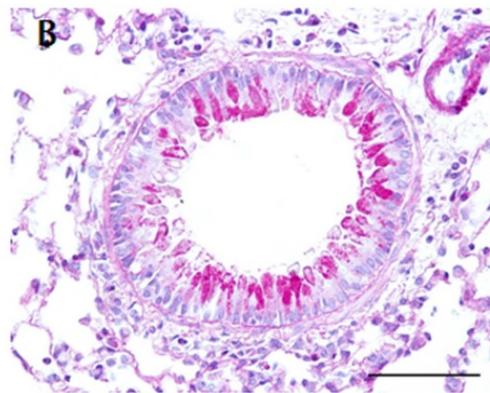
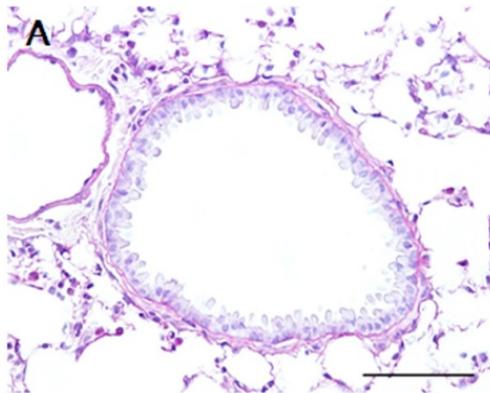
Figure 12-14 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

colágeno

o



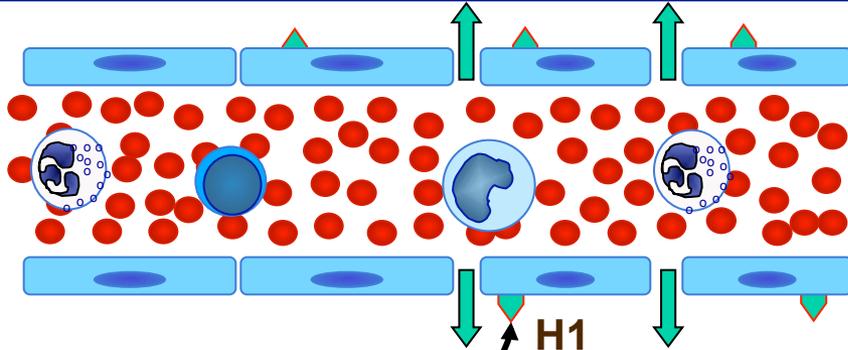
Muco



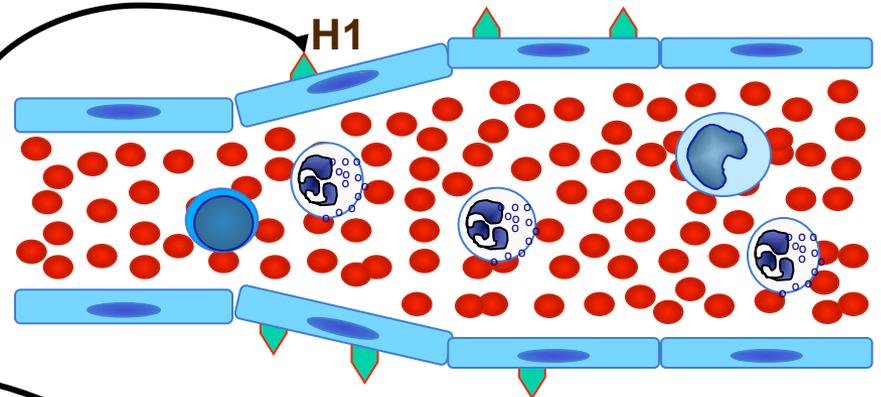
Mediadores farmacológicos das reações alérgicas

Histamina

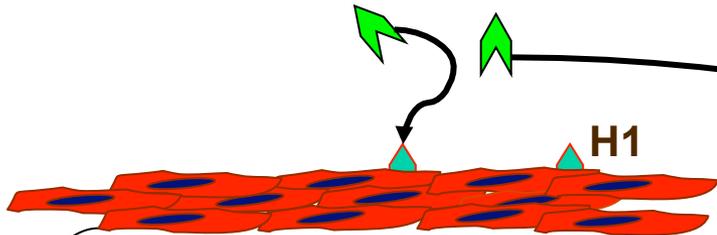
vênulas - aumento da permeabilidade vascular



