



**Universidade de São Paulo - USP**  
**Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto**  
**Programa de Pós-graduação em Imunologia Básica e Aplicada**

# ***Reações de Hipersensibilidades I e alergias alimentares***

***Dra. Daniela Carlos Sartori***  
***Laboratório de Imunorregulação de Doenças***  
***Metabólicas (danicar@usp.br)***

***11/05/2022***  
***Ribeirão Preto***

# Conceitos

*Hipersensibilidade* ➔ *Originou-se da definição clínica de imunidade como “sensibilidade”.*

## *Patológicas*

- 1) Reação inapropriada contra antígenos inócuos (Alergias-Hipersensibilidade I)*
- 2) Reação excessiva contra patógenos, drogas ou proteínas estranhas (Hipersensibilidade II, III e IV)*
- 3) Reação descontrolada a antígenos próprios (Autoimunidade)*

*São desencadeadas e mantidas contra antígenos persistentes (tendência a ser crônica e progressiva)*

# Tipos de Reações de Hipersensibilidade

Tipo de hipersensibilidade	Mecanismos imunes patológicos	Mecanismos de lesão tecidual e doença
Hipersensibilidade imediata: Tipo I	Anticorpo IgE	Mastócitos e seus mediadores (aminas vasoativas, mediadores lipídicos, citocinas)
Mediada por anticorpos: Tipo II	Anticorpos IgM e IgG contra antígenos da superfície celular ou da matriz extracelular	Opsonização e fagocitose de células Recrutamento e ativação de leucócitos (neutrófilos, macrófagos) mediados por complemento e receptor Fc Anormalidades nas funções celulares, p.ex., sinalização de receptores de hormônios
Mediada por imunocomplexos: Tipo III	Imunocomplexos de antígenos circulantes e anticorpos de IgM ou IgG	Recrutamento e ativação de leucócitos mediados por complemento receptor Fc
Mediada por linfócitos T: Tipo IV	1. Linfócitos T CD4+ (hipersensibilidade do tipo tardio) 2. CTLs CD8+ (citólise mediada por linfócitos T)	1. Ativação de macrófagos, inflamação mediada por citocinas 2. Dirigir a destruição de células-alvo, inflamação mediada por citocinas

# Tipos de alergen

**-Antígenos ambientais ou alimentares:** são proteínas alergênicas inaladas ou ingeridas (alimentos)

**- Venenos e medicamentos (penicilina):** substâncias químicas ou fármacos injetados se ligam a proteínas plasmáticas (conjugado hapteno-carreador);

**-Metais ou folhas de plantas:** moléculas altamente reativas que se difundem e se ligam a proteínas teciduais na pele

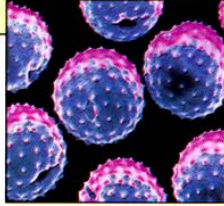







Fontes comuns de alergen		
<b>Materiais inalados</b> Pólen de plantas Pêlo de animais domésticos Esporos de bolores Fezes de animais muito pequenos (p. ex., ácaros do pó)	 pólen	 ácaro do pó doméstico
<b>Materiais injetados</b> Venenos de insetos Vacinas Drogas Proteínas terapêuticas	 vespa	 drogas
<b>Materiais ingeridos</b> Alimentos Drogas administradas por via oral	 amendoins	 crustáceos
<b>Materiais contactados</b> Folhas de plantas Produtos industrializados derivados de plantas Substâncias químicas sintéticas em produtos	 hera venenosa	 moeda de níquel

Figura 10.1 O sistema imune (Peter Parthan, 2001 )



# Propriedades dos alérgenos

## A natureza dos Alérgenos

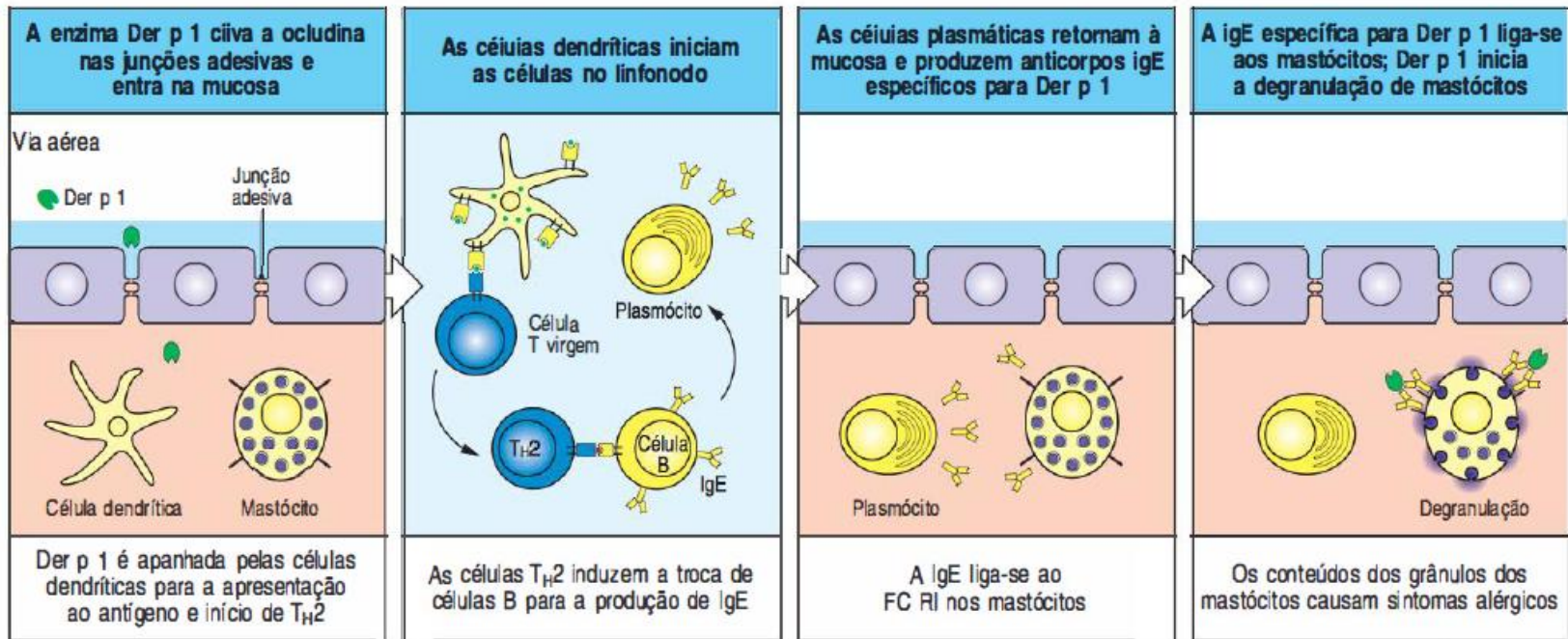
**Uma vez que inalamos muitas proteínas diferentes não induzem a produção de IgE. O que há de especial sobre as proteínas que são alérgenos comuns?**

Características dos alérgenos inalados que podem promover a instrução das células T <sub>H</sub> 2 que estimulam as respostas de IgE	
Proteína	Somente as proteínas induzem respostas de células T
Enzimaticamente ativa	Os alérgenos freqüentemente são proteases
Dose baixa	Favorece a ativação de células T CD4 produtoras de IL-4
Baixo peso molecular	O alérgeno pode se difundir para fora da partícula no muco
Alta solubilidade	O alérgeno pode ser facilmente eluído da partícula
Estável	O alérgeno pode sobreviver na partícula dessecada

# Propriedades dos alergen



As enzimas são frequentemente desencadeadores de alergias



Derp 1 – Protease de cisteína presente nas fezes do ácaro da poeira doméstica (*Dermatophagoides pteronyssimus*)

# Hipersensibilidades do Tipo I

*Na medicina clínica, essas reações são chamadas de **alergias** ou **atopias**, portanto causam as doenças alérgicas ou atópicas:*

