

***Curso de Farmácia***  
***Disciplina 0420136 – Integrado MIP (Noturno)***

# ***Hipersensibilidades***

***Prof. Dr. Anderson de Sá Nunes***

***Departamento de Imunologia***  
***Instituto de Ciências Biomédicas***  
***Universidade de São Paulo***

## ***Tópicos Essenciais da Aula***

- 1. Definir o que são hipersensibilidades***
- 2. Conhecer a classificação das hipersensibilidades e as diferenças entre elas***
- 3. Discutir os mecanismos efetores da imunidade envolvidos em cada tipo de hipersensibilidade e as consequências de sua ativação***

## ***Reações de Hipersensibilidade*** ***Características Gerais***

***Resposta imune adaptativa exagerada contra substâncias **normalmente** “inócuas” (de natureza não infecciosa), autoantígenos ou também a microrganismos/patógenos persistentes***

***Não confere proteção, mas promove uma **resposta inflamatória patológica*****

***O dano tecidual observado é **imunologicamente mediado*****

***Necessário primeiro contato com antígeno, um processo chamado **sensibilização*****

# ***Reações de Hipersensibilidade***

## ***Fontes/Origens dos Antígenos***

***Antígenos ambientais:***  
***em geral provocam alergias***

***Antígenos próprios (autoimunidade):***  
***falhas nos mecanismos de autotolerância***

***Reações contra microrganismos:***  
***microrganismos persistentes ou que causem***  
***reações cruzadas***

# ***Reações de Hipersensibilidade***

## ***Classificação***

**Classificação original feita por Gell & Coombs em 1963:  
ainda usada apesar de algumas críticas**

***Divididas em 4 tipos de acordo com mecanismo, células e moléculas envolvidas:***

***Tipo I: Imediata***

***Tipo II: Mediadas por anticorpos (contra antígenos de superfície celular ou matriz extracelular)***

***Tipo III: Imunocomplexos***

***Tipo IV: Tardia ou Retardada***

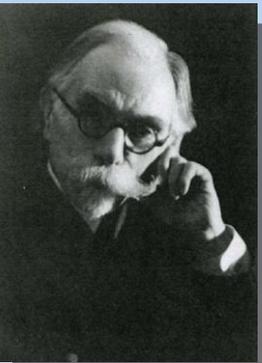
# Hipersensibilidade Imediata (Tipo I) Histórico



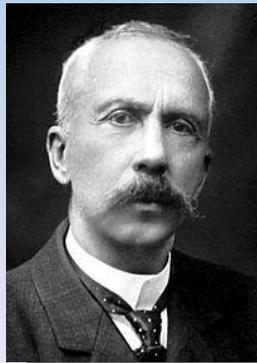
*Albert I, Príncipe de Mônaco  
(1848 – 1922)*



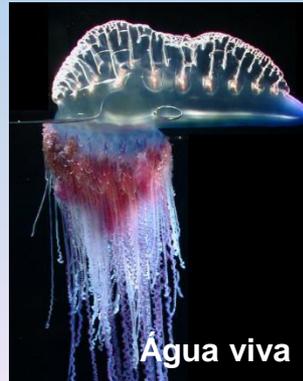
*Princesse Alice II: um entre muitos iates de pesquisa  
Criou a Fundação Instituto Oceanográfico Albert I*



*Paul Jules Portier  
(1866 – 1962)*



*Charles Robert Richet  
(1850 – 1935)*



*Charles Richet:*

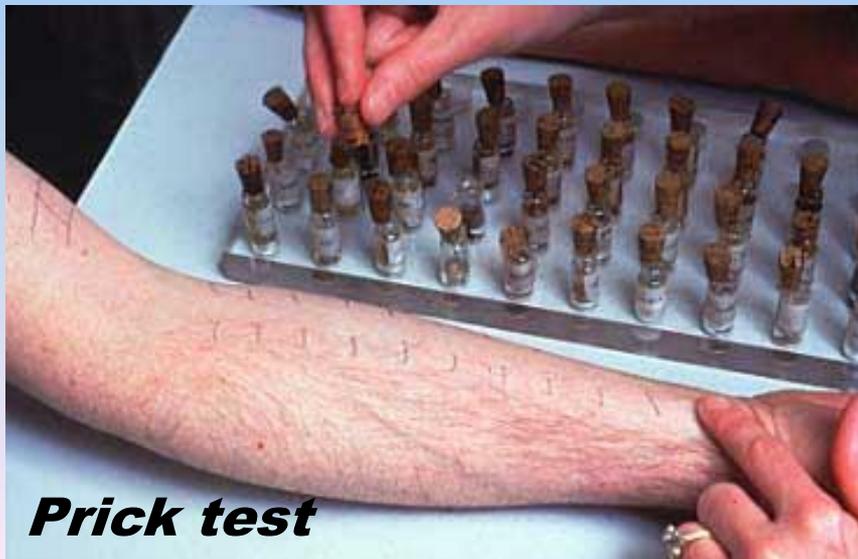
- 1902: cunhou o termo “anafilaxia” (contra – proteção), em contraste a “profilaxia”
- 1913 – Recebeu o Prêmio Nobel em Fisiologia ou Medicina em reconhecimento ao seu trabalho sobre anafilaxia

# *Hipersensibilidade Imediata (Tipo I)*

## *Histórico*

### ➤ *Otto Carl Prausnitz e Heinz Küstner (1921):*

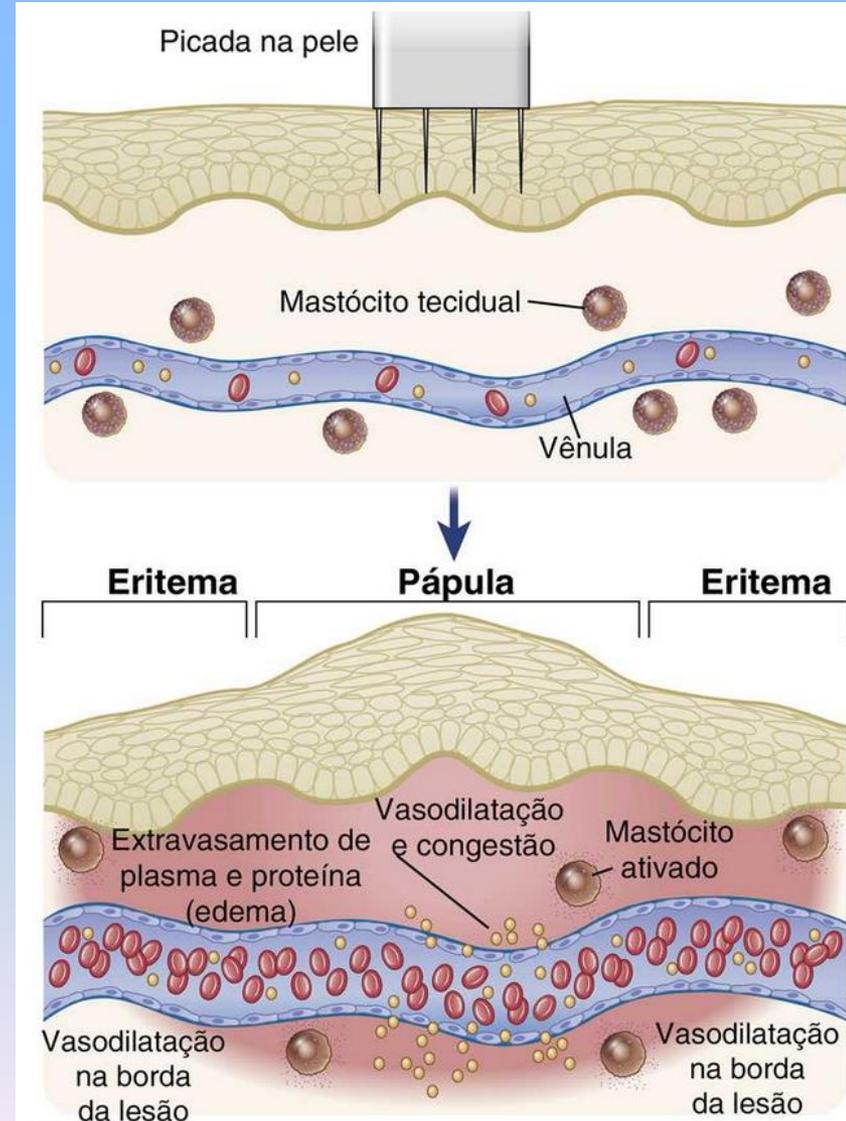
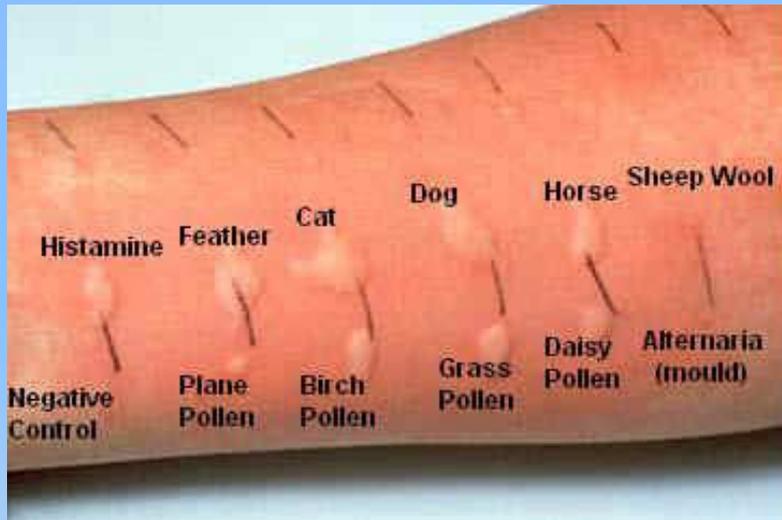
- *Soro de Küstner (alérgico a peixe) foi injetado em um dos braços de Prausnitz (não alérgico).*
- *Após 24 horas, Prausnitz recebeu uma injeção de antígeno de peixe cozido no local sensibilizado e desenvolveu uma reação pela primeira vez.*
- *Reação recebeu o nome de **pápula-eritema***
- *Fator responsável por desencadear a reação: **reagina (IgE)***



# Hipersensibilidade Imediata (Tipo I)

## Prick test: reação de pápula e halo eritematoso

[http://eosinophilicdisease.blogspot.com.br/2011/07/allergy-testing-for-foe-eg.html](http://eosinophilicdisease.blogspot.com.br/2011/07/allergy-testing-for-foe-ege.html)



<http://www.popsugar.com/fitness/Testing-Allergies---Need-Pricks-181927>

Abbas, Lichtman, Pillai, 9a. Edição, 2019.