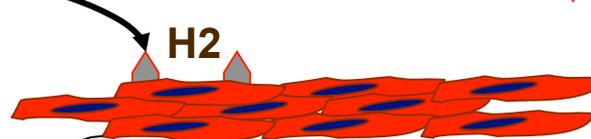
arteríolas - vasodilatação



Histamina



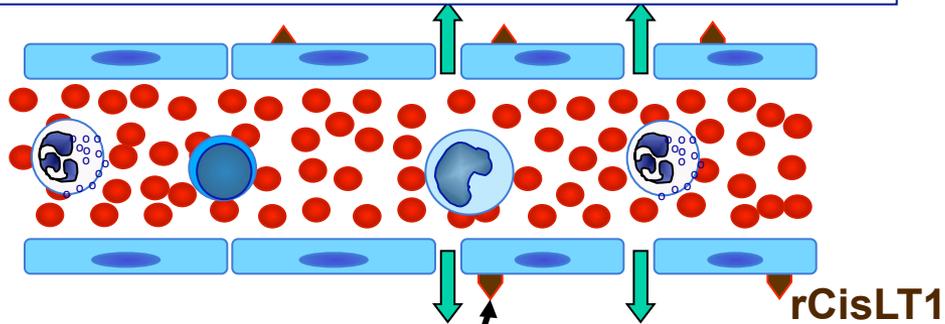
músculo liso - vasos de grande calibre, árvore brônquica, intestino - contração



músculo liso em vasos de pequeno calibre - relaxamento

CisLT

vênulas - aumento da permeabilidade vascular

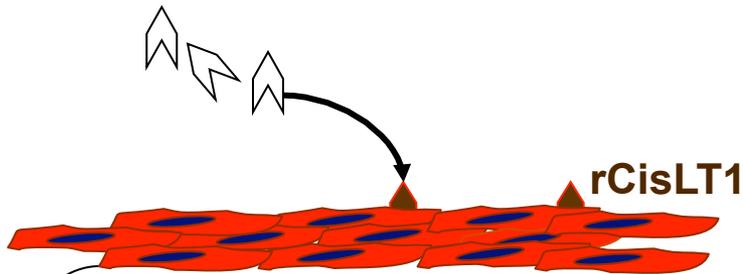


célula endotelial

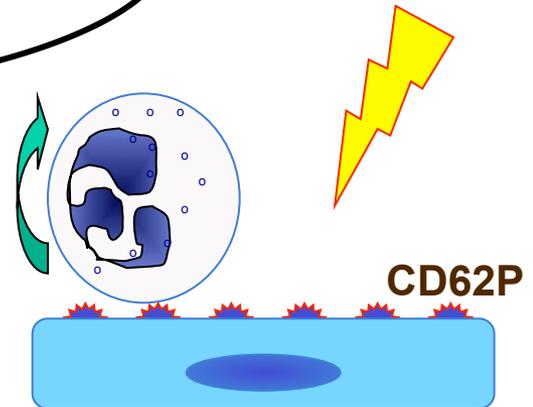


rCisLT1

CisLT



músculo liso - brônquios - contração



Citocinas envolvidas nas reações alérgicas

De mastócitos – IL4 (induz *switch* em LB para IgE)
IL13 (promove eixo Th2)

De linfócitos Th2 – IL5 (produção/ativação de eosinófilos)
eotaxina (quimiotaxia para eosinófilos)

Tratamento das reações alérgicas: farmacológicos

- **Anti-histamínicos** : clássicos: hidroxizina, difenildramina, mepiramina etc
- não sedantes : Seldane, Zyrtec etc
- **Corticóides** : dexametazona, beclometazona, etc
- **Estabilizante de mastócitos:** cromoglicato de sódio (Intal) impede a entrada de calcio no mastócito que é essencial para a desgranulação
- **Antagonistas de leucotrienos D4:** montelukast e zafirlucaste (Singulair, Accolate) são usados no tratamento de asma
- **Adrenalina ou epinefrina** – usar em caso de choque anafilático pois é um agonista de receptor beta adrenérgico que aumenta output cardíaco, aumenta pressão sanguínea e relaxa músculo liso do brônquio.