## 1) ALVOS:

- Antígenos são chamados de **alérgenos**;
- Via de entrada: inalação, ingestão ou intravenosa;

## 2) CARACTERÍSTICAS da IgE:

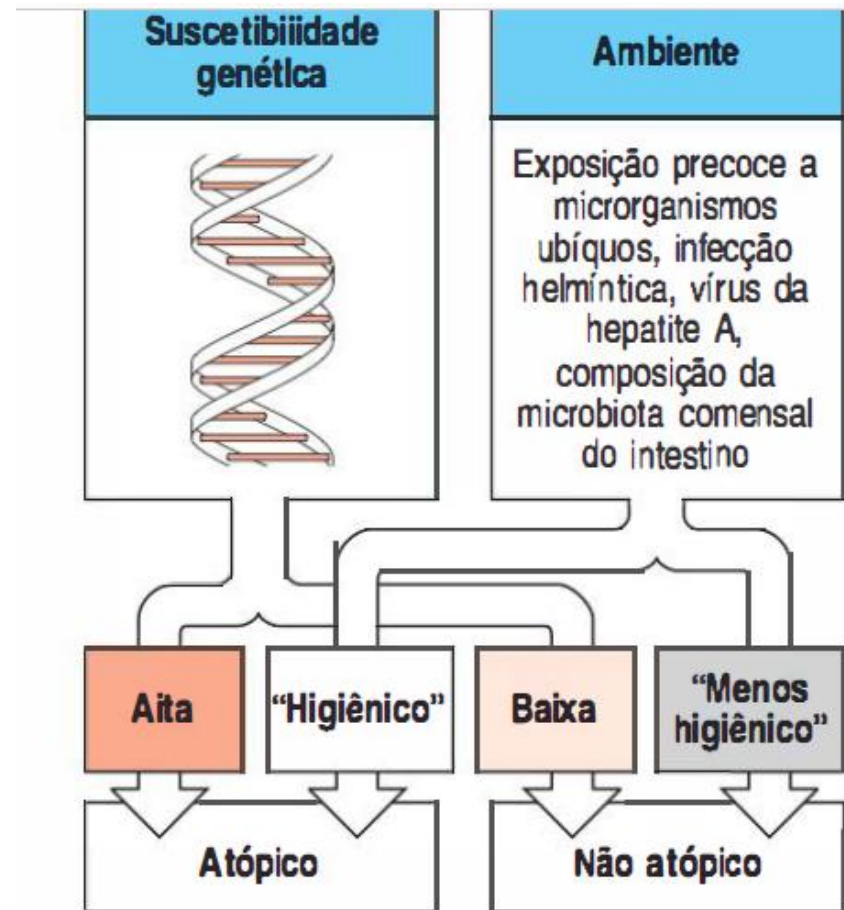
- Normalmente presente no plasma na [ ] de menos de 1 ug/mL
- Alergia: altos níveis de IgE ([ ] maior que 1.000 ug/mL)
- Influenciada pela predisposição genética e a natureza dos alérgenos.

# Fatores genéticos e ambientais

Fatores genéticos e ambientais contribuem para o desenvolvimento da alergia mediada por IgE

## **Hipótese da higiene:**

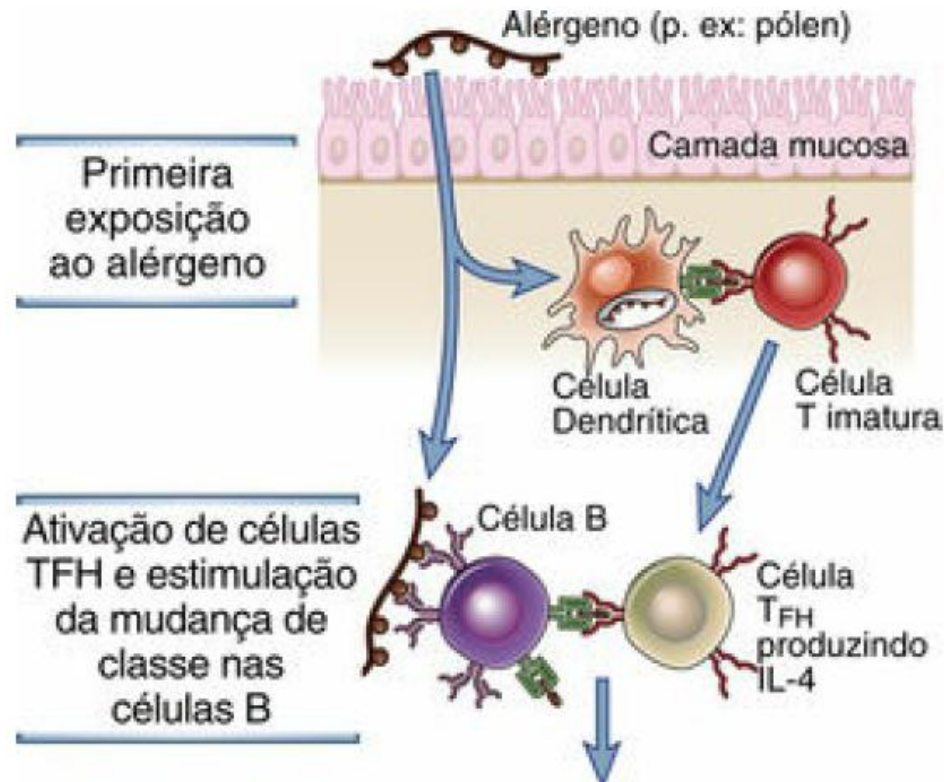
*afirma que a exposição no início da vida às infecções conduz a uma maturação regulada do SI (supressão da resposta Th2 via indução de linfócitos T reguladores).*





# Fase de sensibilização

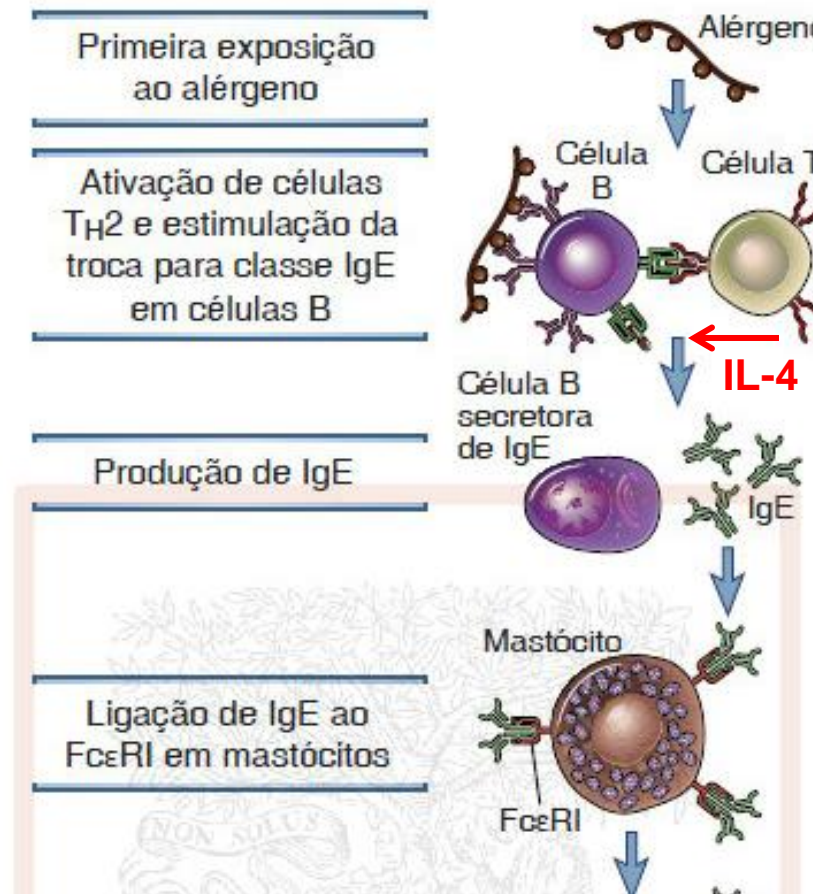
*É a indução da resposta imune adaptativa gerada na primeira exposição a um alérgeno, que envolve a produção de IgE e ligação em mastócitos (indivíduo sensibilizado)*