# Hipersensibilidade Imediata (Tipo I)

## Imunoglobulina E

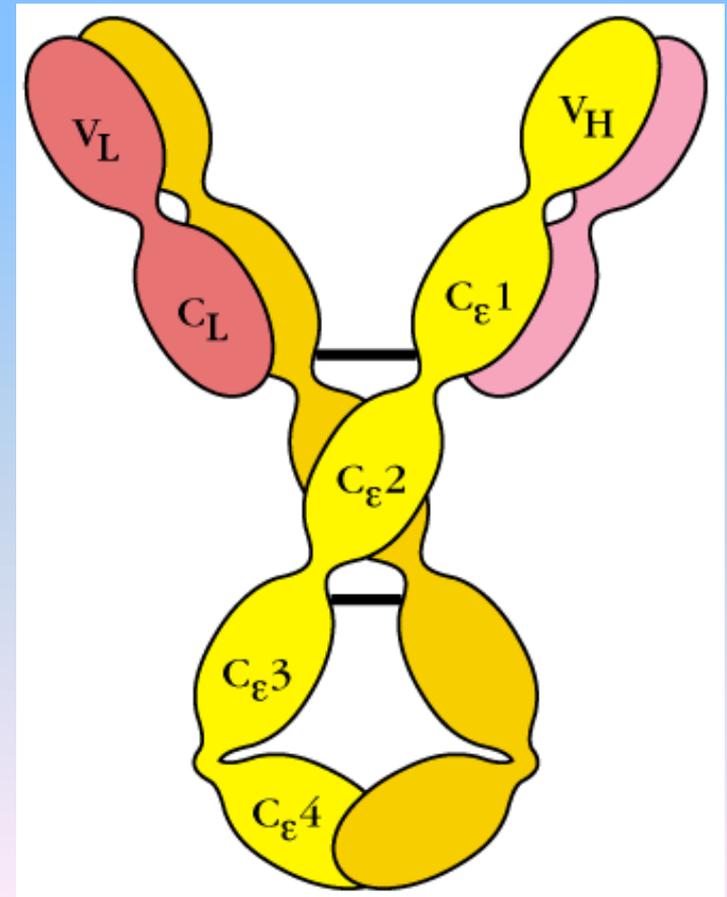
### ➤ Kimishige Ishizaka e colaboradores (1966):

Mostraram que esse componente atópico (reagina) era uma nova classe de imunoglobulinas



### Imunoglobulina E (IgE)

- Monômero
- cadeia pesada  $\epsilon$
- induzida por IL-4 (IL-13 também ajuda)
- concentração sérica: 10-400 ng/mL
- níveis elevados em infecções helmínticas e atopias
- boa parte da IgE está presente nos tecidos, ligadas aos mastócitos através de receptores de alta afinidade

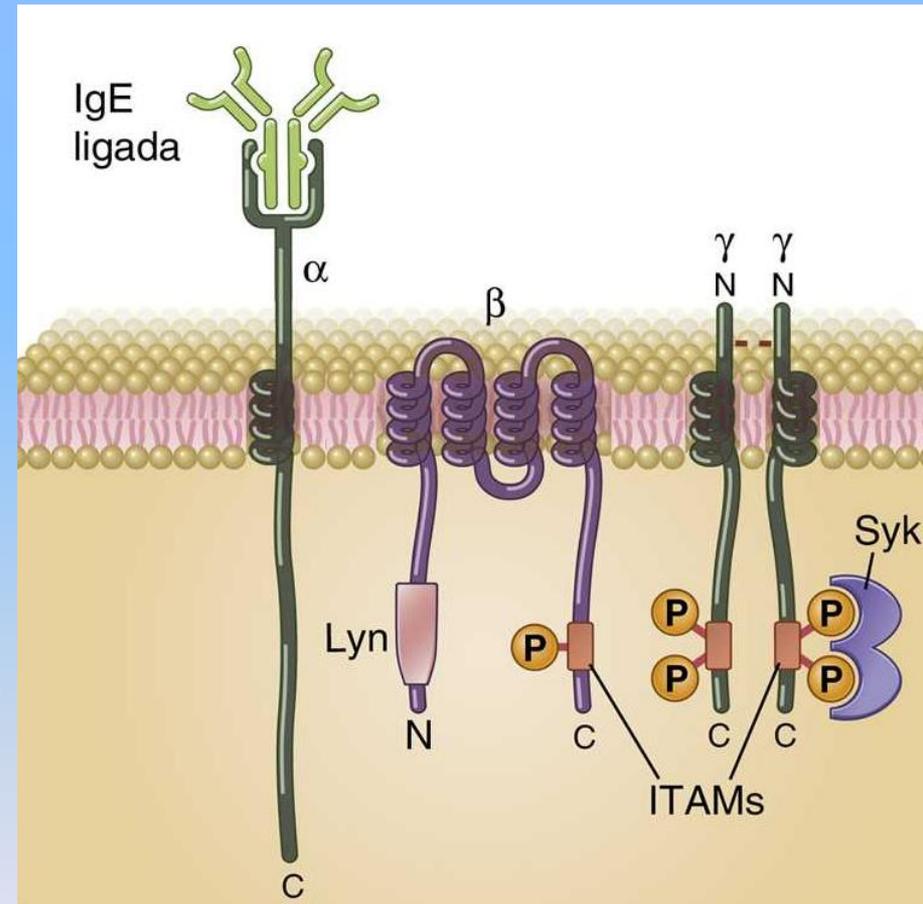


# Hipersensibilidade Imediata (Tipo I)

## $Fc\epsilon RI$ (receptor de alta afinidade para IgE)

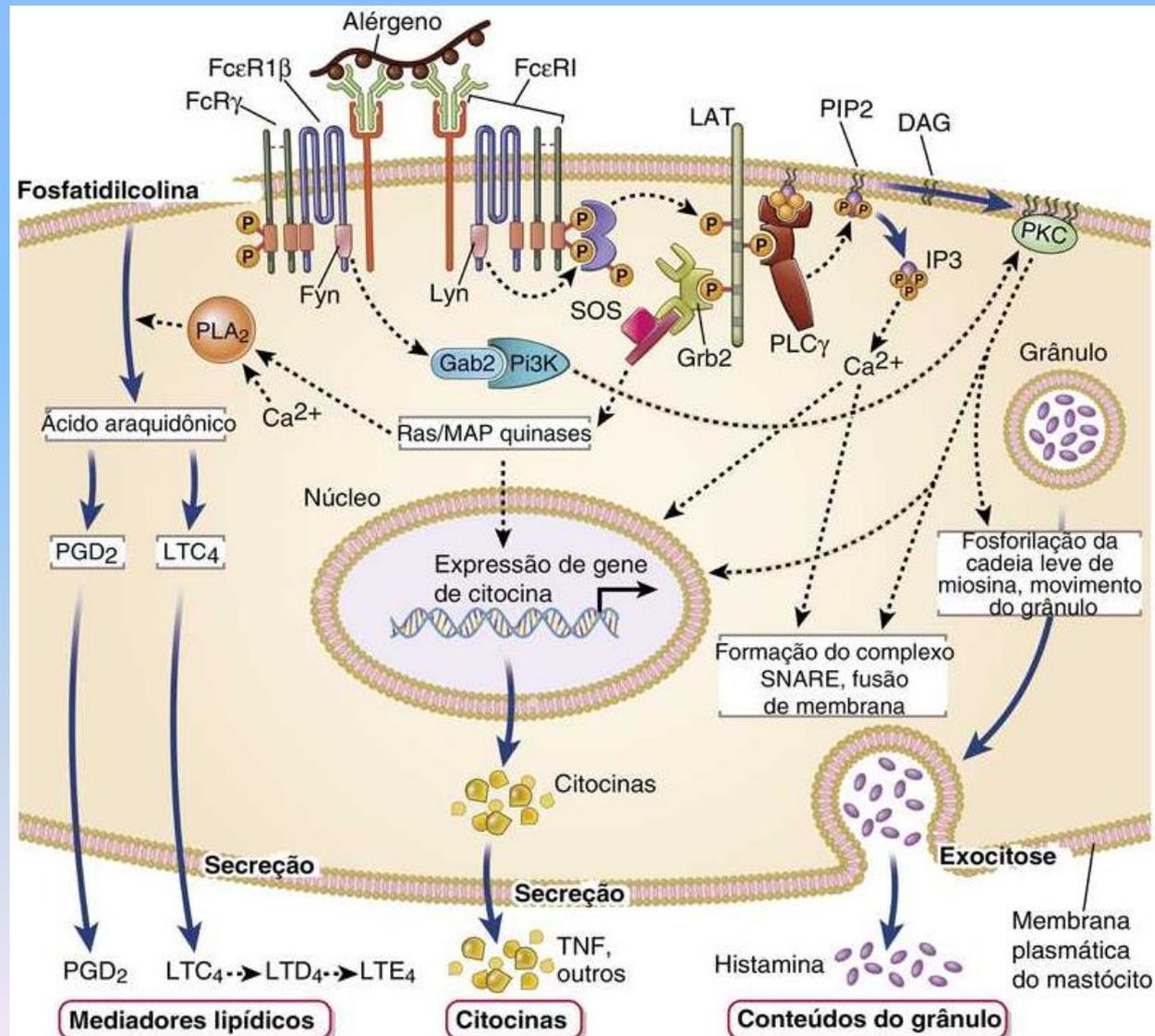
→ IgE:

- Capacidade de ligar em mastócitos e basófilos com alta afinidade ( $Fc\epsilon RI$ )
- Aumento nos níveis de IgE induz marcante expressão de receptores em mastócitos
- Níveis elevados em reações alérgicas e em infestações parasitárias



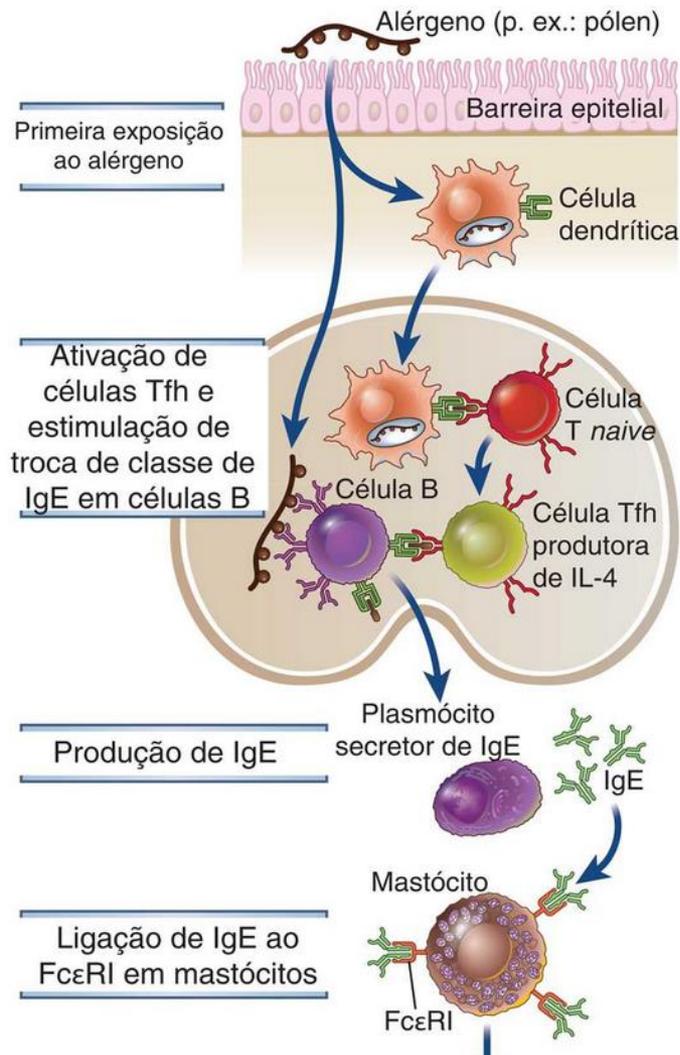
# Hipersensibilidade Imediata (Tipo I)

