

Integrado Farmácia

Hipersensibilidades

Profa. Dra. Bruna Alencar

2022

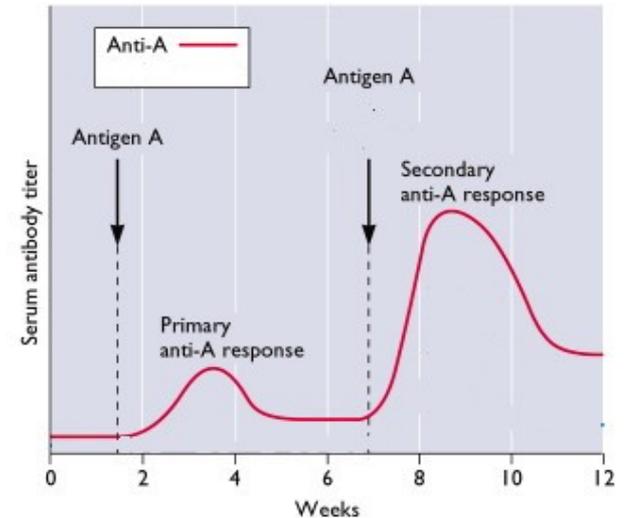
Hipersensibilidades: características gerais

- Reações inapropriadas → dano tecidual.
- Antígenos exógenos (alergias) ou próprios (autoimunidade).
- Tendem a ser crônicas e progressivas.

Mecanismos

- Mecanismos são os mesmo utilizados para eliminar patógenos.
- Respostas imunes adaptativas - células T e B.
- Sensibilização → re-exposição (sintomas)

Períodos curtos ou longos
(memória imunológica)



Tipos de reações de hipersensibilidade

Tipo	Mecanismo
I (imediate)	IgE, Th2
II	IgM/IgG
III	Complexos imunes (IgM/IgG)
IV (tardia)	T CD4/CD8

Tipo I - Hipersensibilidade imediata

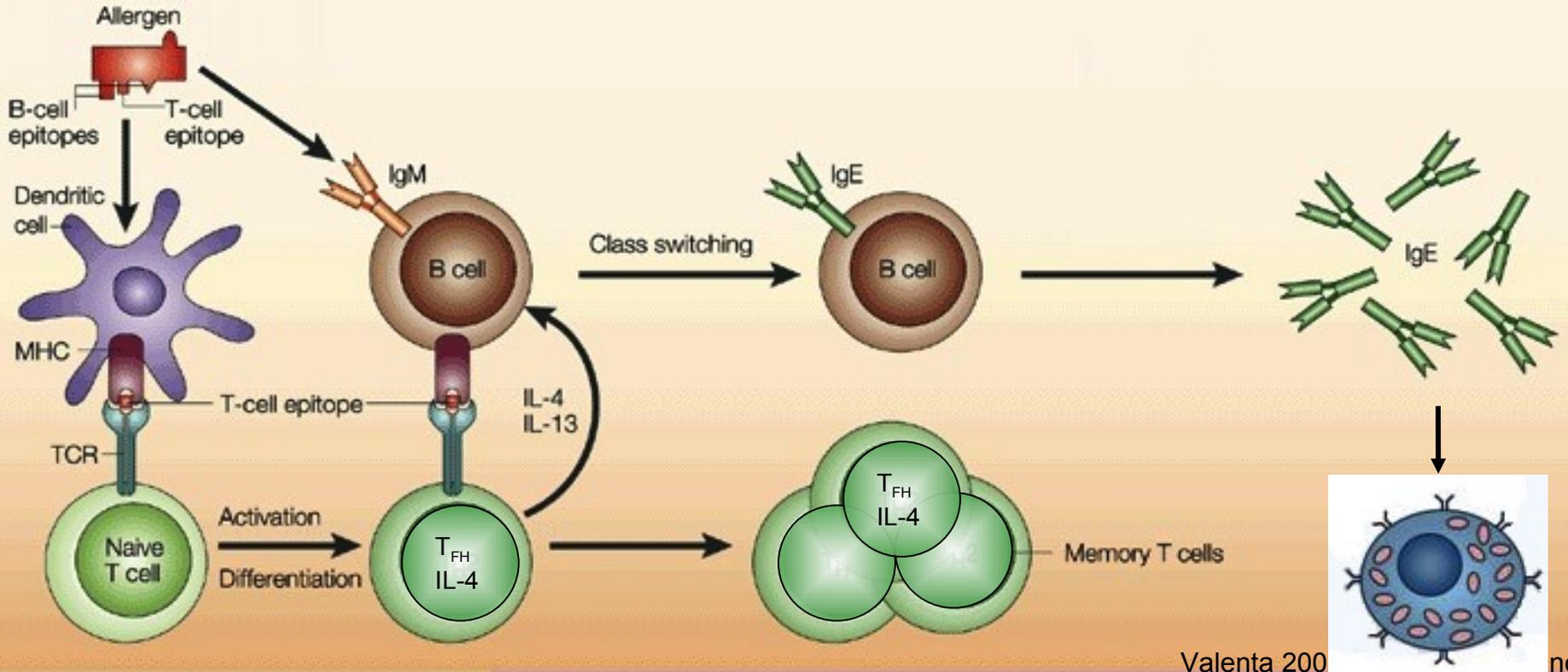
Células Th2, IgE

Alergia ou atopia

- Geralmente em resposta a antígenos ambientais inofensivos - alérgenos.
- Doença imunológica mais prevalente: cerca de 20% da população.
- Três fases: sensibilização, imediata e tardia (não confundir com tipo 4!!!).

Sensibilização

a Sensitization and memory



Células T_{h2} e T_{FH}

IL-4

IL-5

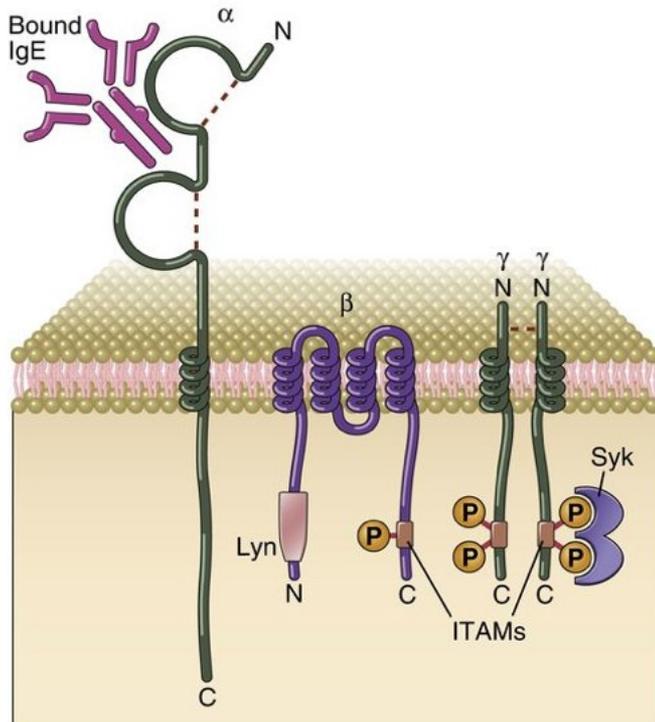
IL-13

Células B

Troca de isotipo
p/ IgE

Ligação de IgE
a mastócitos

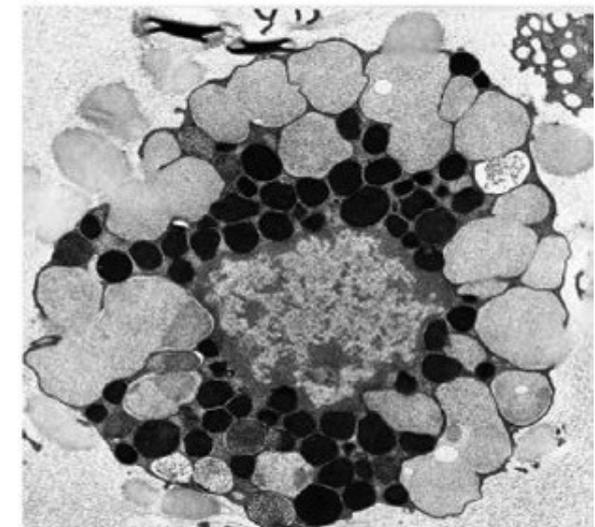
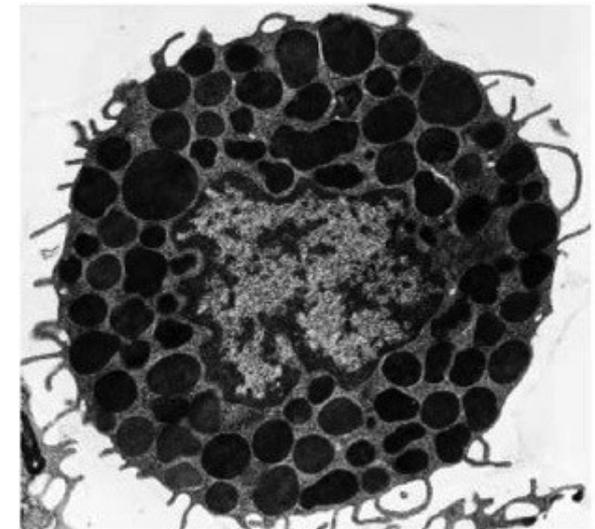
O que o $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$ tem de especial?