*Linfócito T<sub>fh</sub> ou Th2:  
Linfócito auxiliar  
produtor  
de IL-4*

# Fase de sensibilização

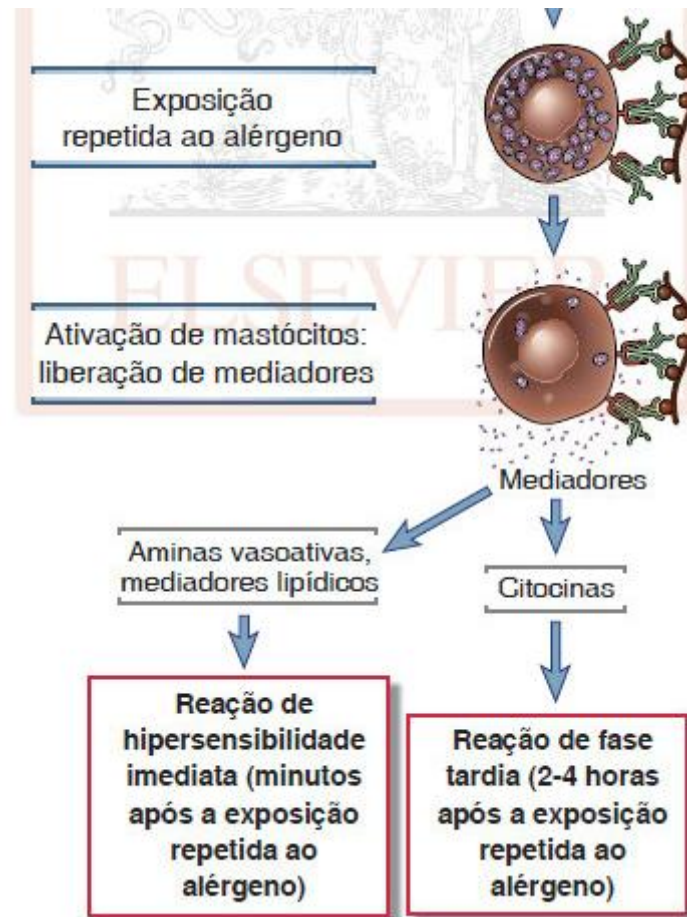
*É a indução da resposta imune adaptativa gerada na primeira exposição a um alérgeno, que envolve a produção de IgE e ligação em mastócitos (indivíduo sensibilizado)*



- 1 sinal: TCR-MHC
- 2 sinal: CD40: CD40L
- 3 sinal: produção da IL-4 pelo linfócito Tfh (troca de isotipo IgE)

# Fase efetora (reação)

Ocorre após o segundo contato ou subsequentes ao alérgeno é dividida em imediata e tardia (manifestações clínicas)



**Ligação cruzada:**  
ligação de 2 ou mais moléculas de IgE com ativação de mastócitos

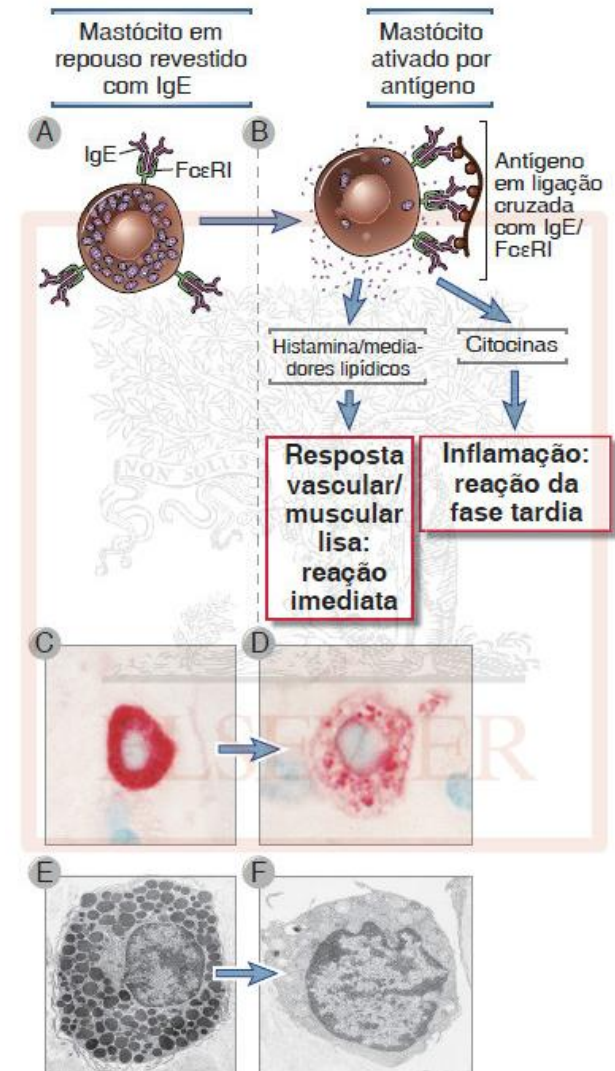
# Ativação de mastócitos e mediadores

**A ativação de mastócitos resulta em 2 tipos de respostas biológicas:**

**1) Pré-formados:** *aminas vasoativas (histamina), enzimas (proteases) e proteoglicanos (heparina e sulfato de condroitina);*

*-Atua em receptores específicos  $H_1$ ,  $H_2$ ,  $H_3$ ,  $H_4$*

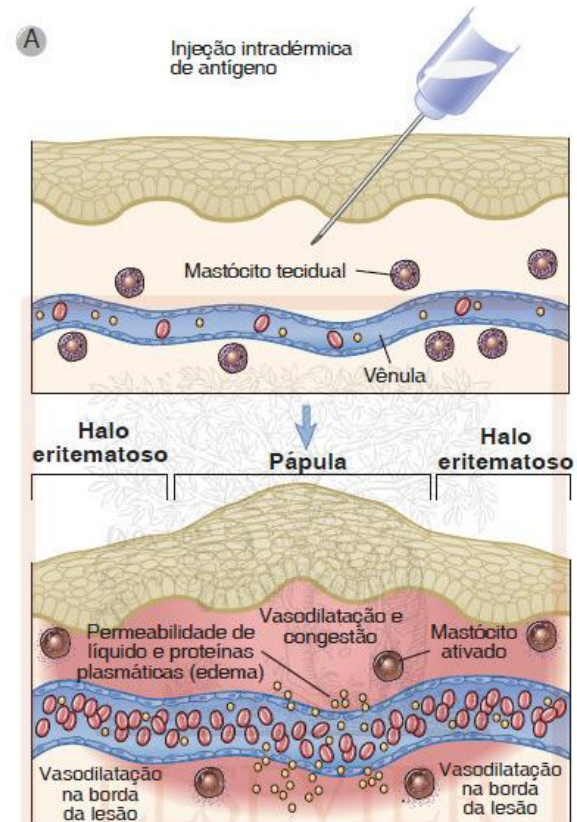
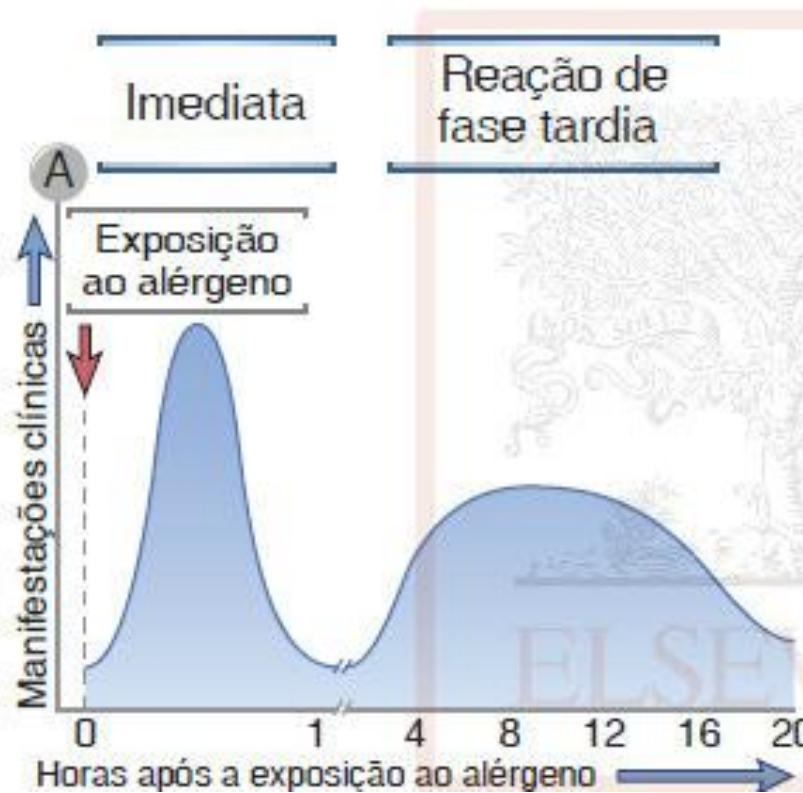
**2) Neo-sintetizados:** *mediadores lipídicos pela ação das enzimas lipoxigenase e cicloxigenase ( $LTB_4$ ,  $C_4$ ,  $E_4$  e  $PGD_2$ ) e citocinas;*