## Ativação de Desgranulação dos Mastócitos



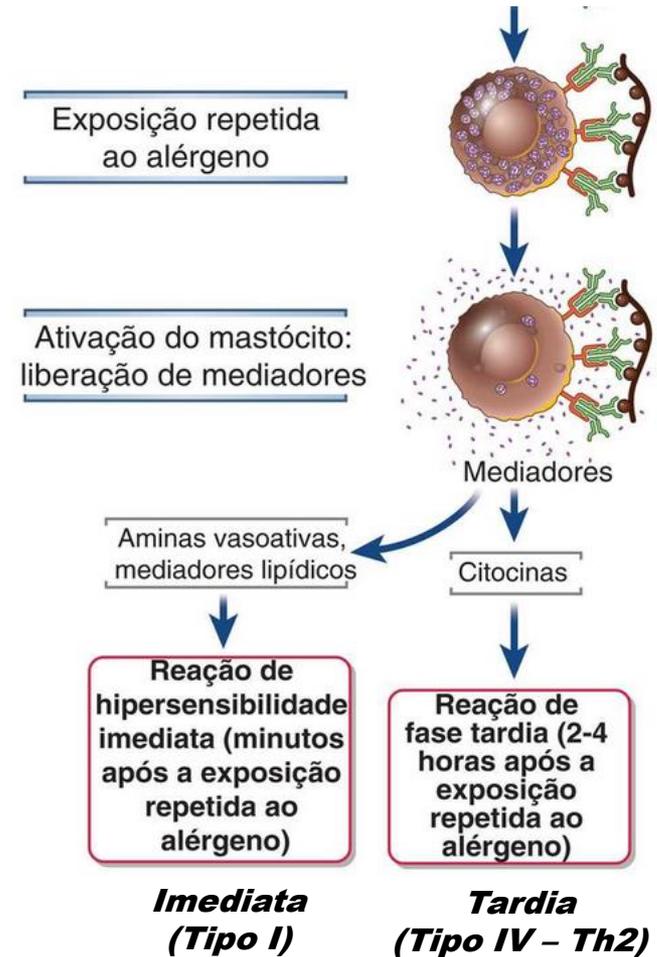
# Hipersensibilidade Imediata (Tipo I)

## Seqüência de Eventos



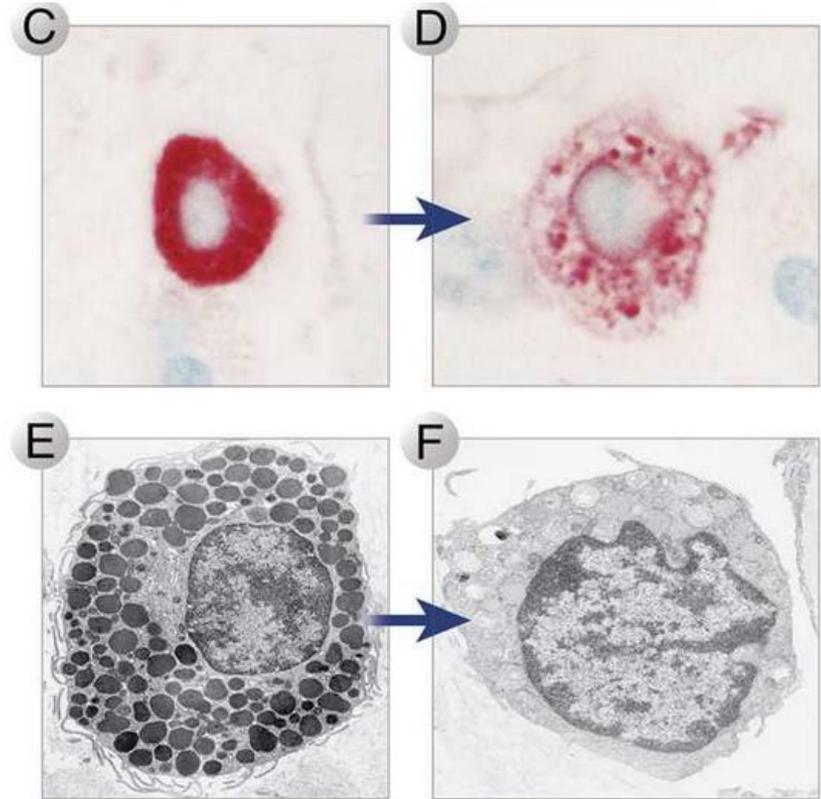
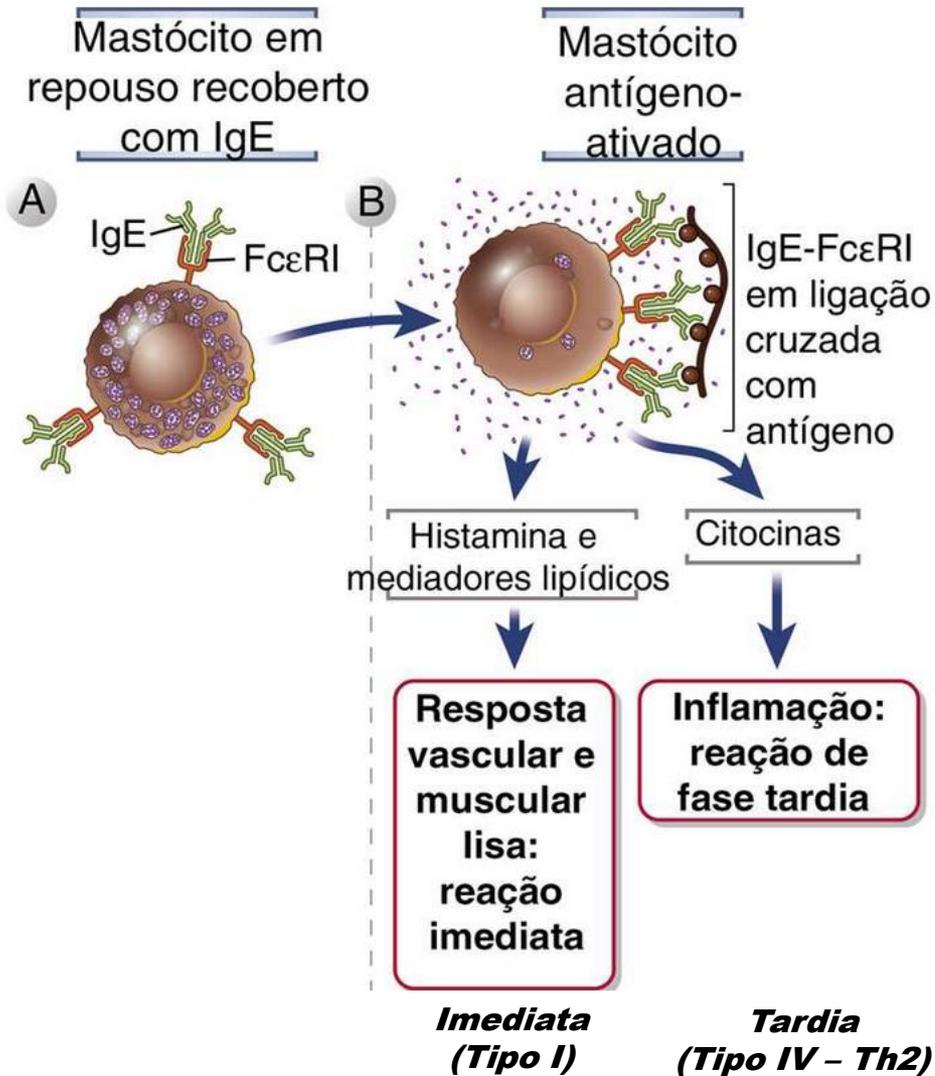
### Sensibilização dos mastócitos

### Desgranulação dos mastócitos



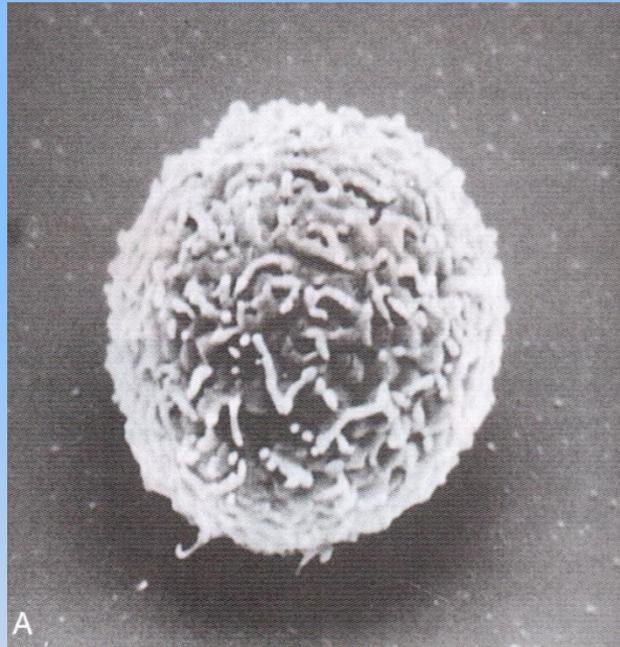
# Hipersensibilidade Imediata (Tipo I)