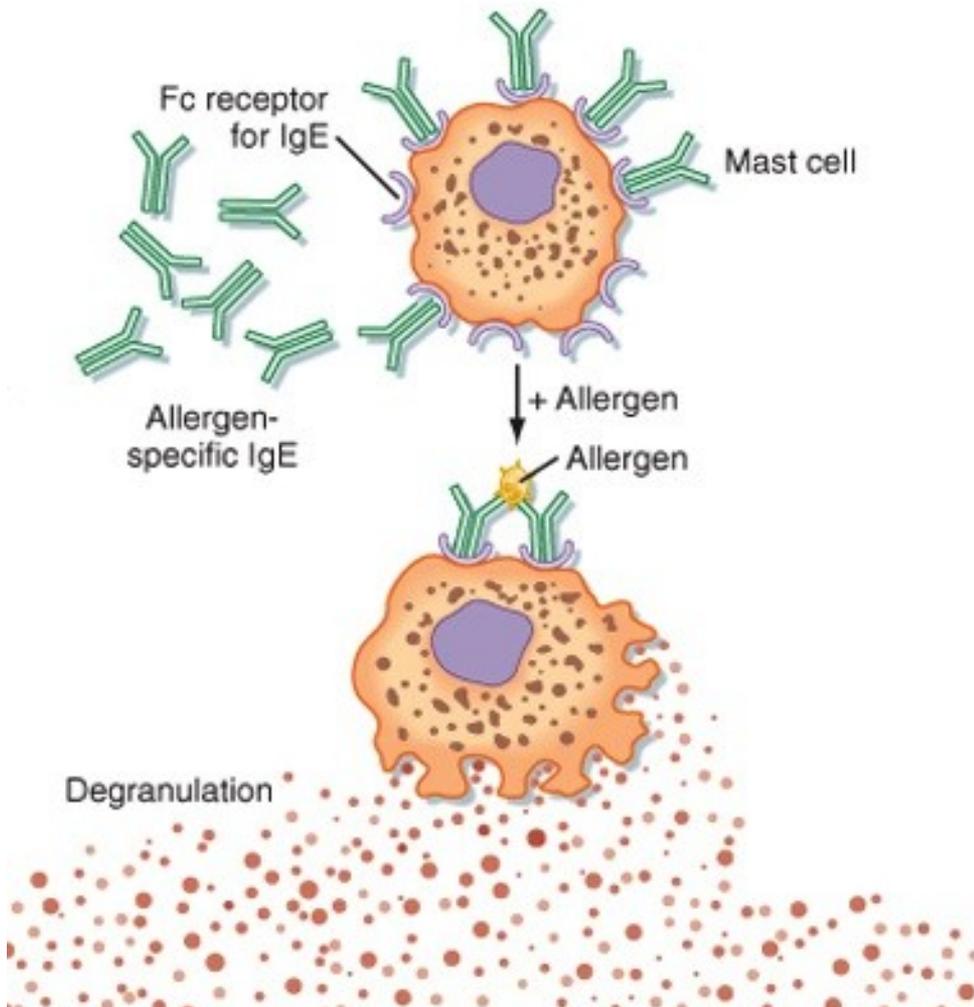
- Receptor de alta afinidade.
- Consegue ligar ao anticorpo IgE sozinho (não ligado ao antígeno).
- O mastócito ligado ao IgE fica pronto para degranular ao encontrar o antígeno.

Fase 2: re-exposição e resposta imediata

Mastócito



Degranulação



Ativação de mastócitos

Ligação de antígenos à IgE na superfície do mastócito.

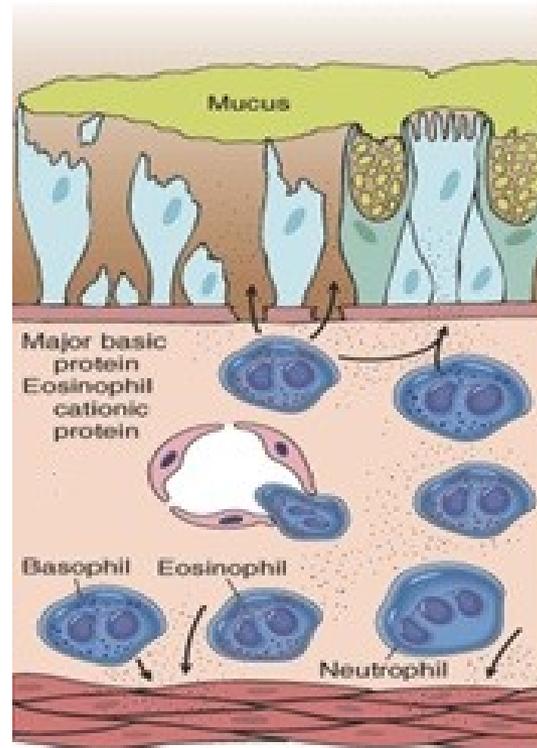
- Secreção de grânulos pré-formados (histamina e enzimas).
- Produção e liberação de mediadores lipídicos (prostaglandinas, leucotrienos e PAF).
- Produção de citocinas (IL-4, IL-5, IL-13, MIP-1 α , TNF, IL-3).

Efeitos:

- Aumento da permeabilidade vascular.
- Contração de músculos lisos.
- Vasodilatação.
- Secreção de muco.
- Recrutamento de leucócitos.

Fase tardia da hipersensibilidade imediata

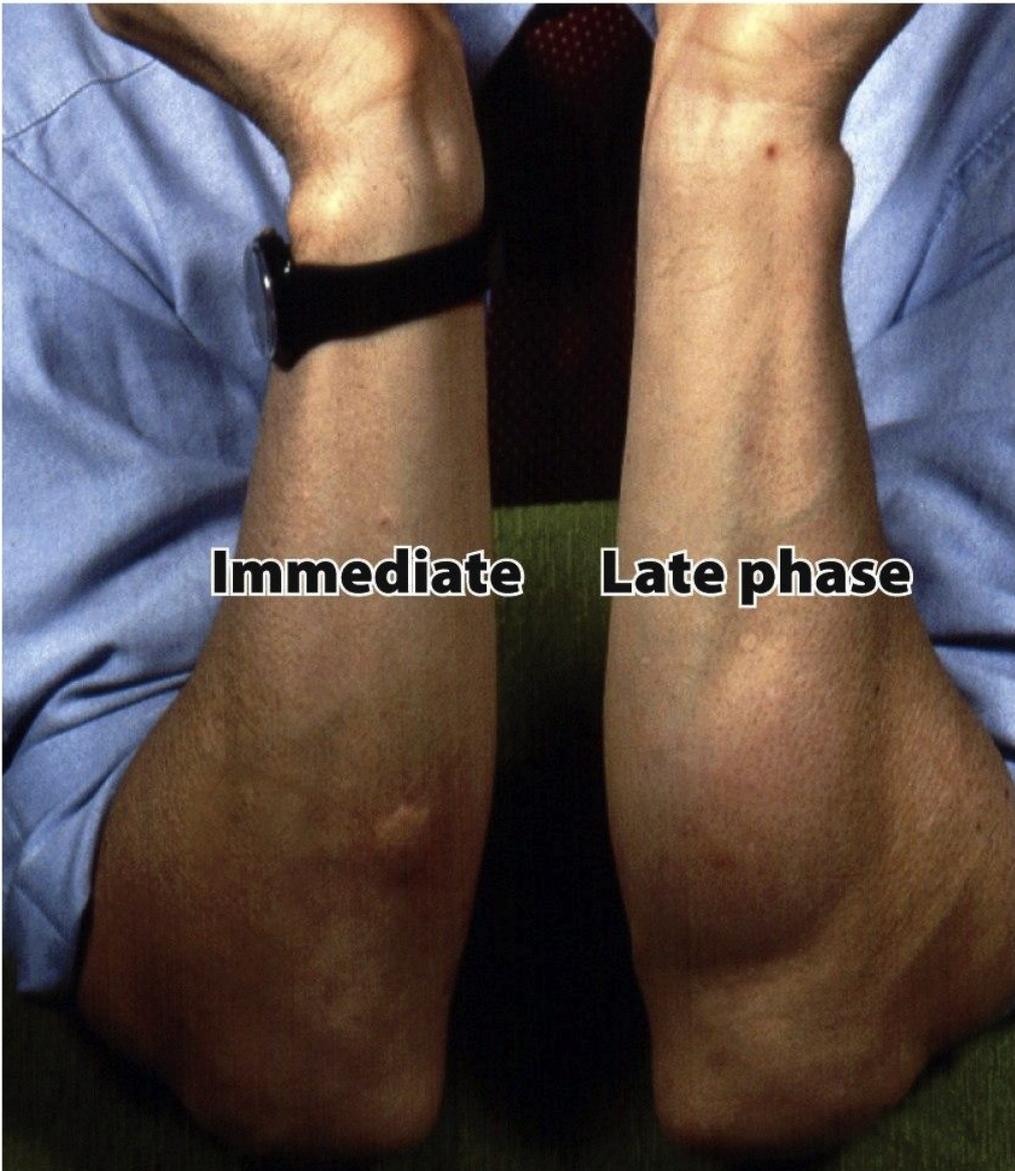
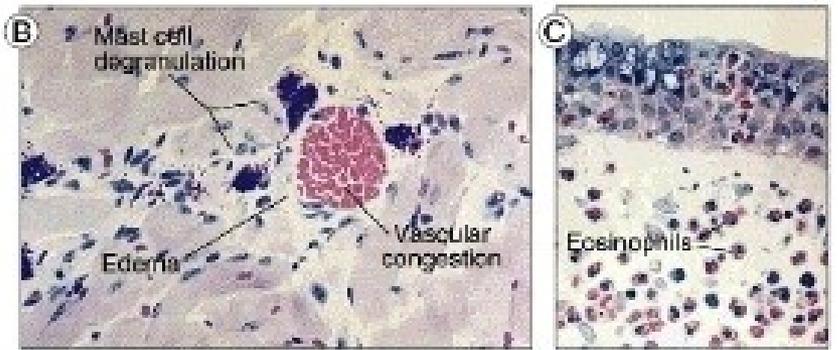
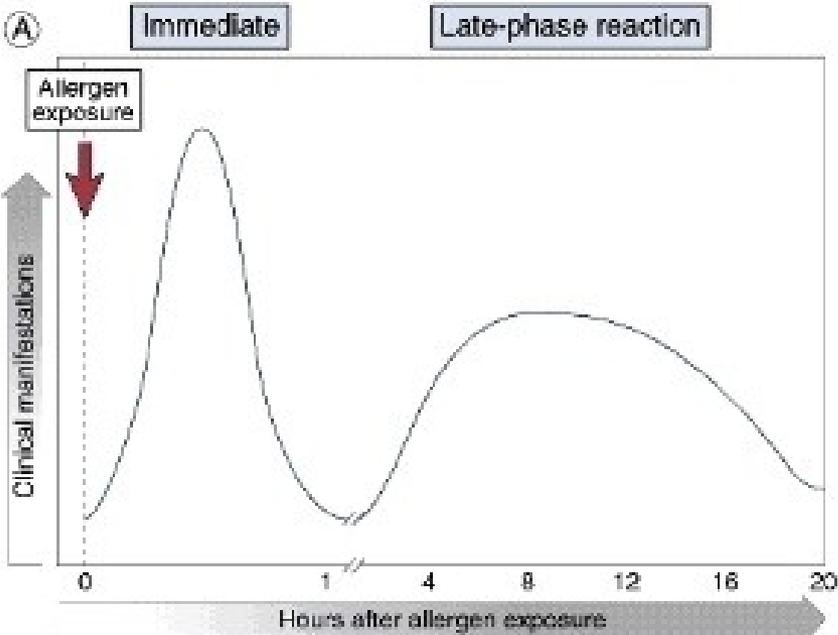
- Horas mais tarde.
- Acúmulo de leucócitos inflamatórios.
- Citocinas dos mastócitos = recrutamento de outros leucócitos.