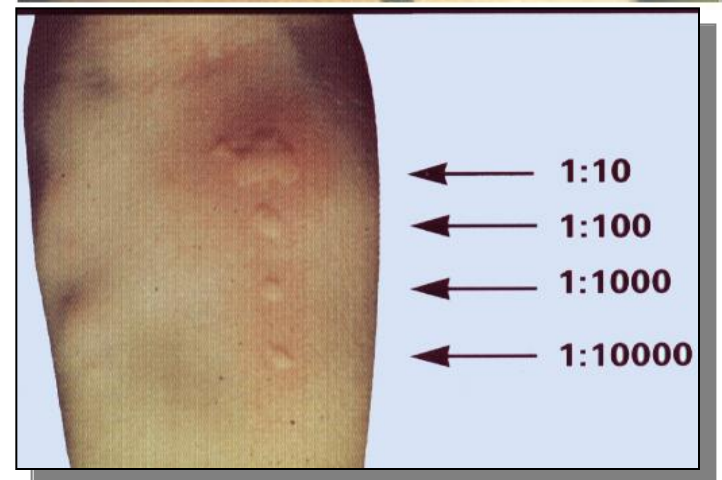
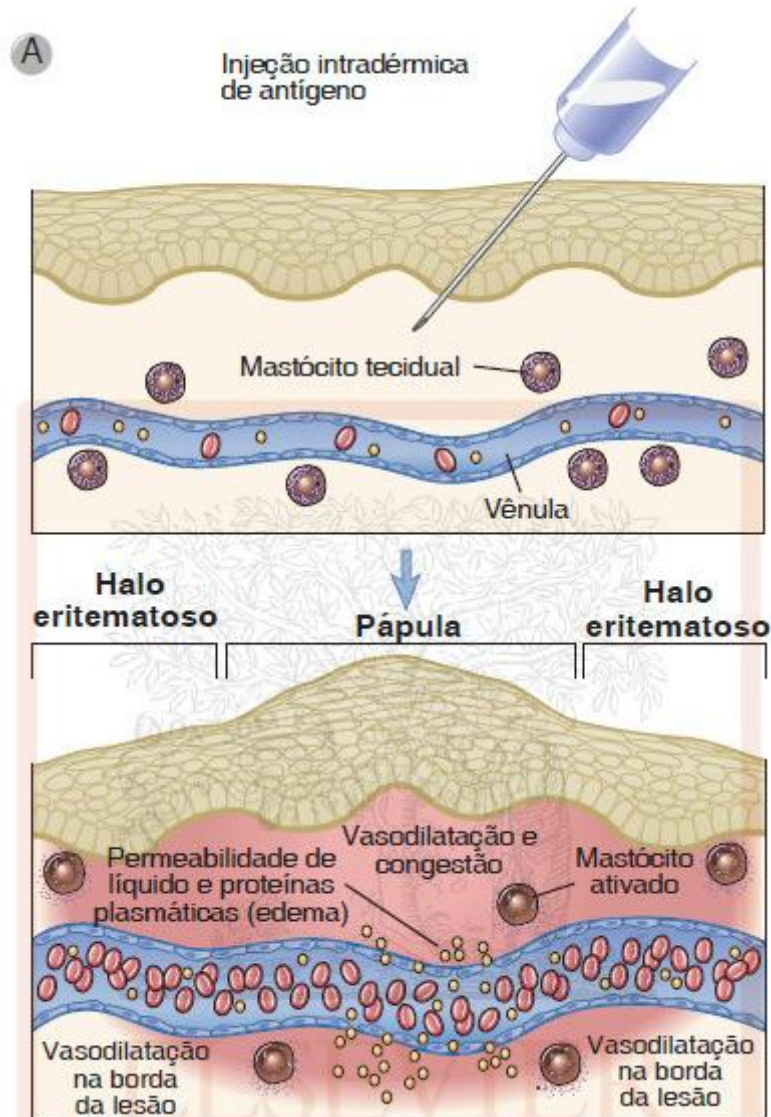


# Reação Imediata

- 1) **Imediata:** reação de pápula e eritema provocada pela injeção intradérmica ao alérgeno mediada pela histamina (ocorrência dentro de 5 a 10 minutos e desaparece após 1 hora);
- **Teste diagnóstico em pacientes para verificar alergias a diferentes antígenos**