Outros tratamento das reações alérgicas:

1) Reversão do balanço Th1/Th2

- Administração de citocinas Th1 como IFN γ
- **Vacinação** : peptídeos do alérgeno mais adjuvante CpG (olignucleotídeos que mimetizam Ag microbiano e induz forte resposta Th1)
- **Dessensibilização** : doses baixas e repetidas do alérgeno podem induzir anergia ou induzir linfócitos Treg

2) Inibição da produção de IgE

- Anticorpo anti - IL4

3) Inibir a ligação da IgE com o seu receptor

- Anticorpo anti – Fc γ R

4) Inibir a migração de eosinófilos

- Bloqueio do receptor para IL5 e da eotaxina

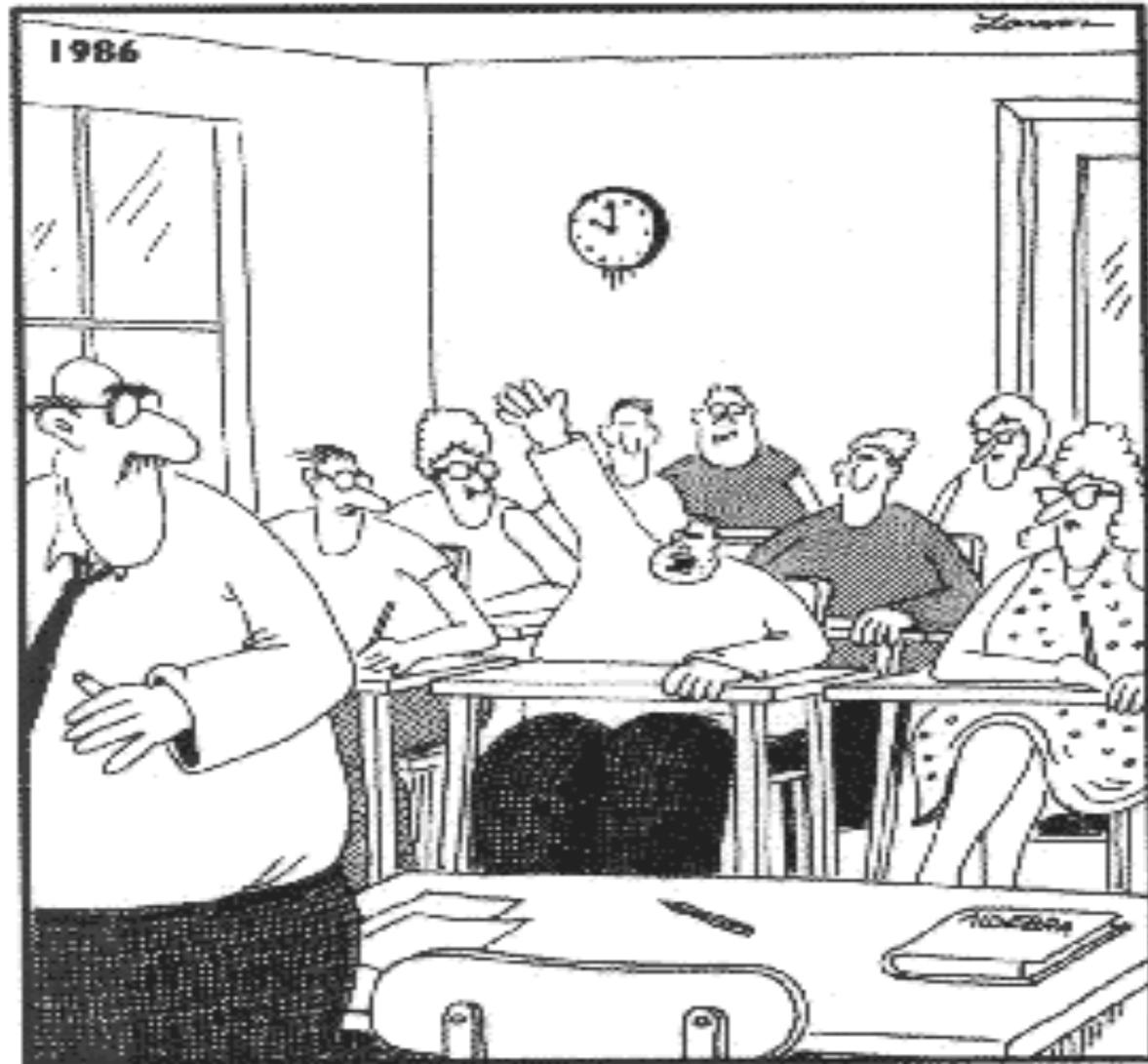
ESTUDO

Alergia X Intolerância Alimentar

Caso Clínico- alergia a nozes

Do





**Professor me dispense por favor pois
meu cérebro está cheio!**