C. LATE PHASE (HOURS)

Eosinófilos, basófilos, T CD4 Th2,
macrófagos e neutrófilos

Evolução das manifestações:



Copyright © 2003, Elsevier Science (USA). All Rights Reserved.

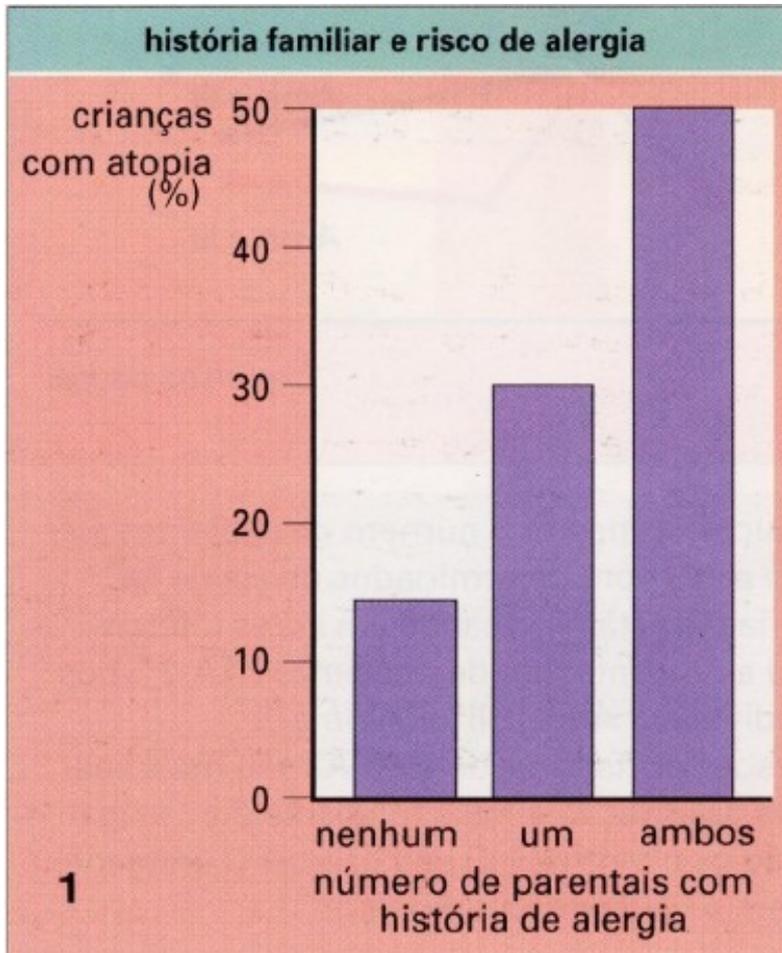
Figure 13-14 part 2 of 2 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Abordagens terapêuticas

Fármacos

- Anti-histamínicos - bloqueiam receptores de histamina - impedem formação de edema. Úteis na reação imediata.
- Corticosteróides - reduzem produção de citocinas.
- Adrenalina - relaxamento músculos lisos.
- Cromoglicato de sódio - antagoniza degranulação dos mastócitos.
- Antagonistas de receptores de leucotrienos ou inibidores de síntese de leucotrienos (ex. Singulair) – tratamento crônico, não agudo.
- Salbutamol: ação broncodilatadora de curta duração.

Susceptibilidade genética - indivíduos atópicos

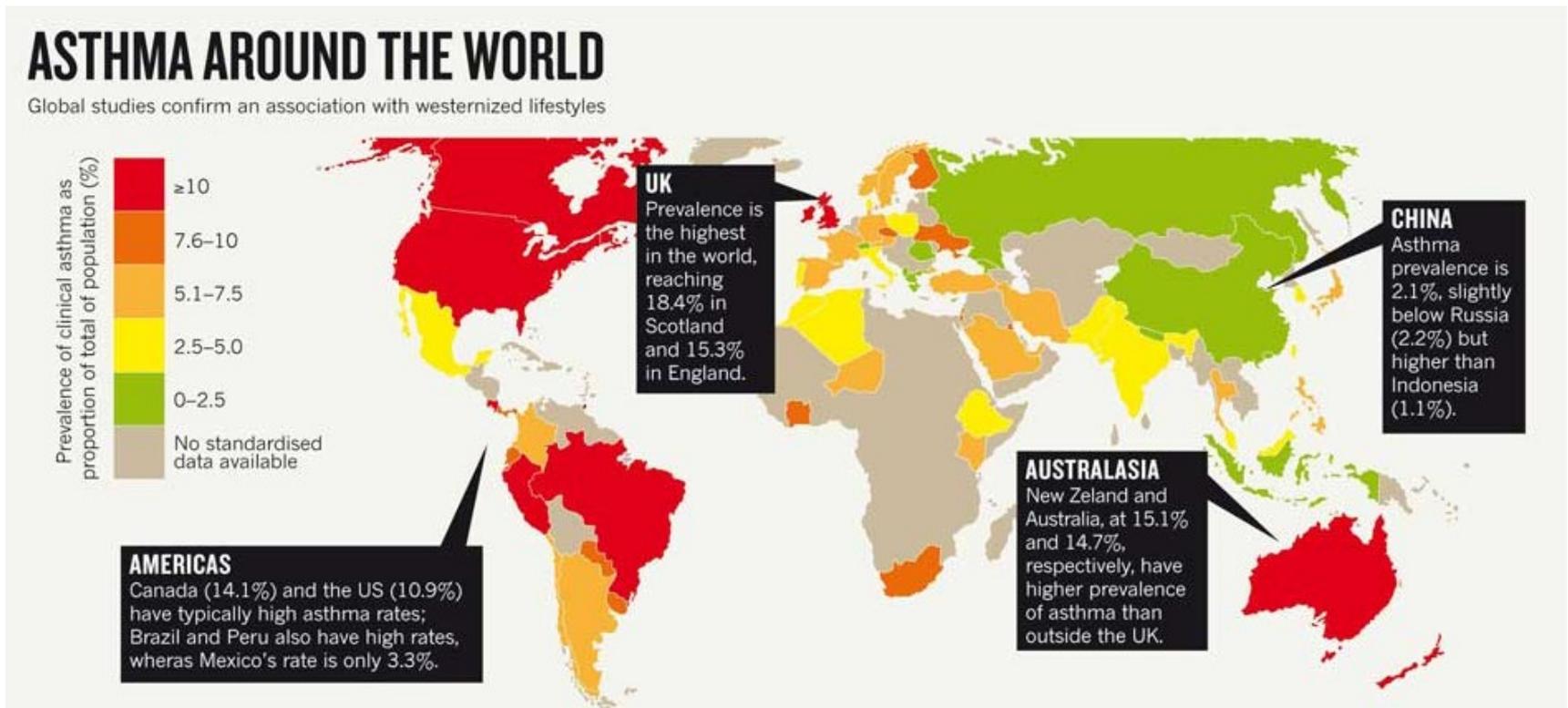


Região cromossômica	Genes candidatos
5q31-32	IL-4, IL-5, IL-13, CD14, LTC4S, etc
6p21	HLA-DRB1, HLA-DQB1, HLA-G, TNF, LTA
11q13	FcεRI
12q14	Stat6, IFN γ , SCF, NOS1
16q	IL-4RA

Influência do ambiente, momento de exposição ao alérgeno.

Fatores ambientais e histórico de infecções

- Incidência de alergia vem aumentando em países desenvolvidos.
- Maior incidência em países mais industrializados.



Exemplos de hipersensibilidades de tipo I

Exposição	Síndrome	Alérgenos comuns	Sintomas
Mucosa respiratória	Rinite alérgica		Prurido nasal Congestão Secreção de muco
	Asma		Broncoespasmo Inflamação crônica
Mucosa intestinal	Alergia a alimentos	 	Cólica, vômito, diarréia, eczema
Pele	Urticária	 	Prurido Erupções cutâneas
Circulação	Choque anafilático	 	Urticária Edema laríngeo Hipotensão

Reação anafilática

- Reação alérgica sistêmica.
- Alérgeno presente na circulação - injetado, picada de inseto, absorção em mucosa.
- Ativação de mastócitos em vários tecidos, mediadores vão para a corrente sanguínea e atuam no corpo todo.
- Vasodilatação - edema em vários tecidos, queda de pressão (choque).
- Constrição de vias aéreas superiores e inferiores, edema laríngeo, supermotilidade intestinal, superprodução de muco, lesões urticárias.