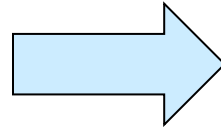
# Teste cutâneo para diagnóstico



# Tipos de Doenças (localizadas)

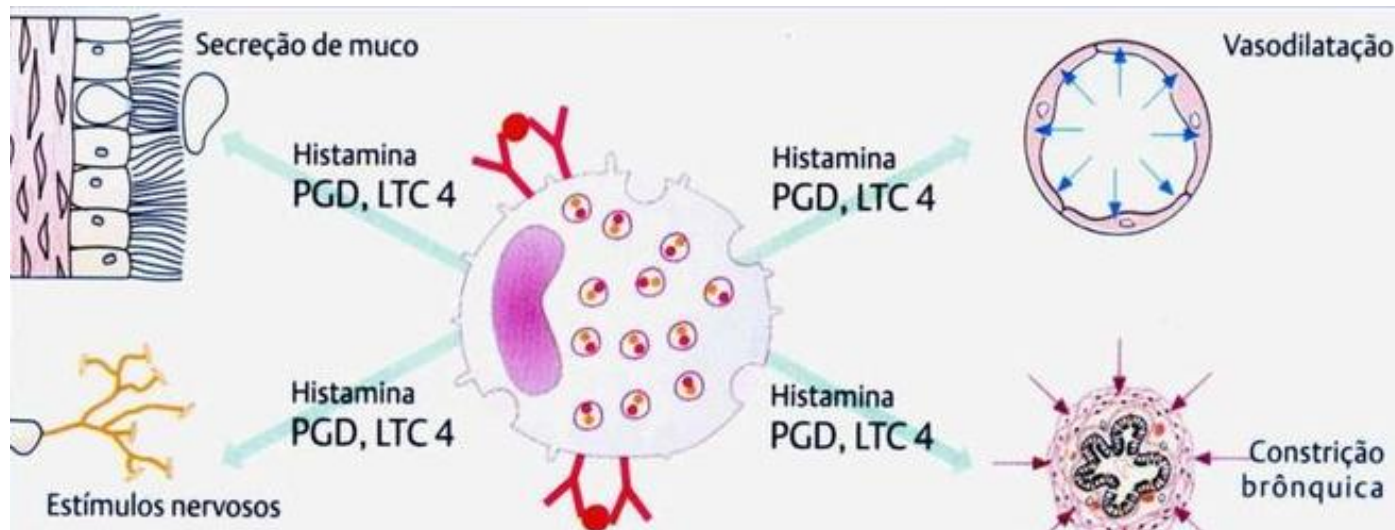
## **Rinite alérgica:**

*Entrada de antígenos  
(pólen) inalados pela  
membrana mucosa*



*Ativação de mastócitos da  
mucosa nasal*

*Coceira  
Espirros  
Corrimento nasal  
Obstrução nasal*





# Intolerância x Alergia

## Intolerâncias alimentares

**Lactose**

**Glúten**



## INTOLERÂNCIA

Ocorre quando o organismo não é capaz de processar e digerir componentes de certos alimentos adequadamente, gerando mal-estar.

Os sintomas costumam surgir de uma a três horas após a ingestão.

Causa desconforto no trato gastrointestinal (gases, dores, diarreia, entre outros sintomas).

## ALERGIA

Resposta exagerada do sistema imunológico a algum tipo de alérgeno.

Mediada por IgE específica.

Os sintomas surgem nos primeiros minutos após a ingestão do alérgeno ou contato.

Pode afetar o sistema respiratório, causando tosse e dificuldade para respirar; o sistema gastrointestinal (dores abdominais, diarreia, vômitos) e a pele (coceira, vermelhidão, inchaço).

## Alergias Alimentares

**Leite de vaca**

**Ovo**

**Amendoim**

**Frutos gordos e oleaginosos ("frutos secos")**

**Peixe e Marisco**

**Trigo**

**Soja**

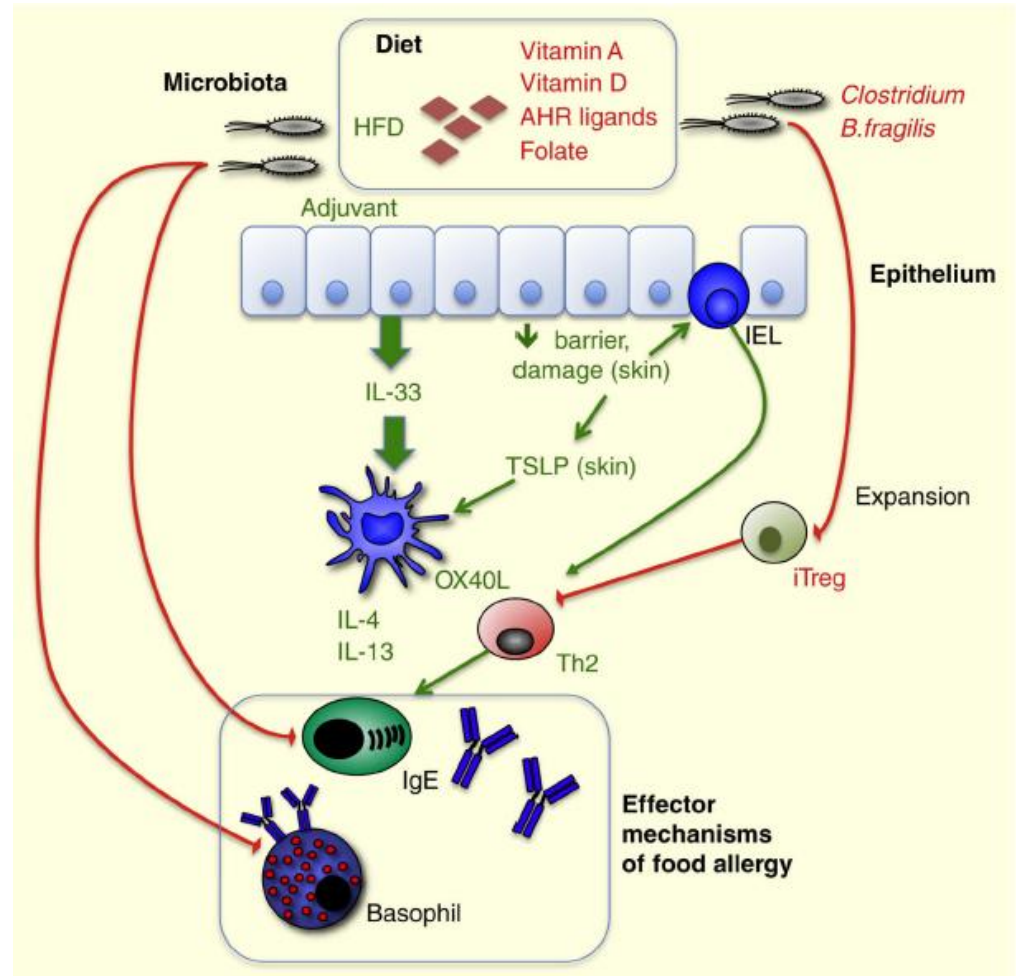


# Alergia Alimentar

1) **Mecanismo:** Linfócitos Th2 e produção de IgE específica para antígenos ingeridos

2) **Fase de sensibilização:**  
Produção e ligação da IgE  
**Fase efetora:** ativação de mastócitos

3) **Manifestações clínicas:**  
Locais (diarréia e vômitos)  
Sistêmicas (urticária e anafilaxia)

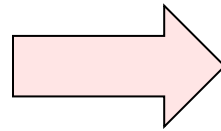


**TSLP: linfopietina tímica estromal**

# Tipos de Doenças (alimentares)

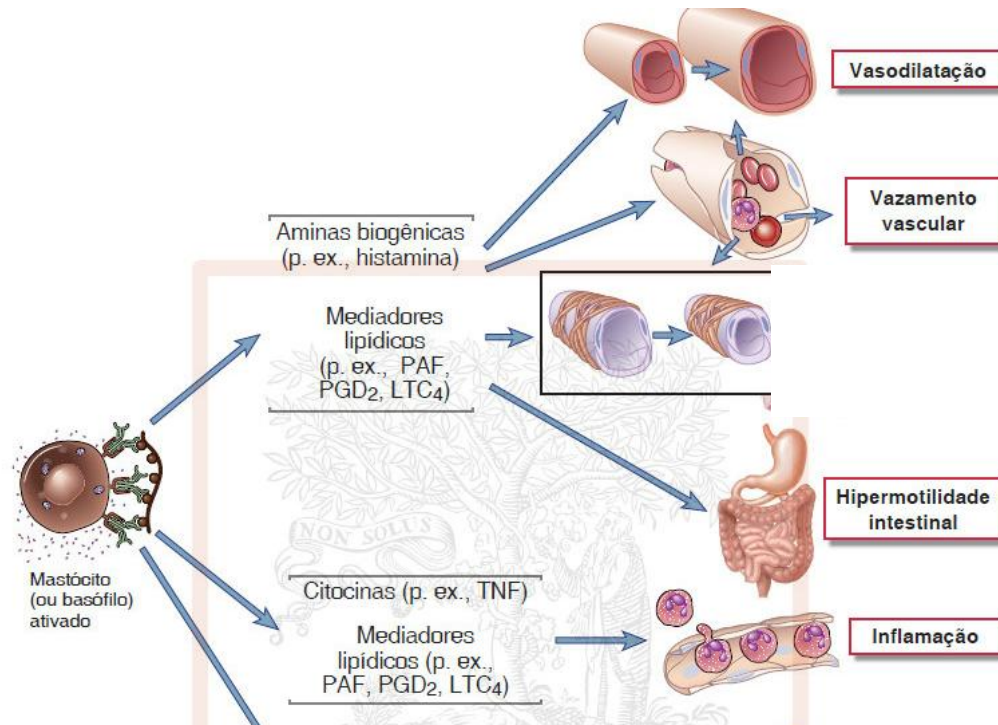
## **Alergia alimentar:**

*Ingestão de alimentos  
(amendoim, leite,  
crustáceos, ovos, peixes,  
soja e trigo)*