## Desgranulação dos Mastócitos

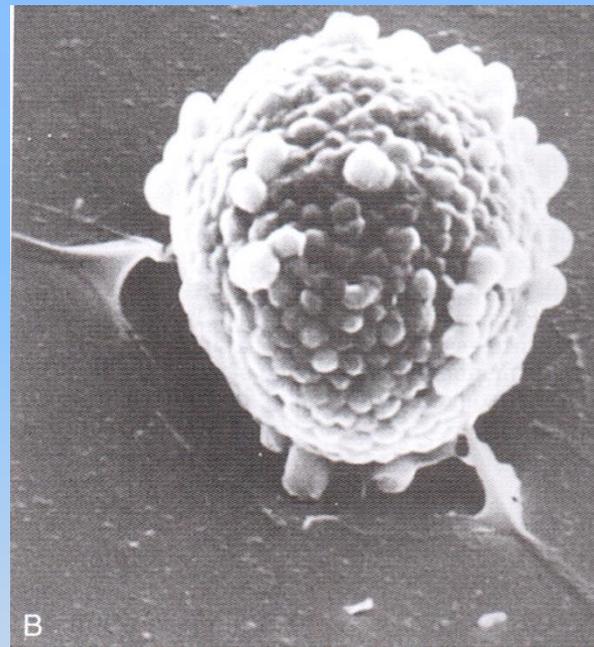


# ***Hipersensibilidade Imediata (Tipo I)***

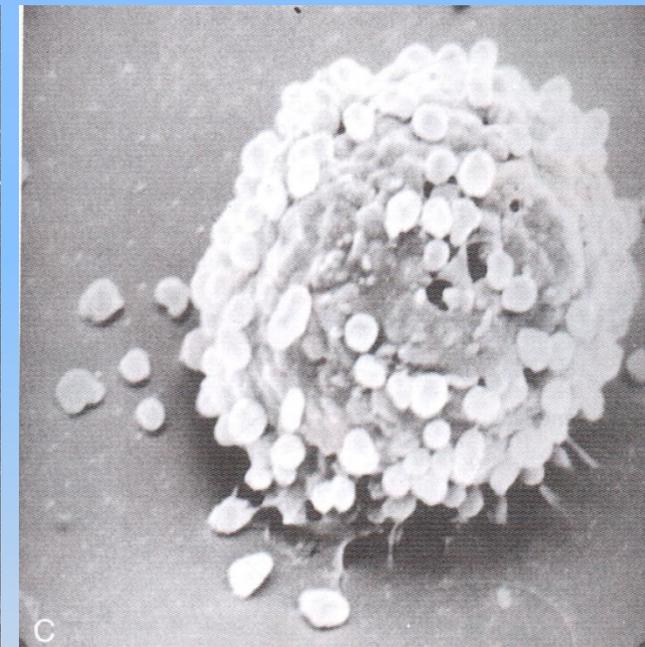
## ***Desgranulação de Mastócitos de Ratos***



***Repouso***

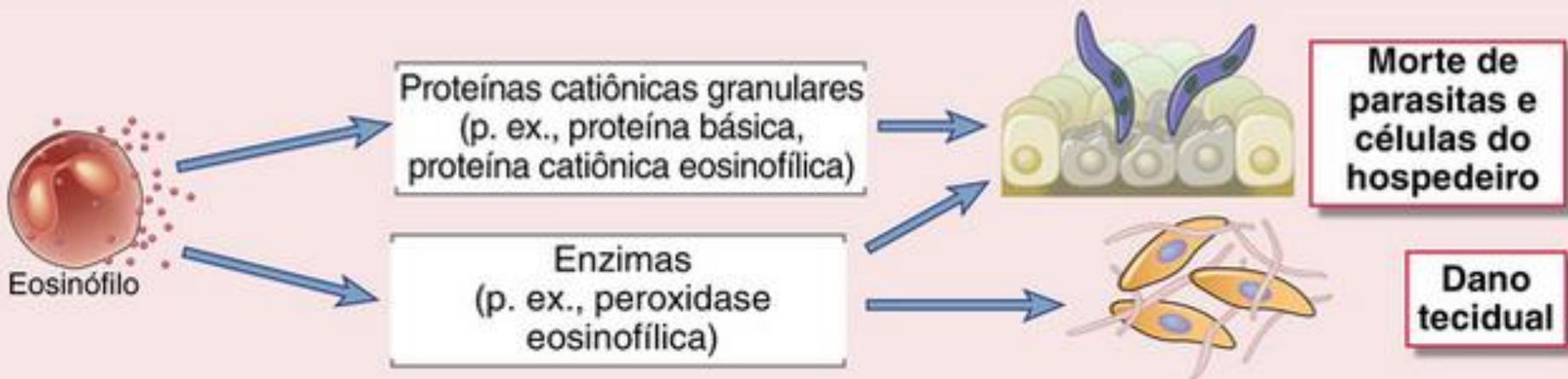
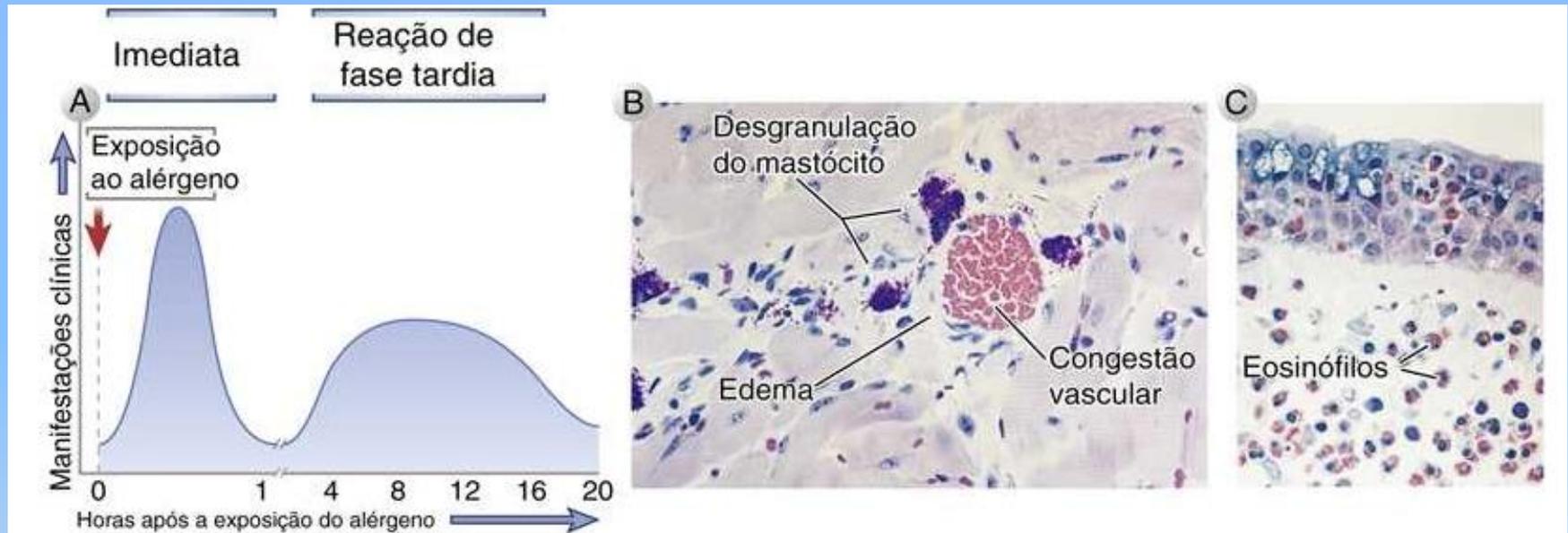


***5 segundos  
após exposição  
ao antígeno***



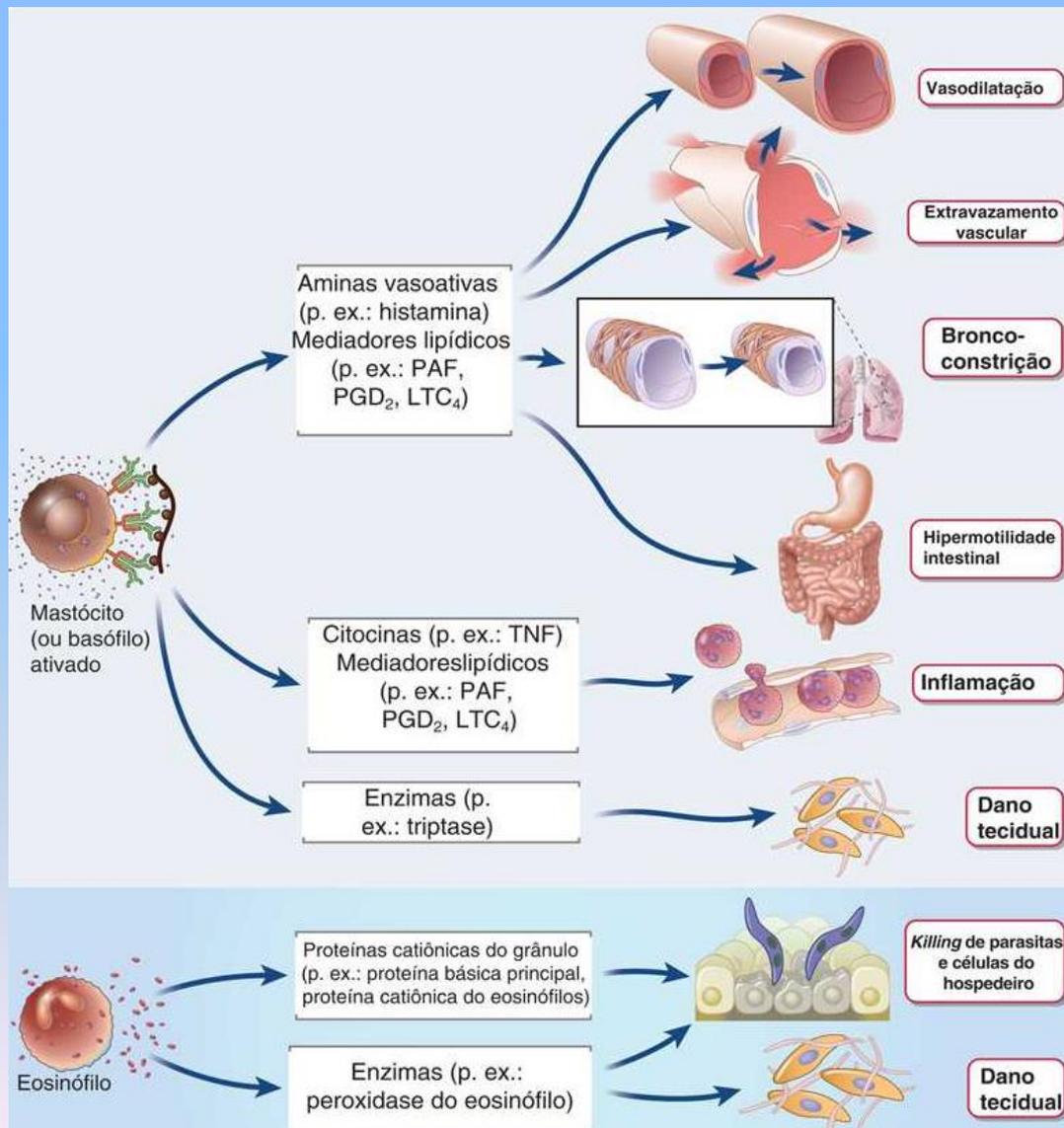
***60 segundos  
após exposição  
ao antígeno***