Reação anafilática

SINTOMAS:

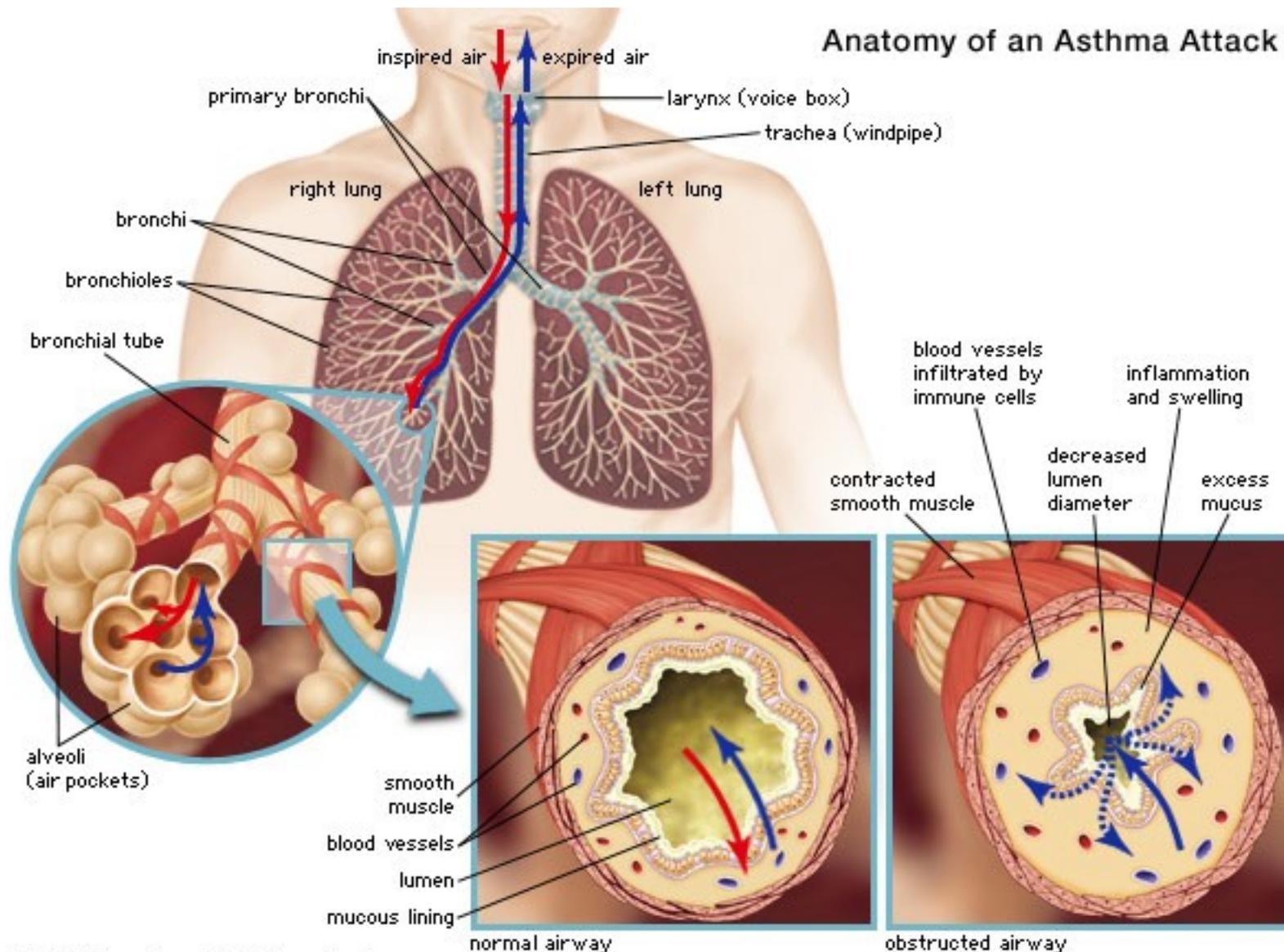
- Tontura, desmaio, queda de pressão, dificuldade de engolir, urticária, vermelhidão na pele, inchaço no rosto, língua e lábios, náuseas, vômito, dor abdominal, diarreia, tosse, falta de ar.



TRATAMENTO:

- Adrenalina = reverte efeitos broncoconstritivos e vaso dilatadores, melhora débito cardíaco.
- Anti-histamínicos e corticóides intravenosos.

Asma



Tipo II - Mediada por anticorpos

Antígeno normalmente fixo em células

Tecido-específicas

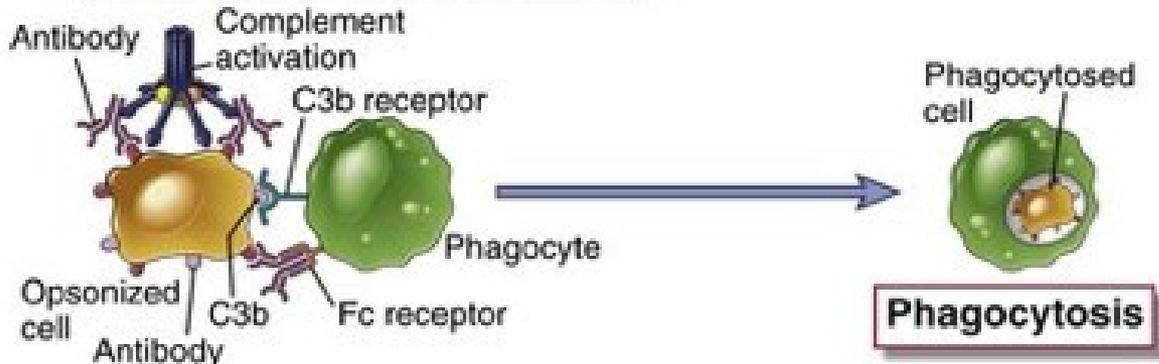
Hipersensibilidade tipo II

- Anticorpos IgG ou IgM (anticorpos naturais).
- Antígenos na superfície de células.
- Órgão-específicas.
- Geralmente auto-anticorpos.

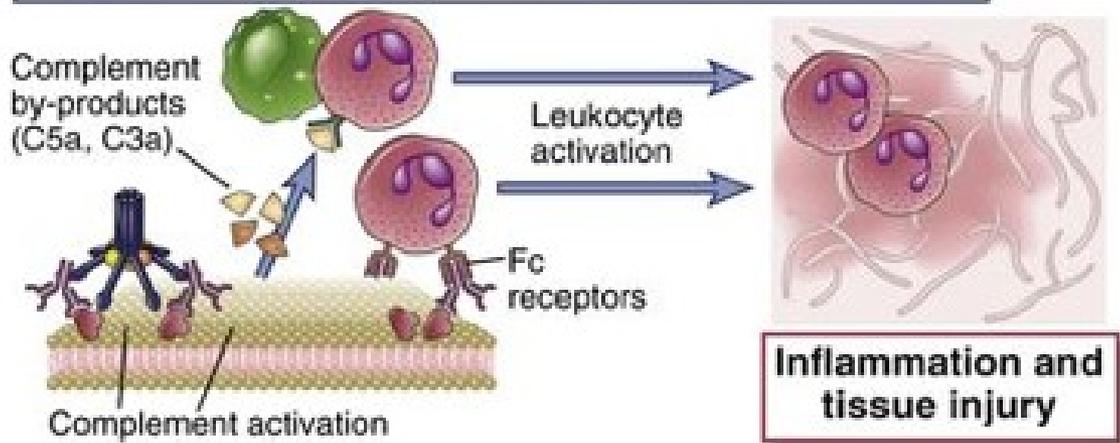
Mecanismo	Resultado
Opsonização Fixação de complemento	Fagocitose por macrófagos. Ativação de leucócitos (neutrófilos, macrófagos) - inflamação. ADCC (células NK).
Estímulo/bloqueio de receptores	Alterações função do receptor

Mecanismos causadores danos teciduais:

A Opsonization and phagocytosis



B Complement- and Fc receptor-mediated inflammation



Doença hemolítica do recém nascido

Mãe Rh -
Bebês Rh+

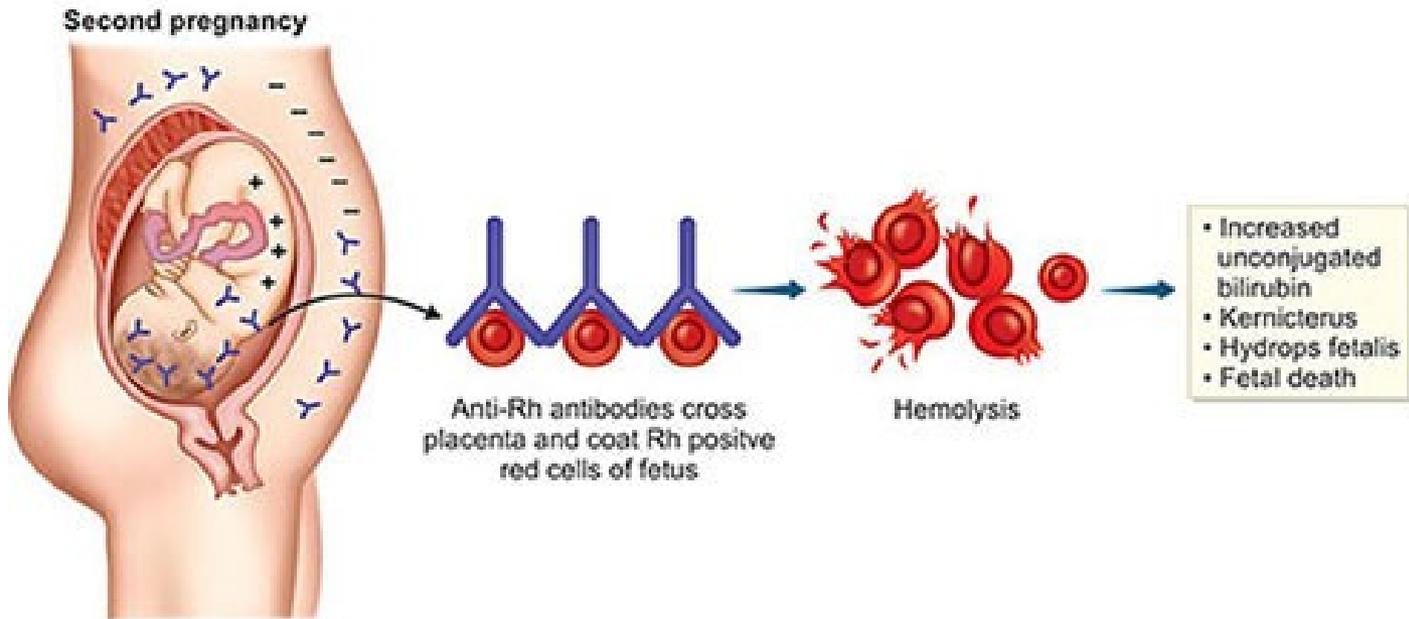
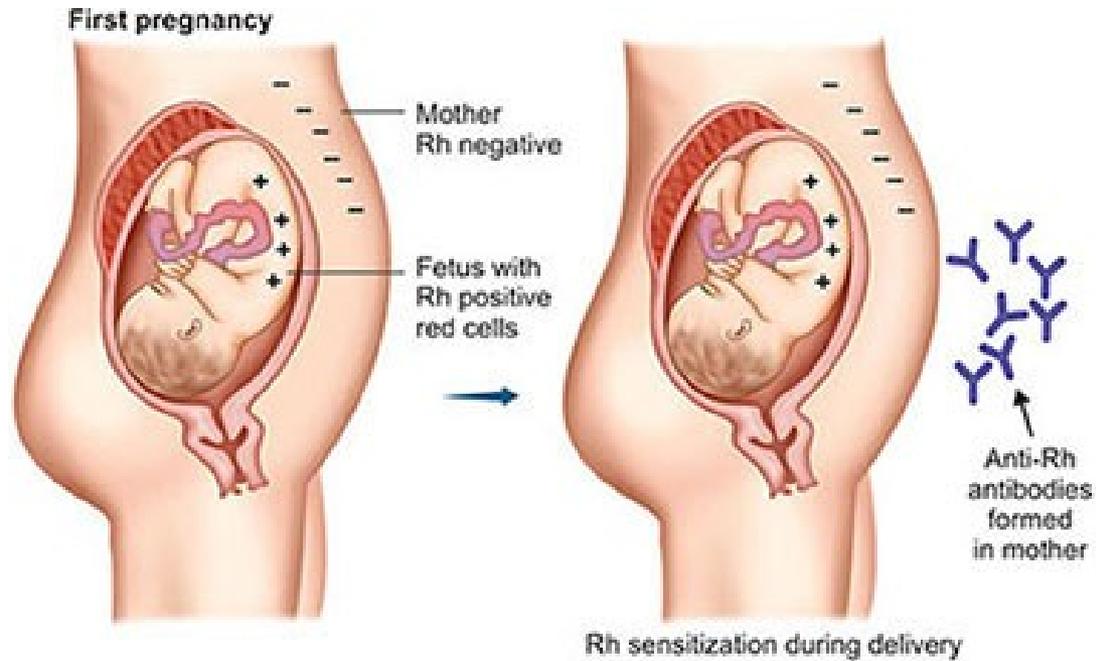
RhD-Negative red blood cell



RhD-Positive red blood cell

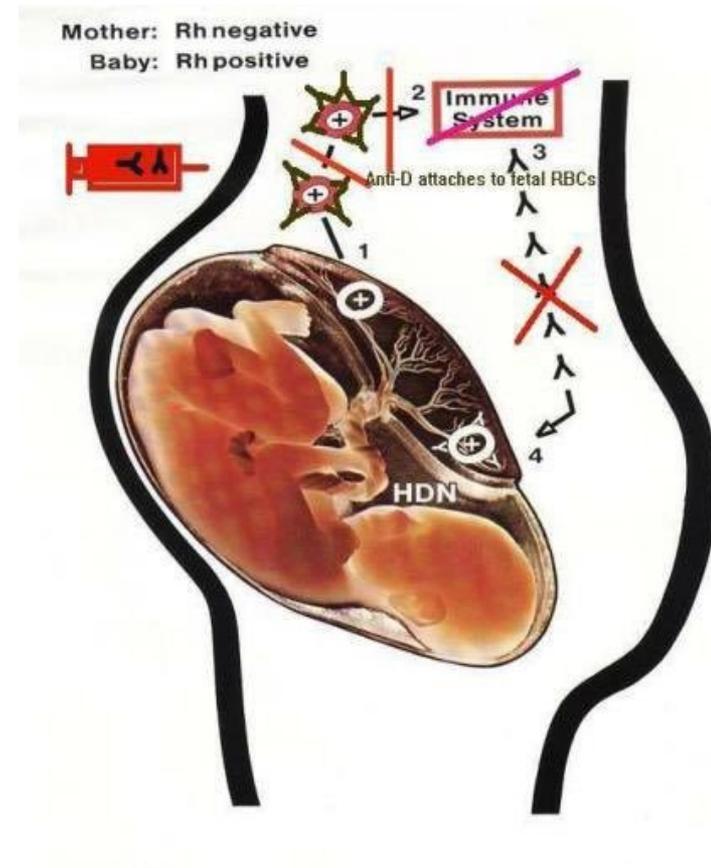


RhD proteins covering surface of red blood cell



Anti-D: prevenindo a doença hemolítica do recém nascido

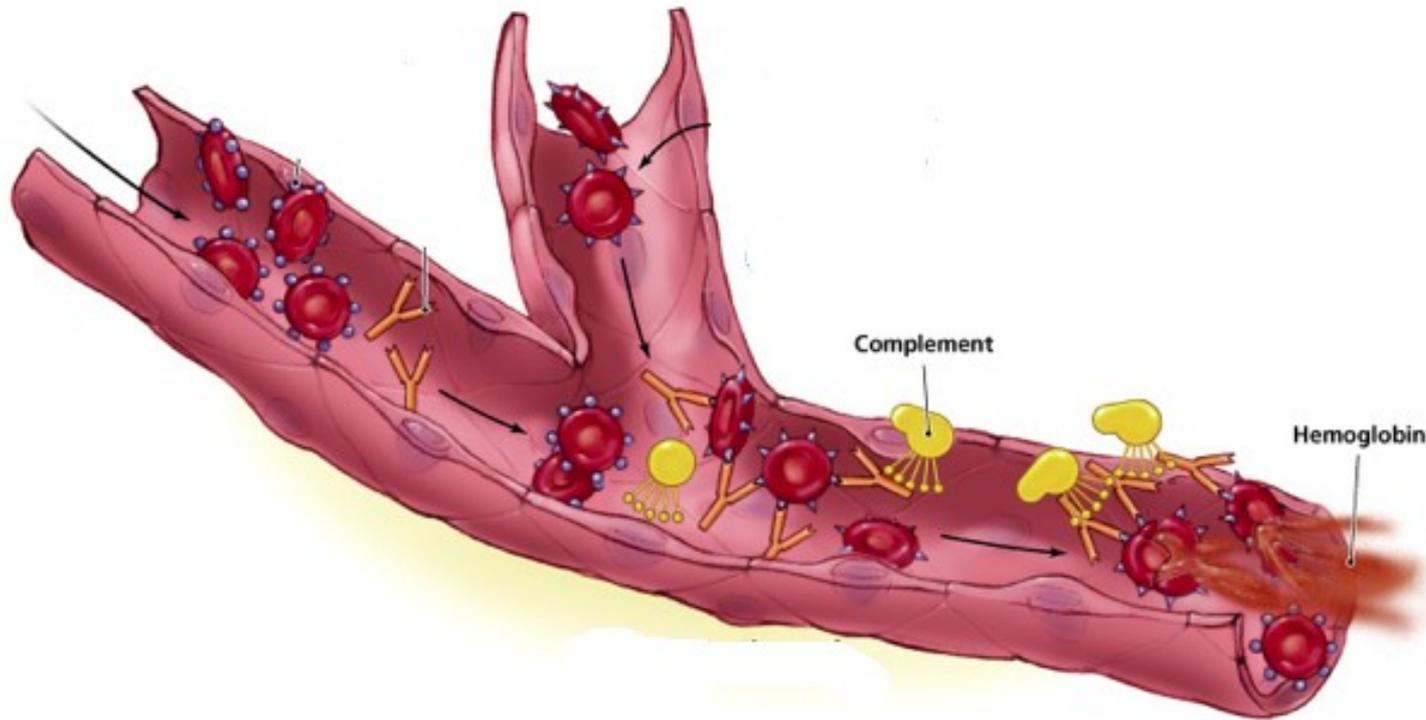
- Dado para mulheres Rh- no final da gravidez e após o parto do primeiro filho Rh+.
- Injeção de anti-D (anticorpos específicos para antígeno Rh).
- Pequena quantidade.
- Suficiente para neutralizar e eliminar as células do bebê que passam para o sangue da mãe.
- Impedem a sensibilização.
- Não é quantidade suficiente para fazer mal ao bebê.