## **Ativação de mastócitos da mucosa intestinal**

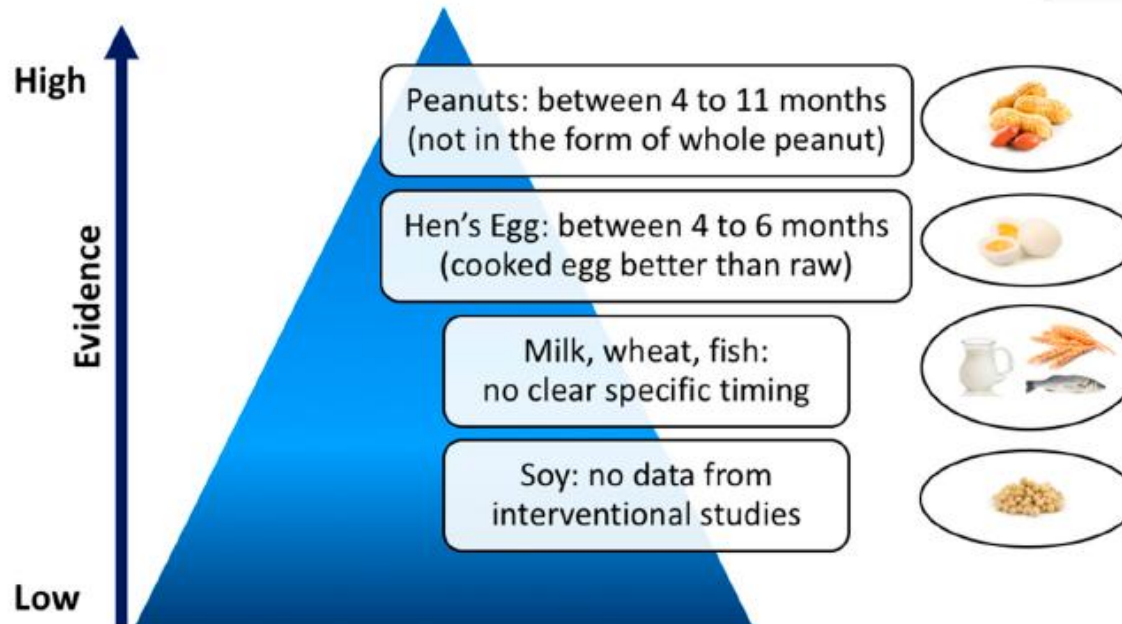
*Perda de líquido (diarréia e vômitos)  
Contração do músculo liso intestinal  
Cólicas intestinais  
Inflamação intestinal*



# Alimentos alergênicos

**Alerginicidade:** resposta é a capacidade de alérgenos de iniciar uma resposta clínica através de um mecanismo mediado por IgE.

*Alérgenos: proteínas como leite de vaca (caseína, lactoglobulina) ovo (ovalbumina e ovomucóide), amendoim, soja, nozes, peixes e frutos do mar*