# Fase Imediata (Hipersensibilidade Tipo I) e Fase Tardia (Hipersensibilidade Tipo IV)



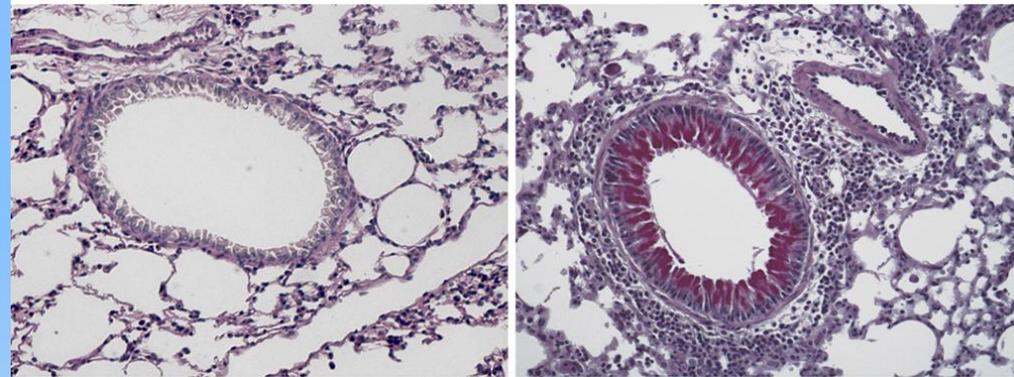
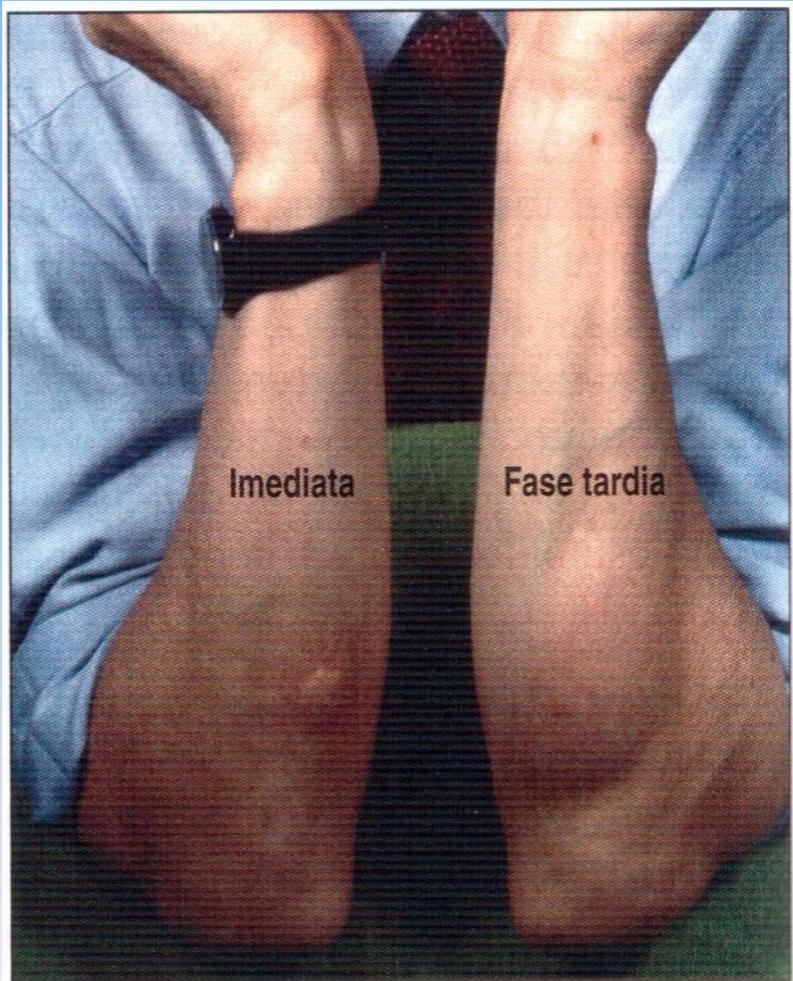
# Hipersensibilidade Imediata (Tipo I)

## Efeitos dos Mediadores



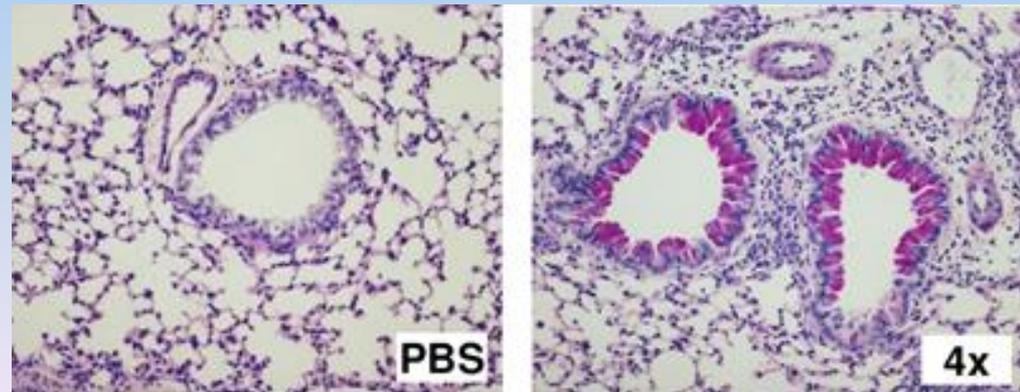
# ***Fase Imediata (Hipersensibilidade Tipo I) e Fase Tardia (Hipersensibilidade Tipo IV)***

## **Extrato de *Blomia tropicalis***



*Barboza et al., PLoS One, 2013.*

## **Saliva de *Aedes aegypti***



*Barros et al., PLoS One, 2016.*

# Hipersensibilidade Imediata (Tipo I)

## Propriedades dos Alérgenos

- Proteínas relativamente pequenas, altamente solúveis e que são transportadas em partículas dessecadas
- Frequentemente apresentados em baixas doses por via transmucosa (rota que favorece a produção de IgE)
- Captação dessas proteínas por células especializadas presentes na mucosa respiratória (co-estimulação – Th2)



# ***Hipersensibilidade Imediata (Tipo I)***

## ***Regulação da Produção de IgE***

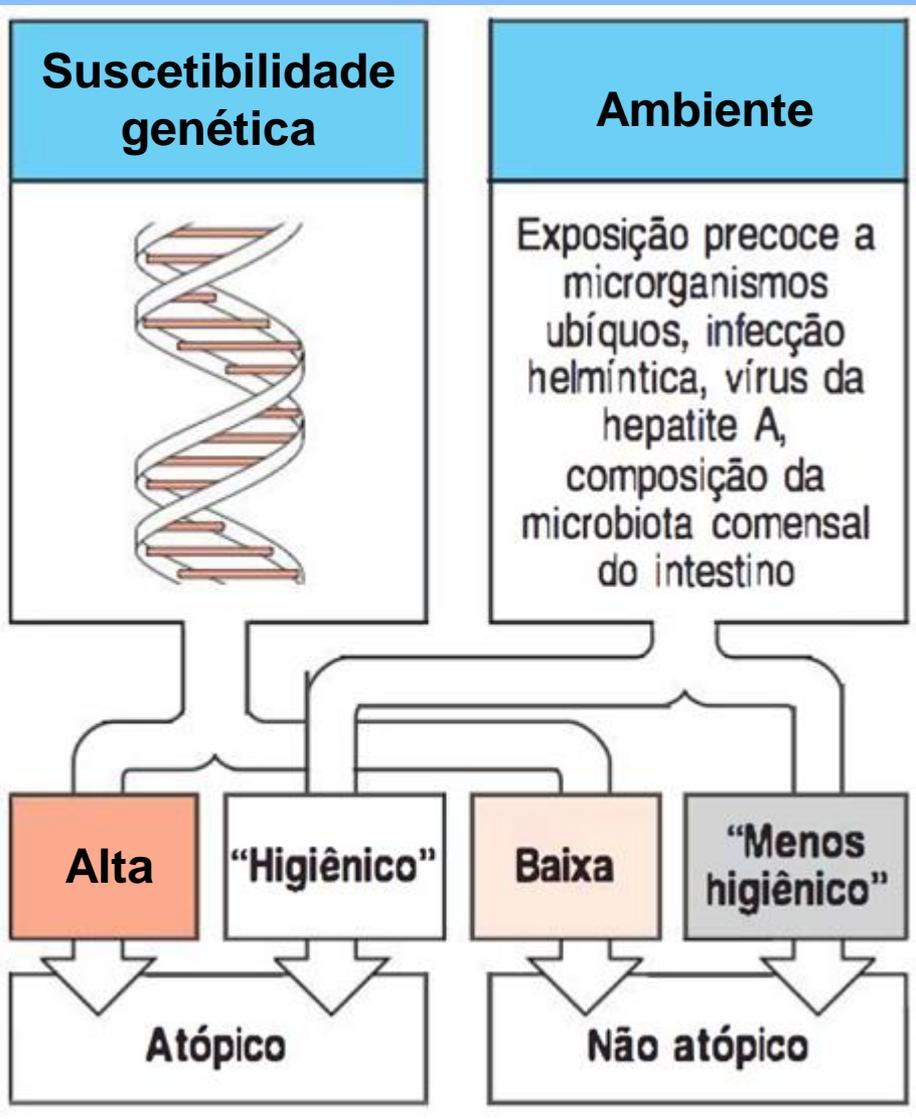
→ ***Hereditariedade:*** Os níveis totais de IgE são determinados por fatores genéticos. Ex: HLA de classe II, genes para subunidade  $\beta$  do receptor de IgE e genes para citocinas (IL-4, IL-5 e IL-13)

→ ***Exposição ao antígeno:*** É necessária a exposição repetida ao antígeno para que se desenvolva uma reação alérgica

→ ***Natureza do alérgeno:*** Proteínas de baixo peso molecular (grãos de pólen), substâncias químicas ligadas às proteínas (penicilina) ou enzimas (proteases)

→ ***Deficiência de células T reguladoras:*** Associação entre baixo número de células T reguladoras e altos níveis de IgE em humanos (controle da produção de IgE)