Anemia hemolítica

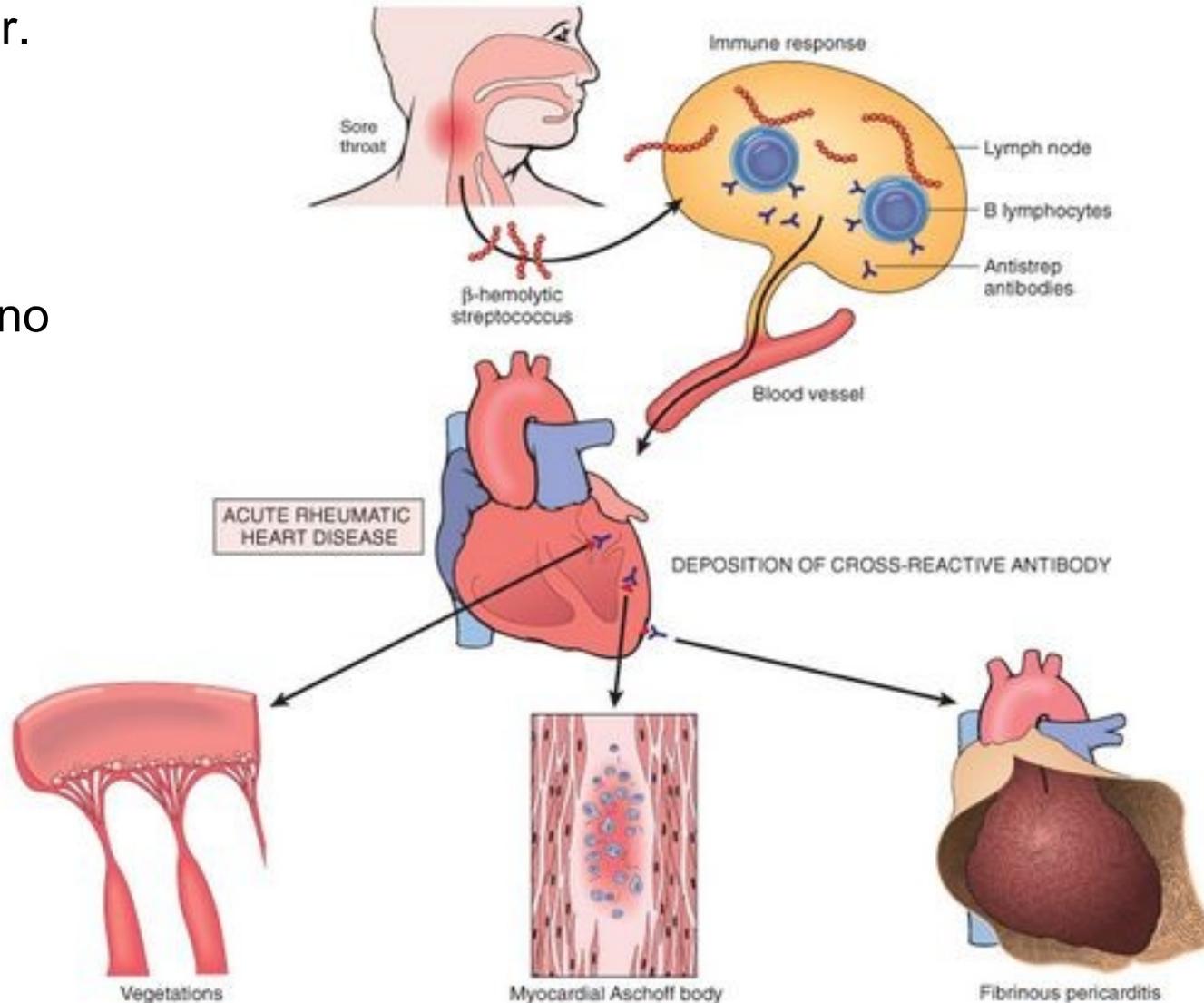
Lise das hemáceas

Transfusão (doador não-compatível), reação a drogas (hapteno)

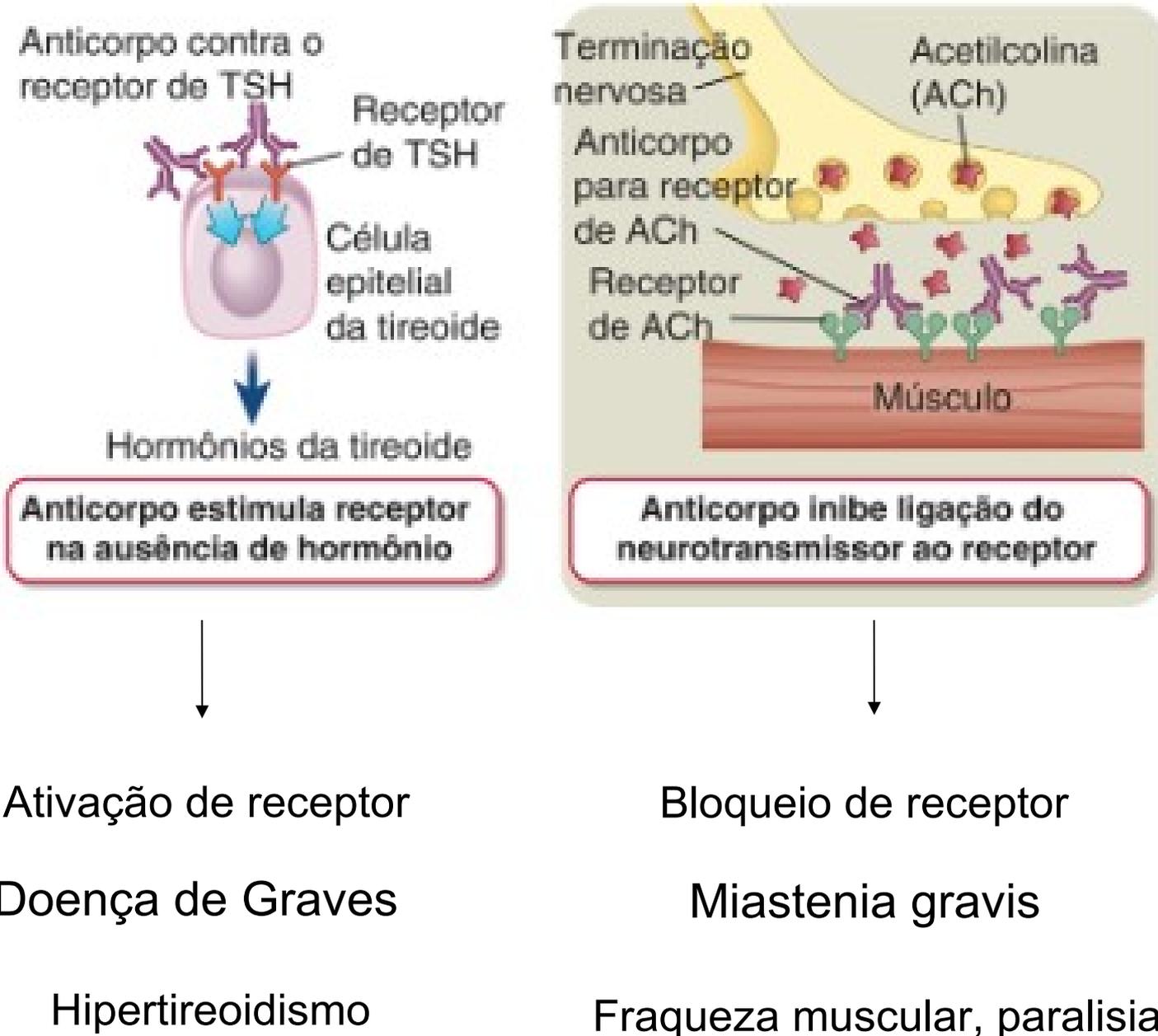


Febre reumática

- Mimetismo molecular.
- Anticorpos contra *Streptococcus*.
- Antígenos similares no coração: reatividade cruzada.
- Inflamação e dano tecidual cardíaco.



Alterações da função de receptores (anticorpos anti-receptor):