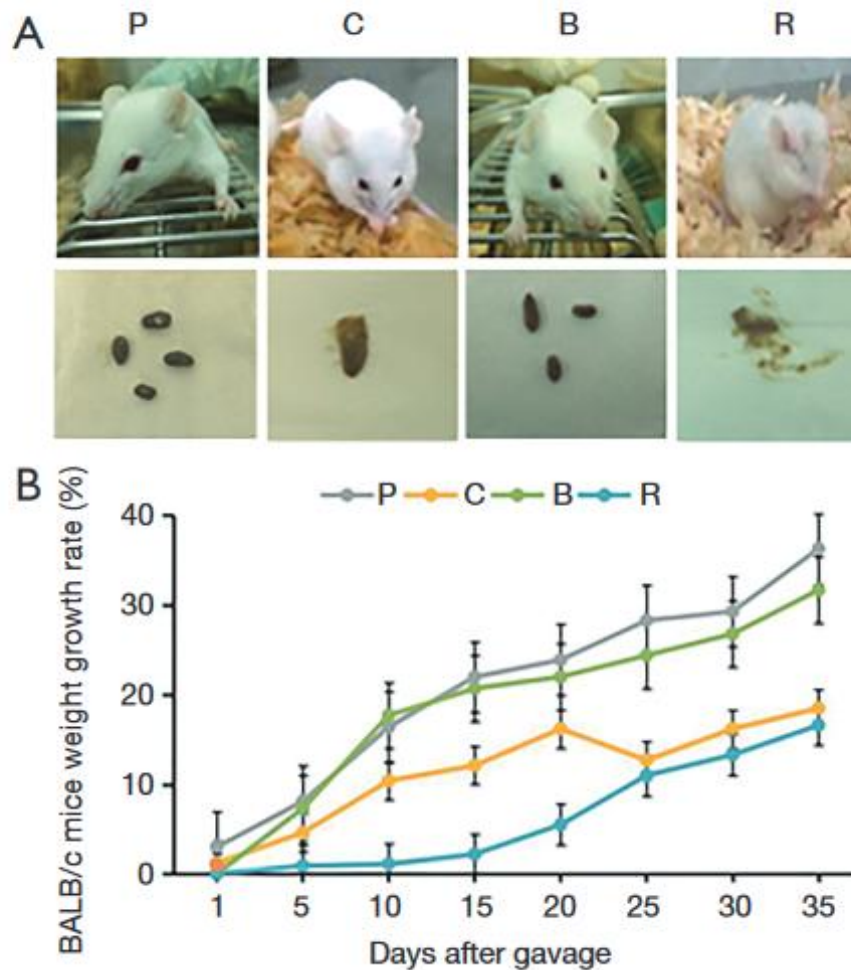


***Tipos de alérgenos: Arah1 (amendoim):***  
*Menor alergenicidade após aquecimento*

***OVA (ovalbumina):***  
*Menor alergenicidade após aquecimento*

## Boiling and roasting treatment affecting the peanut allergenicity

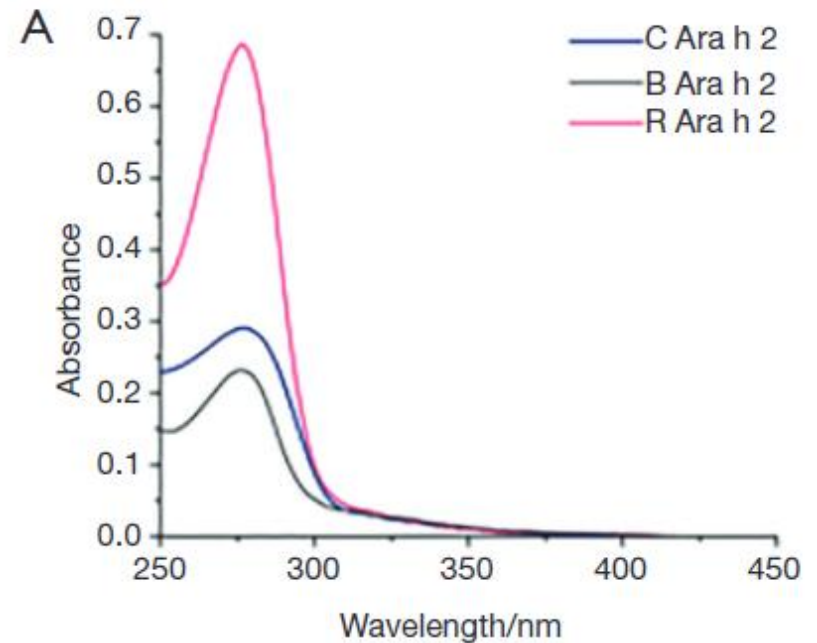
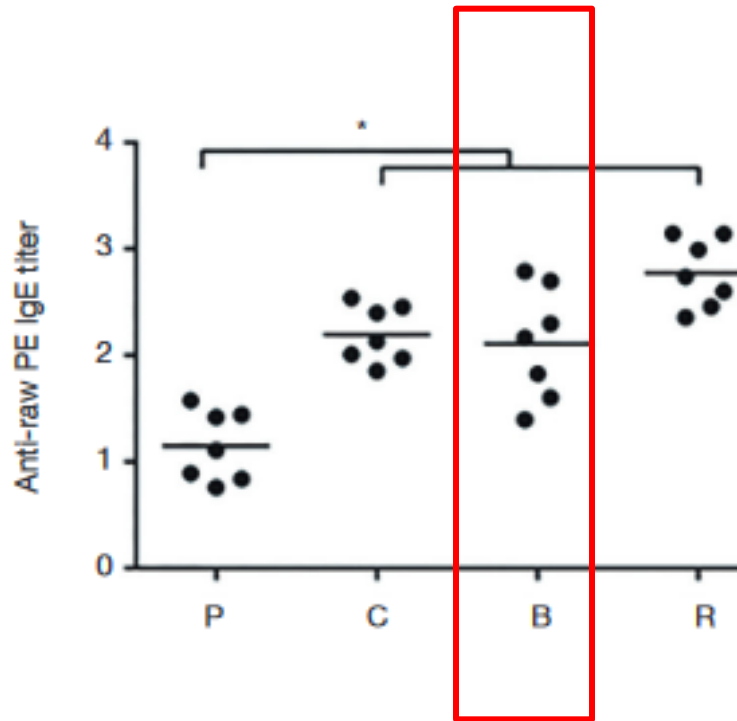
Tong Zhang, Yunfeng Shi, Yanqing Zhao, Guowei Tang, Bing Niu, Qin Chen





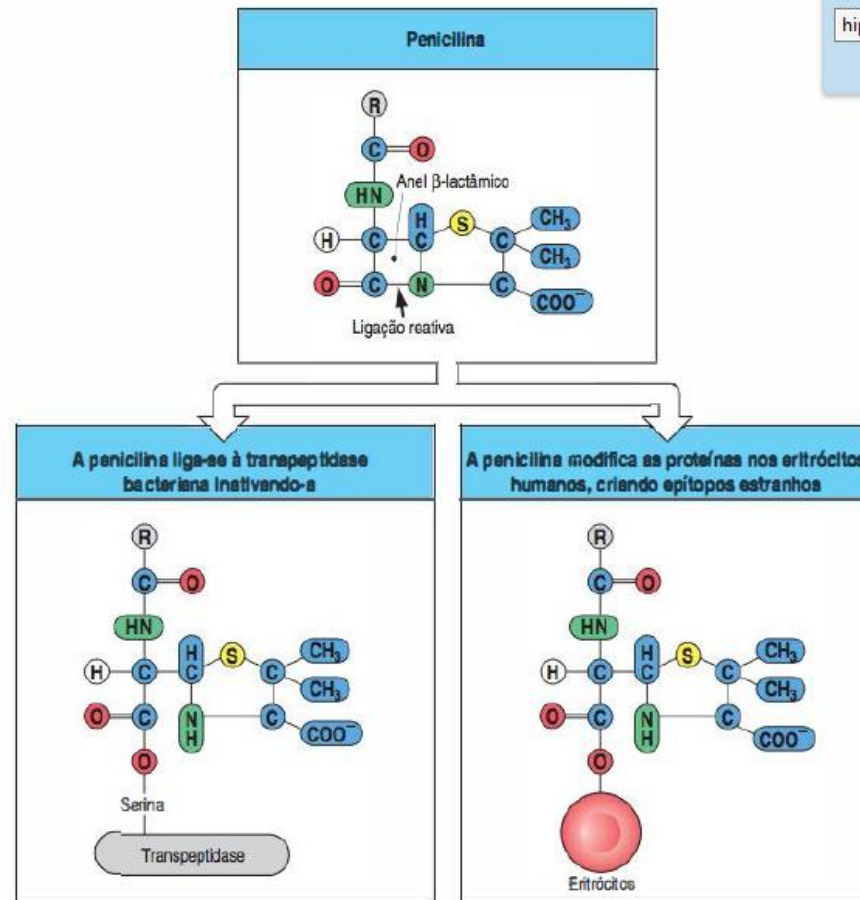
## Boiling and roasting treatment affecting the peanut allergenicity

Tong Zhang, Yunfeng Shi, Yanqing Zhao, Guowei Tang, Bing Niu, Qin Chen



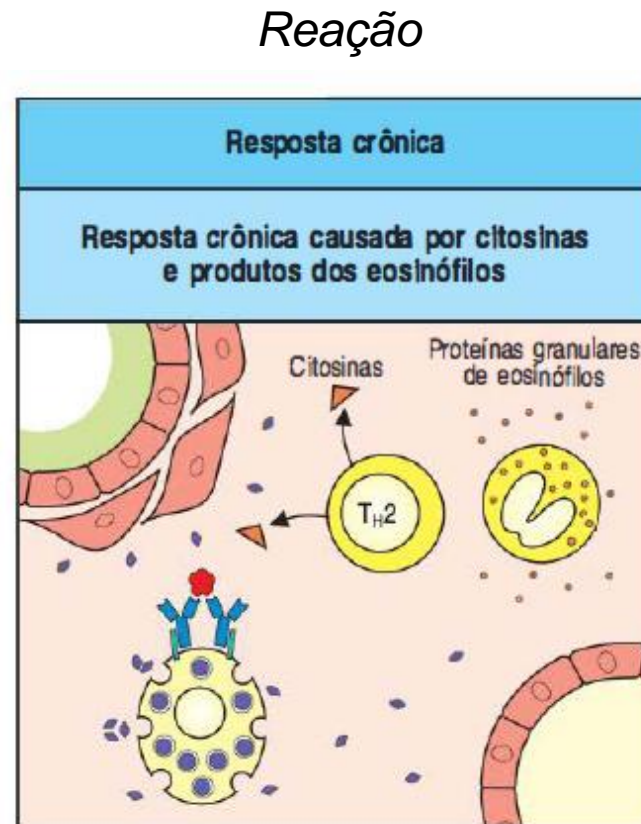
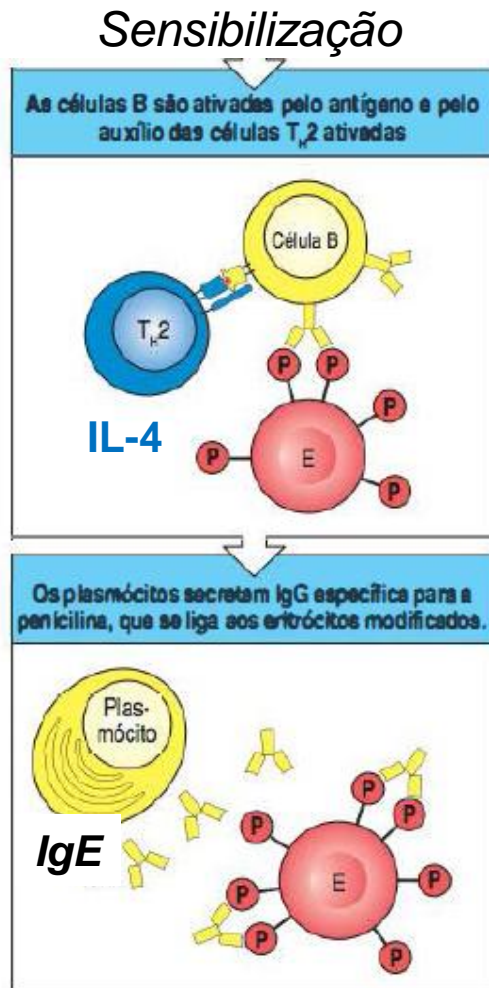
# Penicilina (hapteno)