# Hipersensibilidade Imediata (Tipo I) Contribuição Genética e Ambiental



## Teoria da Higiene



# ***Hipersensibilidade Imediata (Tipo I)***

## ***Manifestações Clínicas***

### ***Localizadas***

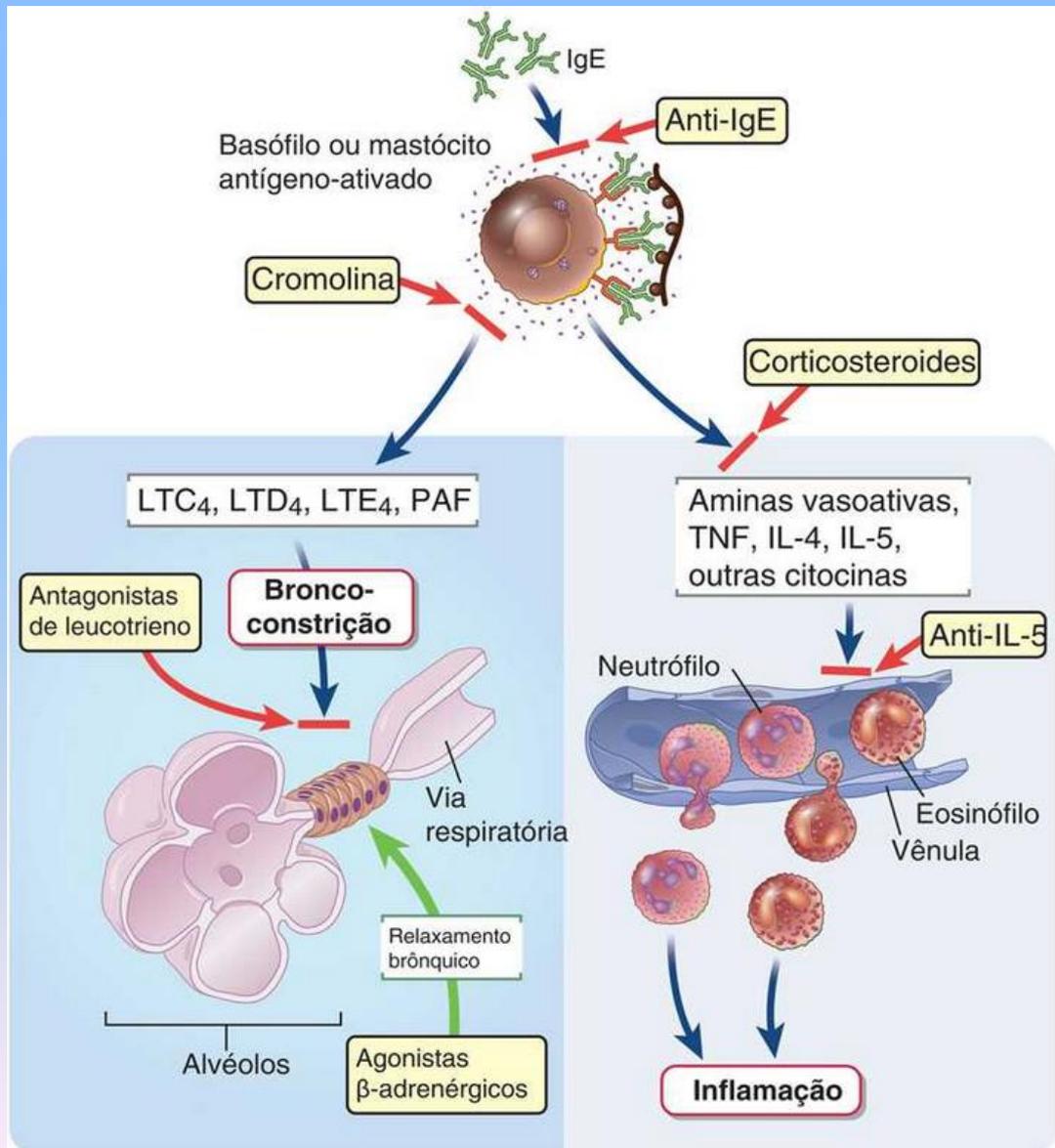
- Rinite alérgica***
- Conjuntivite alérgica***
- Dermatite atópica / eczema***
- Asma***
- Alergia alimentar***

### ***Sistêmicas***

- Choque anafilático***

# Hipersensibilidade Imediata (Tipo I)

## Fármacos Utilizados para Tratamento



- **Anti-histamínicos**

- **Cromoglicatos**

- **Corticóides**

- **“Modificadores” de leucotrienos: inibidores de síntese e antagonistas do receptor**  
(montelucaste, zafirlucaste, zileuton)

- **Anticorpos anti-IgE**  
(omalizumabe)

- **Anticorpos anti-IL-5**  
(mepolizumabe)

# ***Hipersensibilidade Imediata (Tipo I) Imunoterapia e Dessensibilização***

Doses crescentes de alérgeno

 Citocinas  
de tipo 1  
Interleucina 10

 Citocinas  
de tipo 2

 Linfócitos T  
reguladores  
Anticorpos  
bloqueadores

Reduz a liberação de mediadores dos mastócitos  
Diminui o número de mastócitos nos tecidos  
Diminui níveis de IgE séricos

## ***Hipersensibilidade Tipo II***

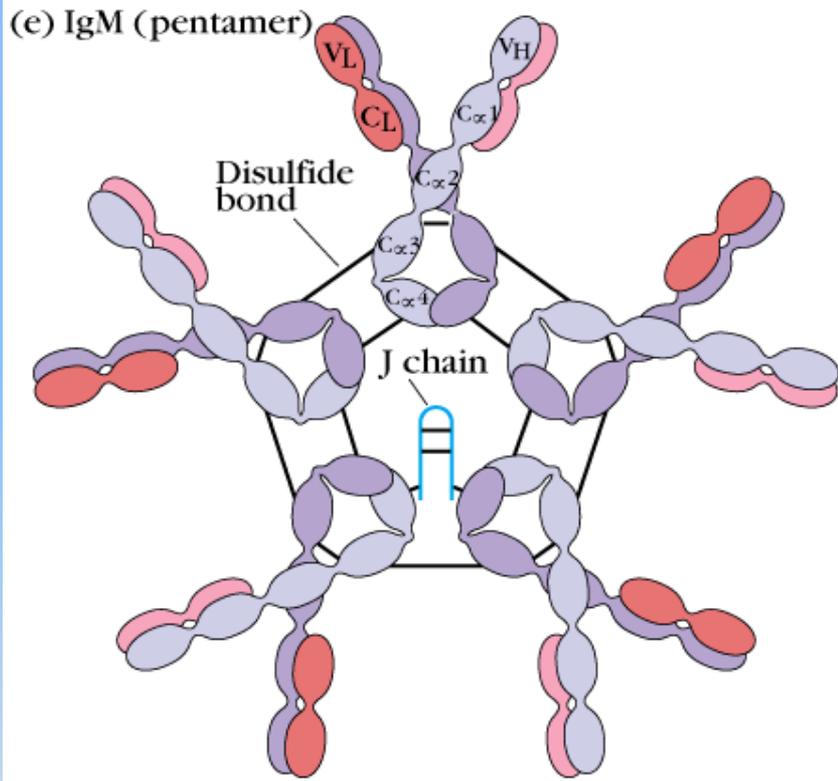
***Mediada por anticorpos IgG e IgM que se ligam à superfície celular ou à matriz extracelular***

### ***Antígenos***

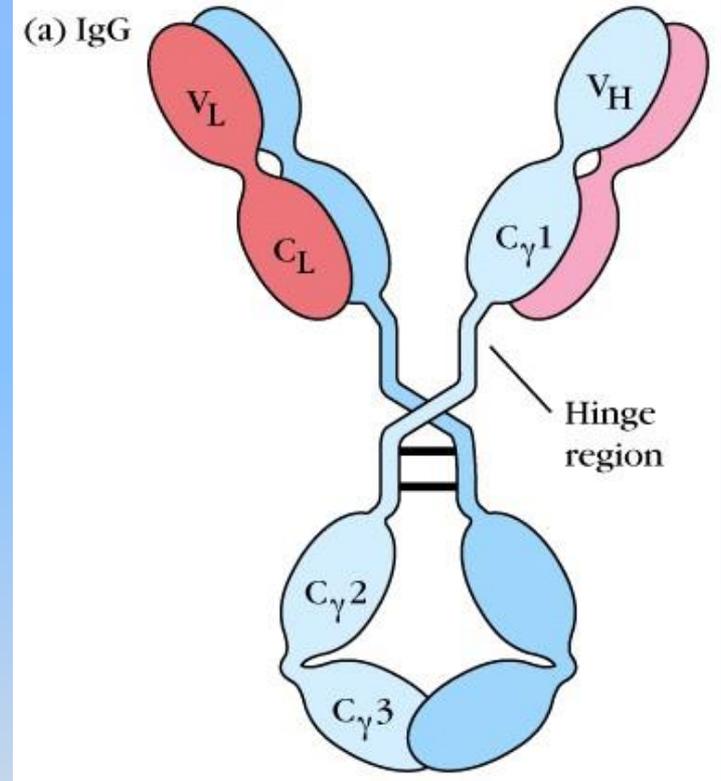
- ***Próprios, constitutivos (autoimunidade)***
- ***Moléculas provenientes de agentes infecciosos***
- ***Neo-Antígenos: infecção, neoplasia, carcinógenos agentes químicos***
- ***Moléculas de superfície celular originárias de fármacos/agentes químicos***

# Hipersensibilidade Tipo II

## Anticorpos Envolvidos



- Secretado como Pentâmero ou Hexâmero
- cadeia pesada  $\mu$
- concentração sérica: 0,5-2 mg/mL
- 1º isotipo secretado
- neutralização
- agregação
- ativação do complemento



- Monômero
- cadeia pesada  $\gamma$ : IgG1, IgG2, IgG3, IgG4
- induzidas por IFN- $\gamma$  e IL-4
- concentração sérica: 8-16 mg/mL
- Opsonização
- Ativação do complemento
- Citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC)

## ***Hipersensibilidade Tipo II***

### ***Tipos:***

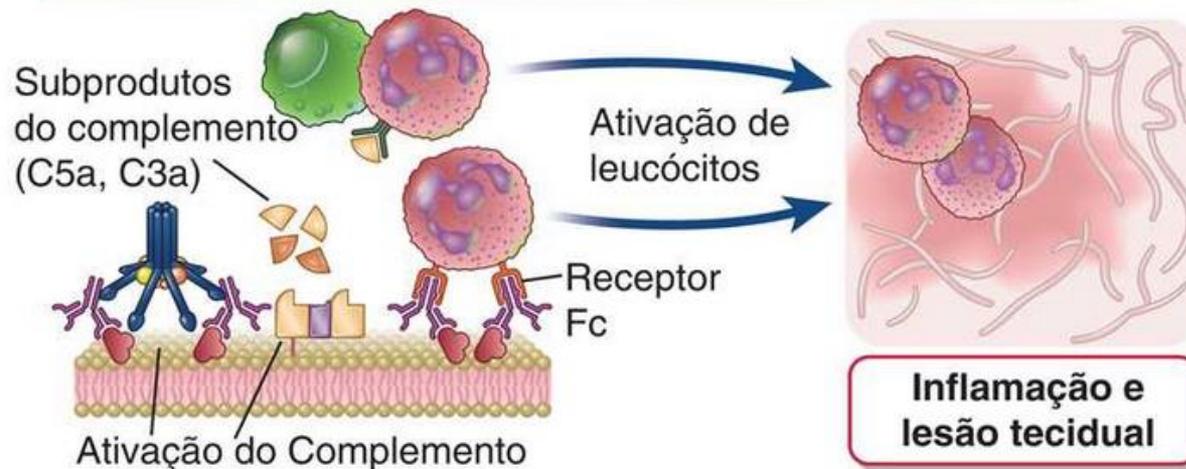
- ***Citotóxica***
- ***Estimuladora***
- ***Neutralizante***