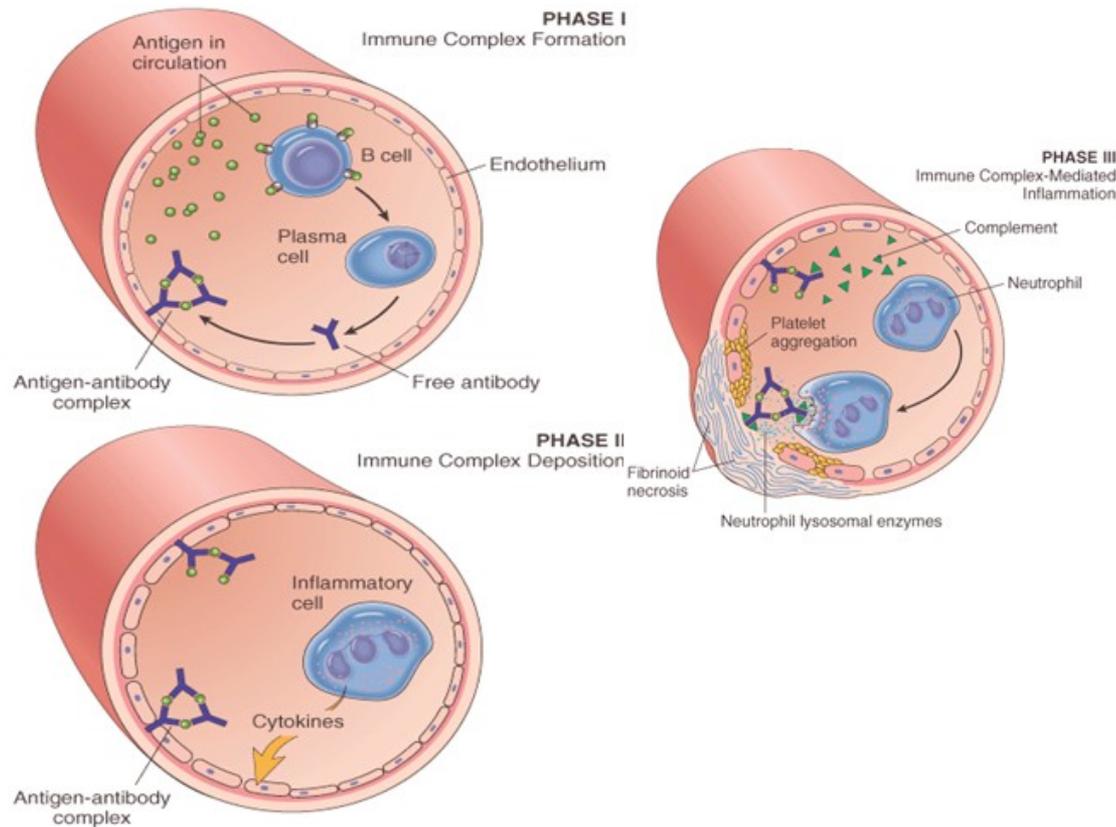


Tipo III - Mediada por complexos imunes

Antígeno solúvel

Sistêmicas

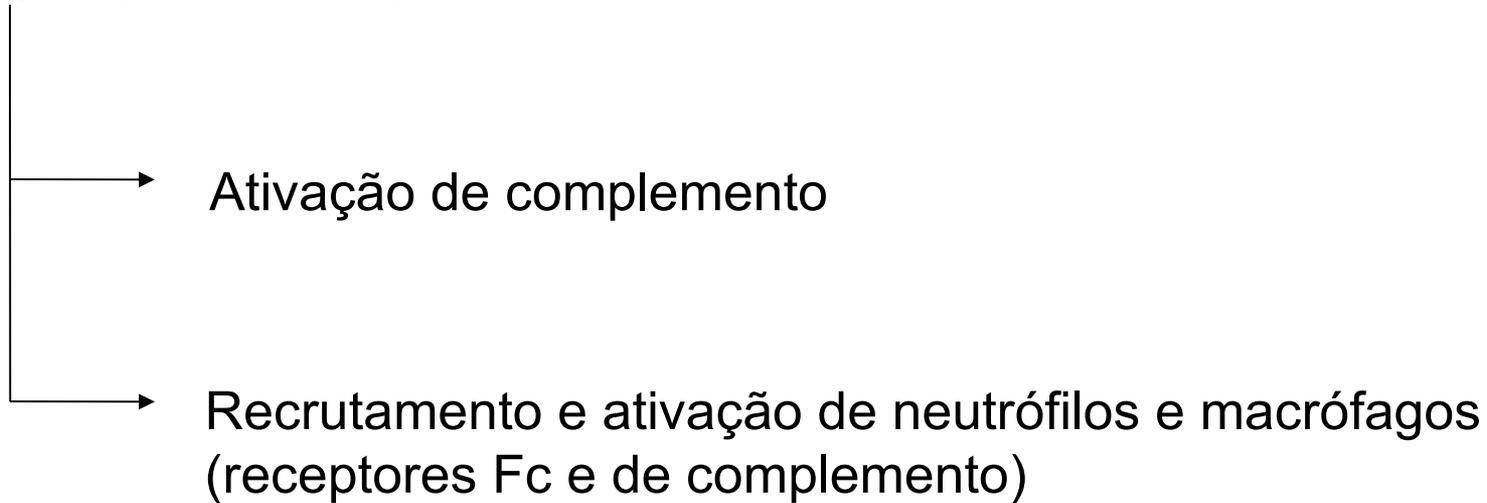
Hipersensibilidade tipo III:



- Antígenos solúveis - formação de complexos imunes
- Antígenos próprios ou exógenos
- Deposição nos leitos vasculares
- Dano tecidual

Mecanismos envolvidos:

Deposição de complexos imunes



Lesão tecidual

Características refletem local de deposição - em geral sistêmicas.

Pequenos vasos sinoviais, glomérulos renais

Vasculite, artrite, nefrite

Doença do soro

- Administração de soro animal (anti-ofídico, por exemplo).
- Produção de anticorpos contra proteínas do soro animal.

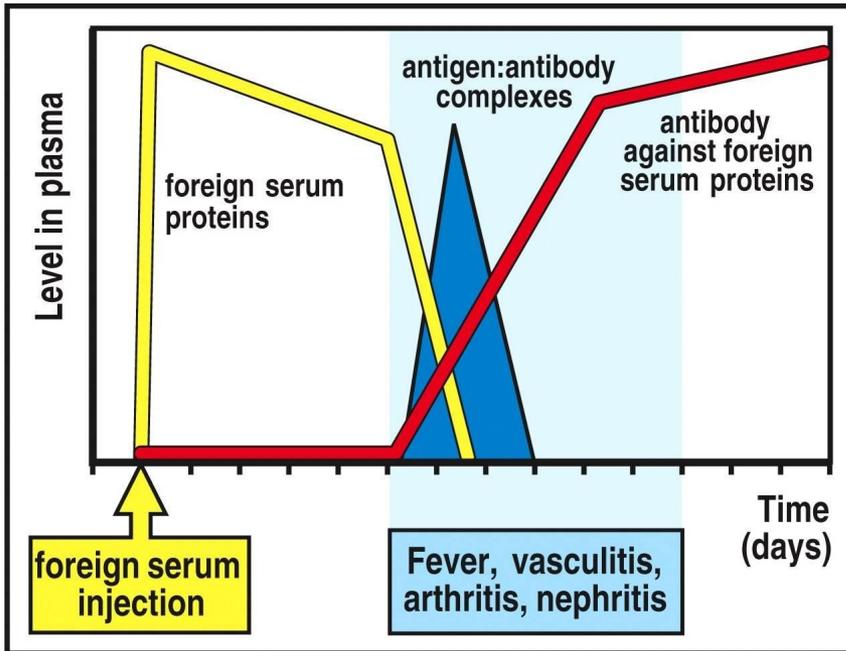


Figure 12-23 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

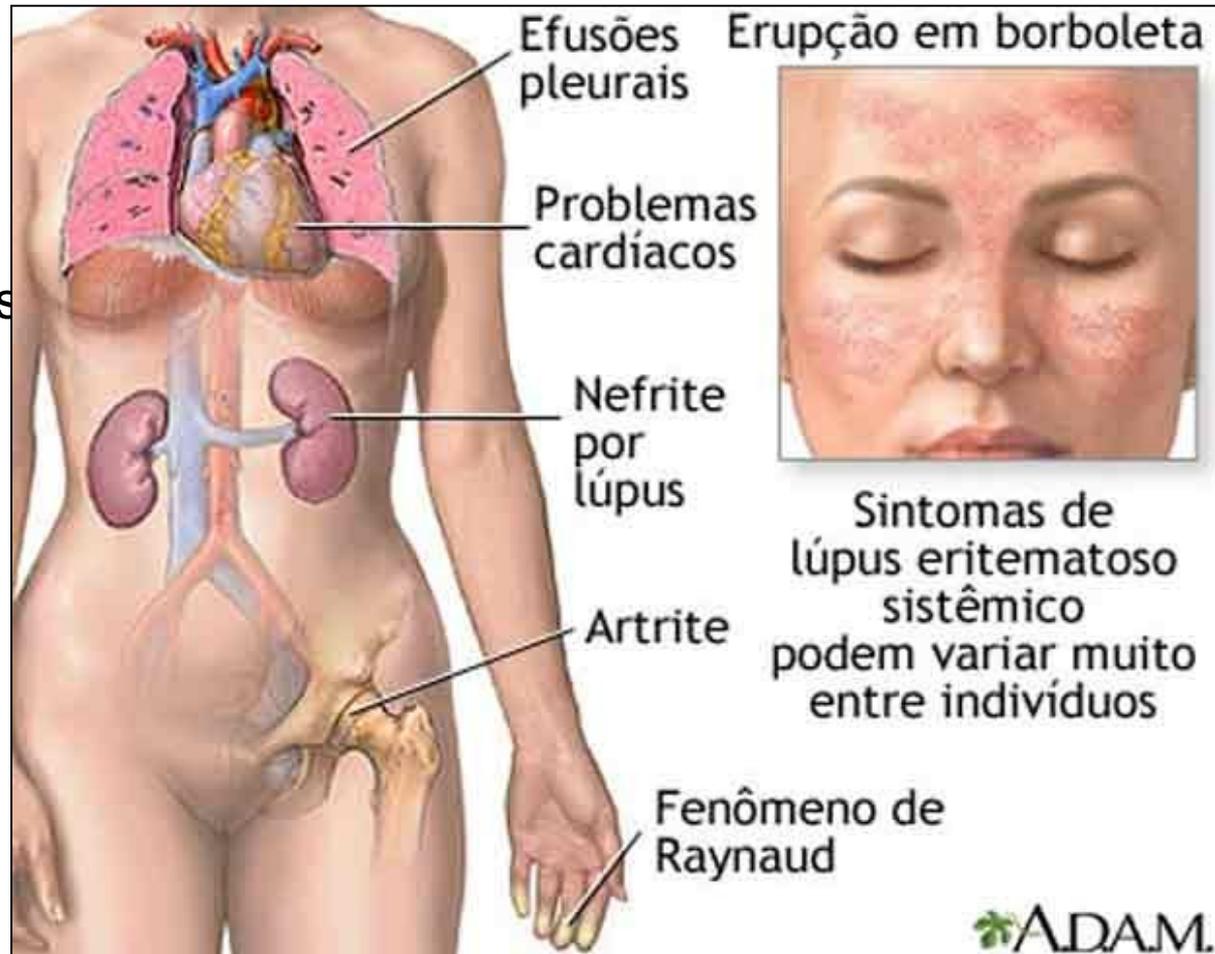


Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)

- Presença de autoanticorpos, principalmente anti-núcleo (anti-DNA, anti-histonas, etc). Também contra eritrócitos e plaquetas.

- Deposição de complexos imunes em capilares.

- Artrite, glomerulonefrite, anemia hemolítica, trombocitopenia, etc.