hipers



**Transpeptidase:**  
enzima necessária  
para a síntese da  
parede bacteriana

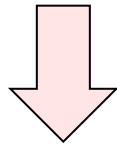
# Anafilaxia por penicilina



# Tipos de Doenças (Sistêmica)

## **Anafilaxia sistêmica:**

*Injeção sistêmica de antígeno (picada de inseto, alimentos ou medicamento)*



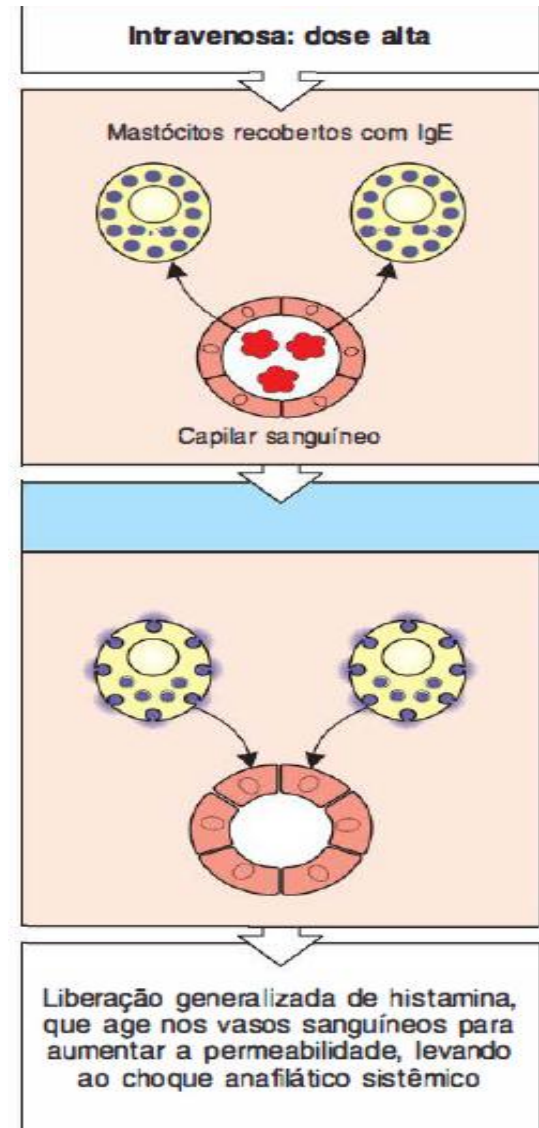
## **Ativação generalizada de mastócitos do tecido conjuntivo (histamina)**

*Aumento da permeabilidade vascular*

*Extravasamento de líquido*

*Queda da pressão arterial*

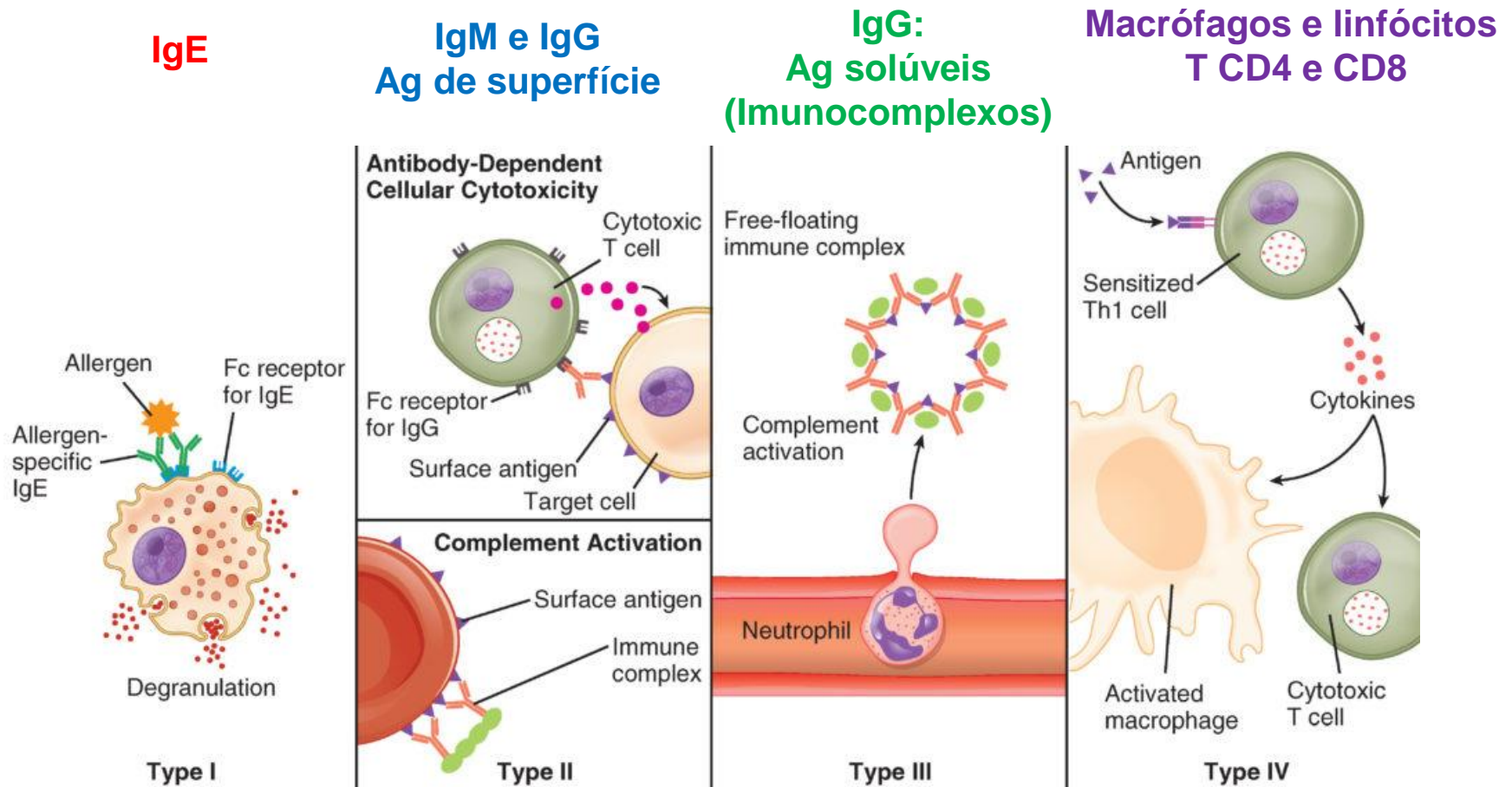
*Constricção das vias aéreas*





# Tipos de Reações de Hipersensibilidade

Foram denominadas por Gell e Coombs, em 1963, hipersensibilidades do tipo I, II, III, IV.



# REFERENCIAS

✓ **Imunologia Celular e Molecular. Abul K. Abbas e Andrew H. Lichtman. 8ª Edição, 2005. Capítulo 19: Reações de Hipersensibilidades e Capítulo 20: Alergias.**

✓ **Imunobiologia – o sistema imune na saúde e na doença. Charles A. Janeway, Jr, Paul Travers, Mark Walport e Mark J. Shlomchik. 8ª Edição, 2007. Capítulo 14: Alergias e Doenças Alérgicas**