# Hipersensibilidade Tipo II Citotóxica

## A Oponização e fagocitose

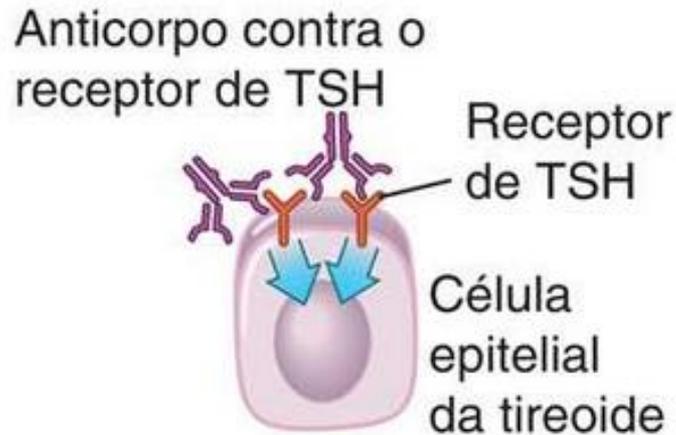


## B Inflamação mediada por receptor Fc e complemento



# Hipersensibilidade Tipo II Estimuladora e Neutralizante

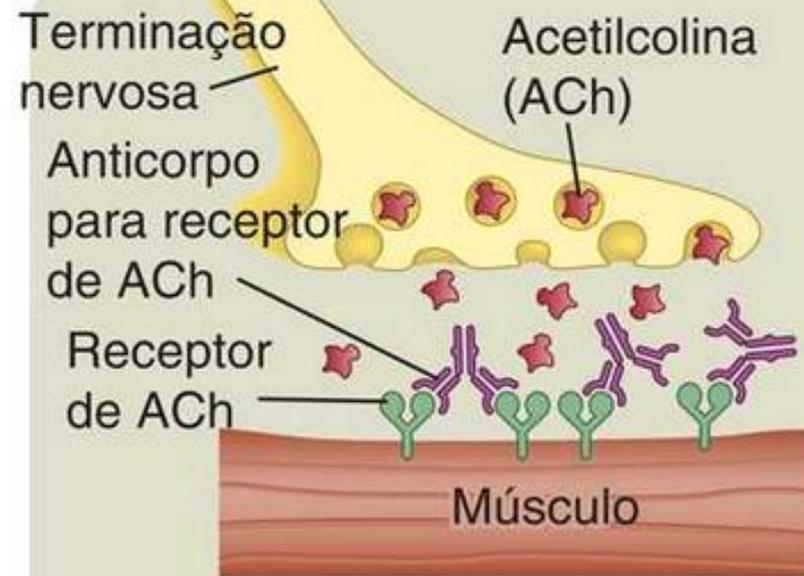
## C Respostas fisiológicas anormais sem lesão celular/tecidual



Hormônios da tireoide

Anticorpo estimula receptor na ausência de hormônio

**Doença de Graves**



Anticorpo inibe ligação do neurotransmissor ao receptor

**Miastenia gravis**

# ***Exemplos de Doenças Autoimunes***

<https://metrohealth.net/healthwise/graves-ophthalmopathy/>



***Oftalmopatia associada à  
Doença de Graves***

<https://plus.google.com/105383282360310191895/posts/7fAd7tocpcm>



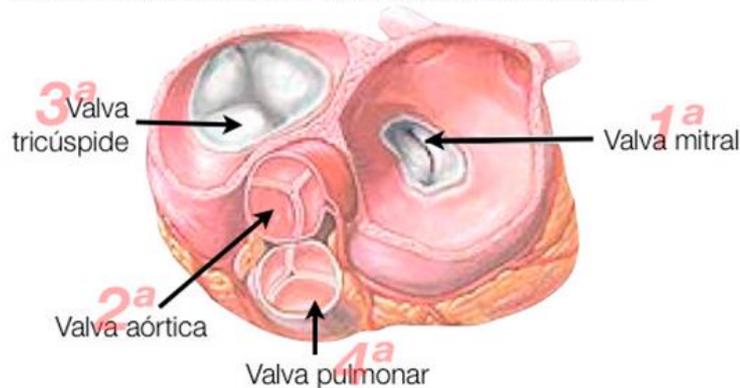
***Ptose associada à  
Miastenia gravis***

# Hipersensibilidade Tipo II

## Doenças Autoimunes



Ordem do acometimento valvar na cardite reumática

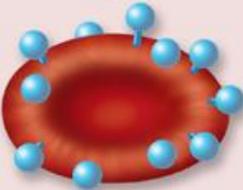
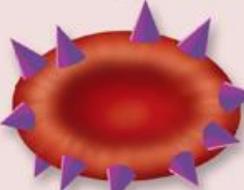
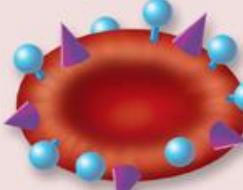
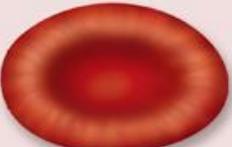


**Febre Reumática**

**Pênfigo vulgar**

# Hipersensibilidade Tipo II

## Sistema ABO - Anticorpos Naturais

ABO Blood Types				
	Antigen A	Antigen B	Antigens A and B	Neither antigen A nor B
Erythrocytes				
Plasma	Anti-B antibodies 	Anti-A antibodies 	Neither anti-A nor anti-B antibodies	Both anti-A and anti-B antibodies 
Blood type	<b>Type A</b> Erythrocytes with type A surface antigens and plasma with anti-B antibodies	<b>Type B</b> Erythrocytes with type B surface antigens and plasma with anti-A antibodies	<b>Type AB</b> Erythrocytes with both type A and type B surface antigens, and plasma with neither anti-A nor anti-B antibodies	<b>Type O</b> Erythrocytes with neither type A nor type B surface antigens, but plasma with both anti-A and anti-B antibodies

**Glicosiltransferases: adicionam carboidratos ao antígeno H das hemácias**

- **Alelo A: enzima liga  $\alpha$ -N-acetilgalactosamina (antígeno A)**
- **Alelo B:  $\alpha$ -D-galactose (antígeno B)**
- **Alelo O: igual ao alelo A, mas ausência de uma guanina no exon 6**

# ***Hipersensibilidade Tipo II***

## ***Doença Hemolítica do Recém-Nascido***



## ***Hipersensibilidade Tipo II***

### ***Reações a Fármacos***

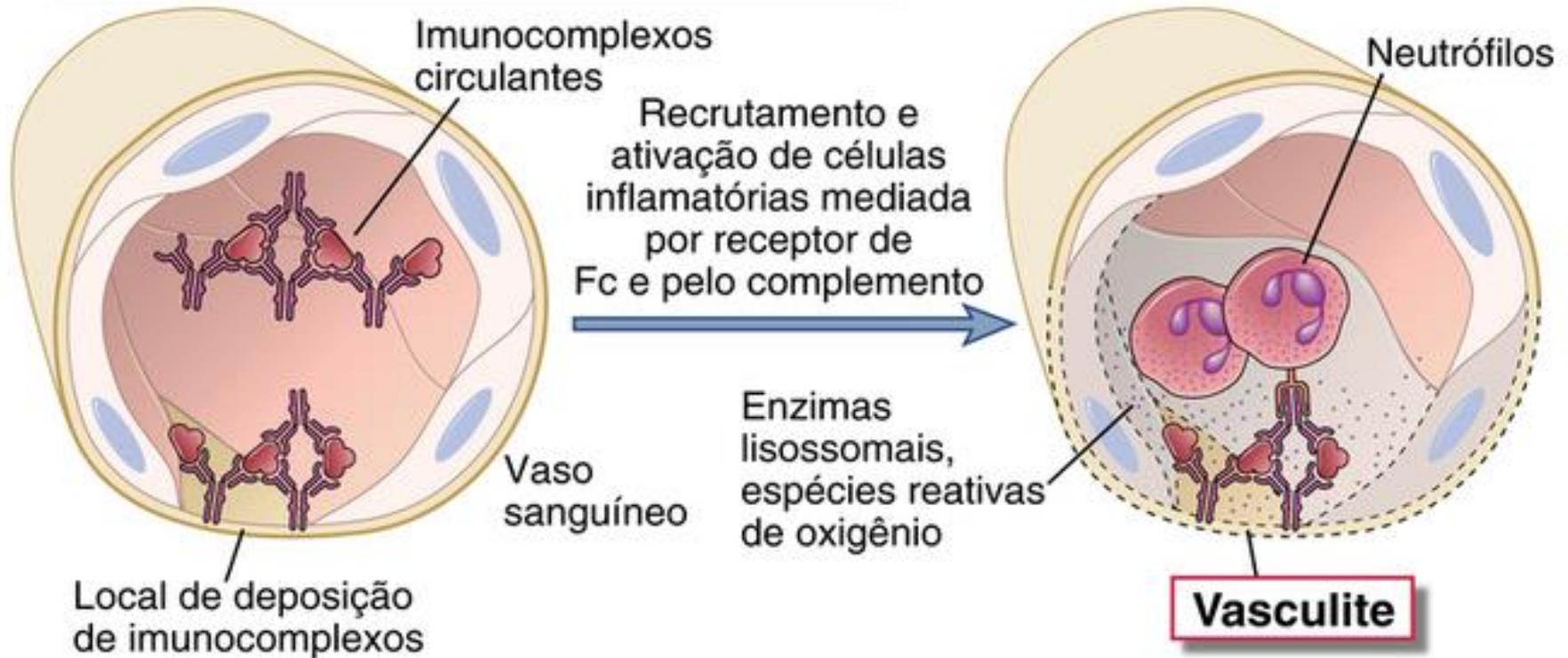
#### ***Destruição de eritrócitos e outras células por 3 mecanismos:***

***1. Ligação do fármaco a um anticorpo: ativação do complemento próximo à reação, formação de MAC na superfície dos eritrócitos e lise das células.***

***2. Fármaco é adsorvido à membrana da célula, causando alterações. Célula passa a ser reconhecida como estranha, sendo eliminada por mecanismos imunes. Anticorpos podem se ligar e mediar a destruição da célula via sistema complemento ou opsonizar a célula promovendo sua fagocitose ou ADCC.***

***3. Fármaco modifica a membrana da célula que passa a adsorver anticorpos de maneira passiva. Remoção das células por fagocitose dependente de anticorpo.***