Tipo IV - Tardia

Linfócitos T CD8, Th1, Th17

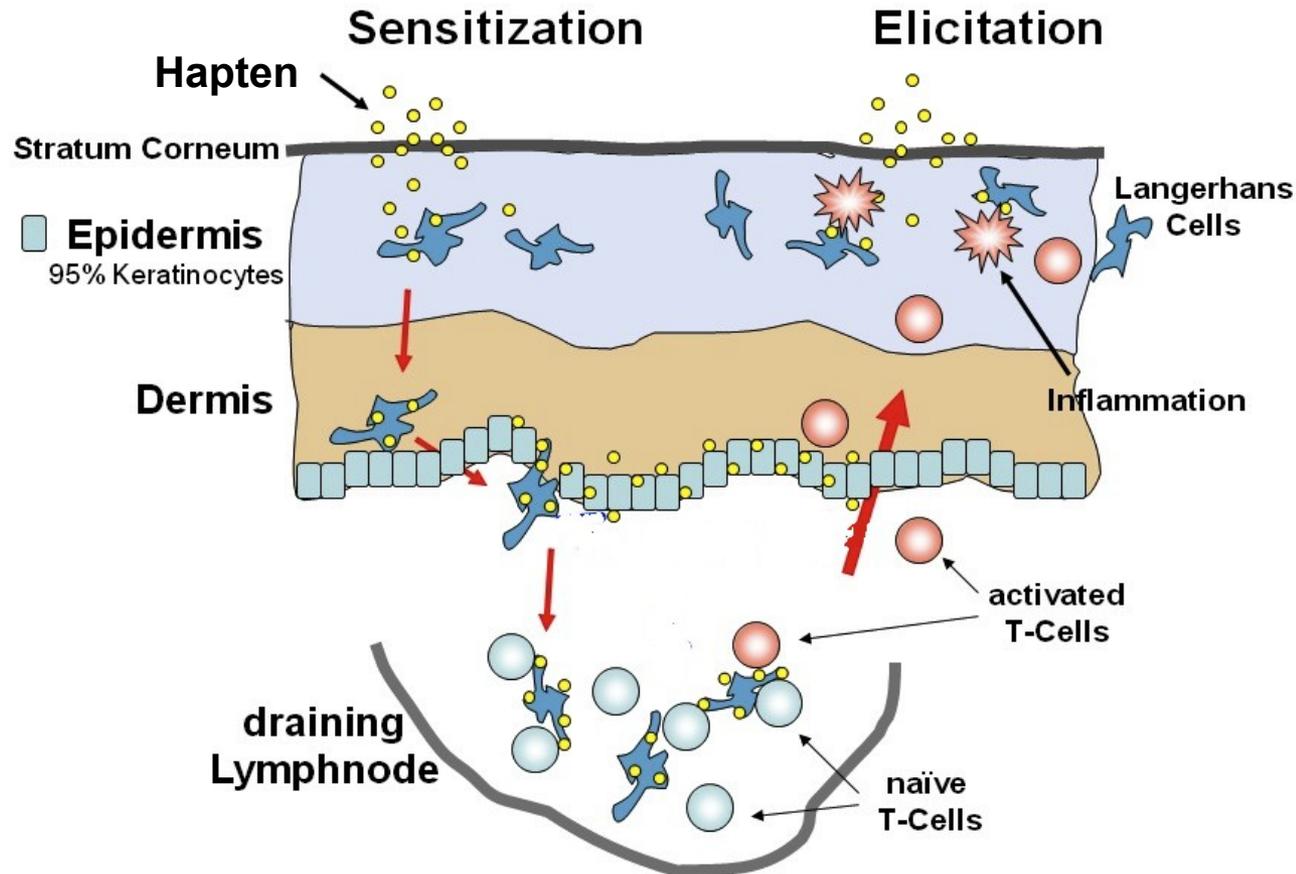
Hipersensibilidade tipo IV ou tardia

- Desenvolve-se 24h-48h após contato com antígeno.
- Autorreativas ou contra antígenos exógenos presentes em células.
- Mecanismo imunológico de várias doenças autoimunes: artrite reumatóide, esclerose múltipla, diabetes tipo 1, etc.
- Dermatites de contato - formação de neoantígenos.

Dermatite de contato

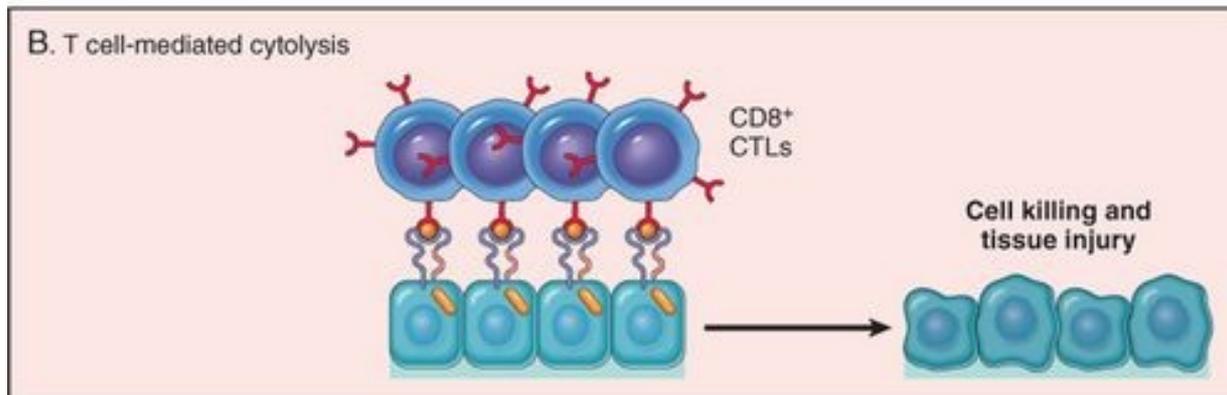
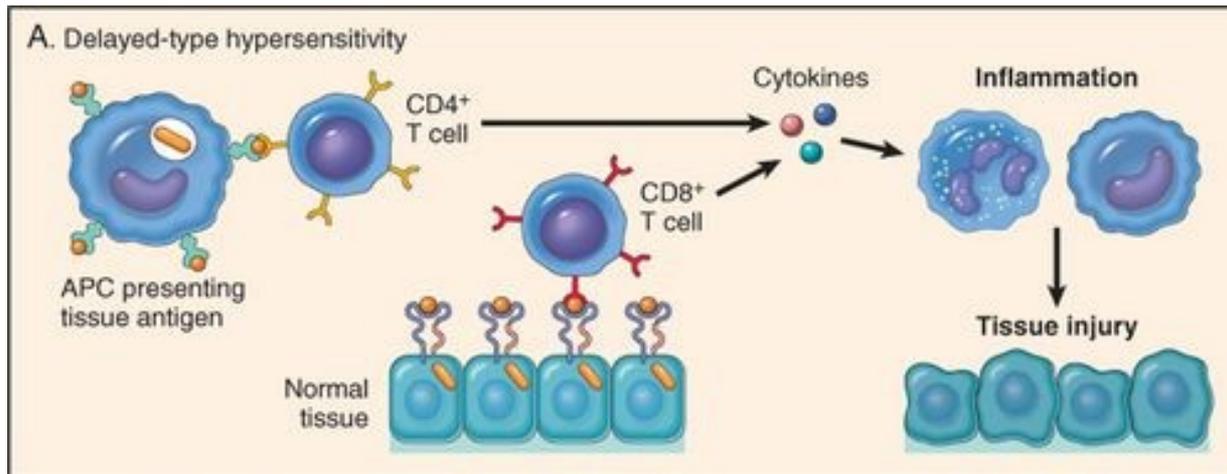
Moléculas pequenas que se ligam a proteínas próprias
= modificação = neoantígeno.

ALLERGIC CONTACT DERMATITIS



Hipersensibilidade tipo IV ou tardia

- Células T CD4 Th1 e Th17, T CD8.
- Secreção de citocinas - inflamação.
 - IL-17: recruta neutrófilos
 - IFN-gama: ativa macrófagos
 - TNF: recruta e ativa vários leucócitos
- Citotoxicidade direta por células T CD8.



Dermatite de contato

Sintomas: vermelhidão, coceira, inchaço, descamação, bolhas.

Exemplos:

Reação à hera venenosa e urtiga

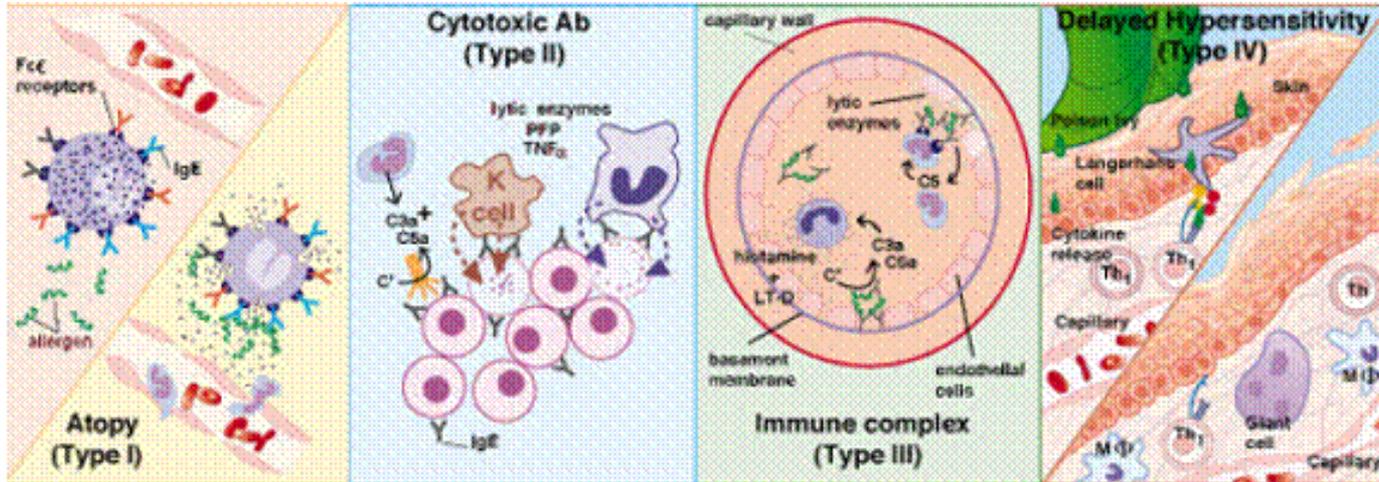


Dermatite de contato

Alergia a metais - principalmente níquel, cromo.



Em resumo...



Tipo I	Tipo II	Tipo III	Tipo IV
IgE/Th2	IgG/IgM	Complexos imunes	Células Th1, Th17, CD8
Alergia Asma	Doença hemolítica do recém nascido	Doença do soro	Dermatite de contato
Ativação de mastócitos, basófilos, etc	Complemento ADCC Opsonização	Complemento Inflamação	Citotoxicidade Inflamação