# ***Hipersensibilidade Tipo III Mediada por Imunocomplexos***

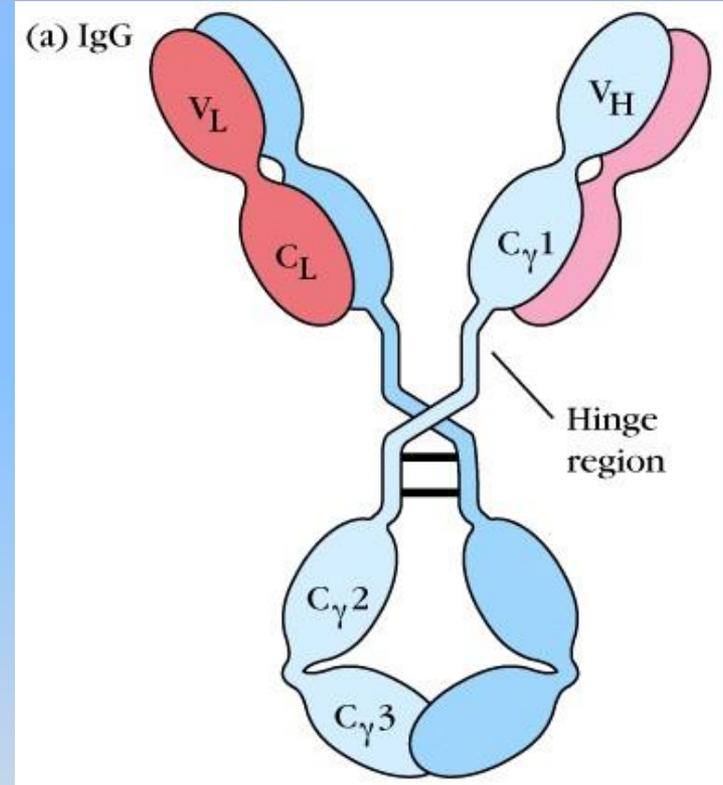
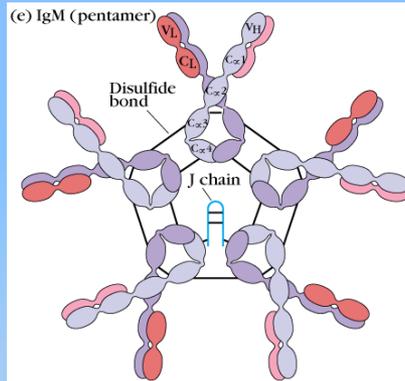


***Resulta da formação de imunocomplexos que se depositam e ativam mecanismos inflamatórios:***

- ***Infecção persistente***
- ***Autoimunidade***
- ***Antígenos ambientais***

# Hipersensibilidade Tipo III

## Anticorpos Envolvidos



- Secretado como pentâmero ou hexâmero
- cadeia pesada  $\mu$
- concentração sérica: 0,5-2 mg/mL
- 1º isotipo secretado
- neutralização
- agregação
- ativação do complemento

- Monômero
- cadeia pesada  $\gamma$ : IgG1, IgG2, IgG3, IgG4
- induzidas por IFN- $\gamma$  e IL-4
- concentração sérica: 8-16 mg/mL
- Opsonização
- Ativação do complemento
- Citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC)

# Hipersensibilidade Tipo III

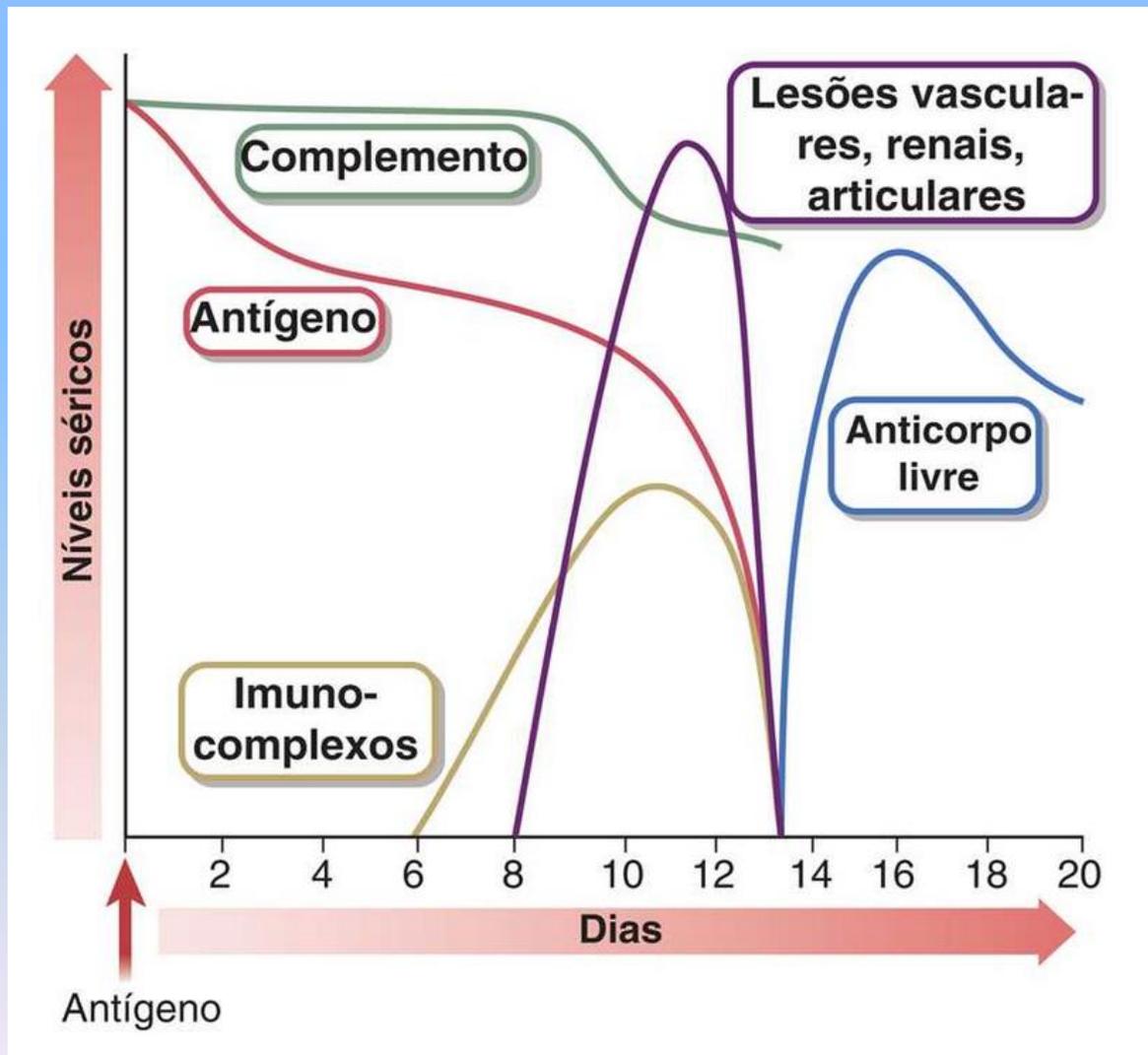
## Deposição de Imunocomplexos

### Doença do Soro

- *Urticária*
- *Febre*
- *Mal-estar*
- *Dores articulares*
- *Adenopatias*

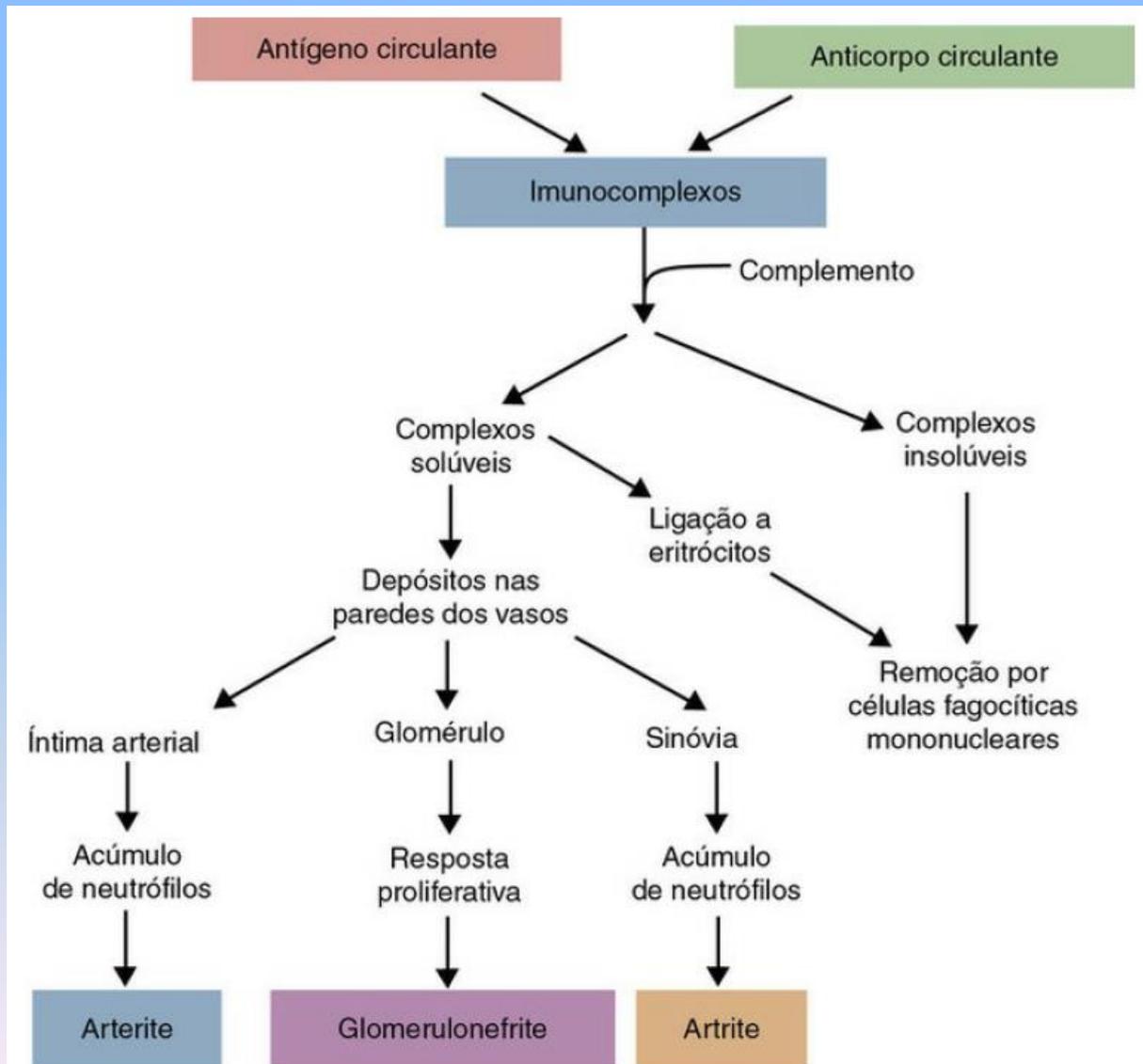
### Em alguns casos:

- *Albuminúria*
- *Hematúria*
- *Diminuição de C3, C4 e CH50*



# Hipersensibilidade Tipo III

## Deposição de Imunocomplexos



## ***Hipersensibilidade Tipo III Locais dos Imunocomplexos***

- ***Formação de imunocomplexos nos tecidos (infecções ou inoculações de grande quantidade de antígeno):***
  - ***Inflamação: neutrofílica (1a.) e mononuclear (2a.)***
  - ***Inchaço edematoso avermelhado, hemorragia local, trombose e em alguns casos, destruição tecidual***
  
- ***Formação de imunocomplexos na circulação:***
  - ***Deposição nos glomérulos renais: glomerulonefrite***
  - ***Deposição nas paredes dos vasos sanguíneos: vasculite***
  - ***Deposição nas articulações: artrite***

# Hipersensibilidade Tipo III

## Reação de Arthus

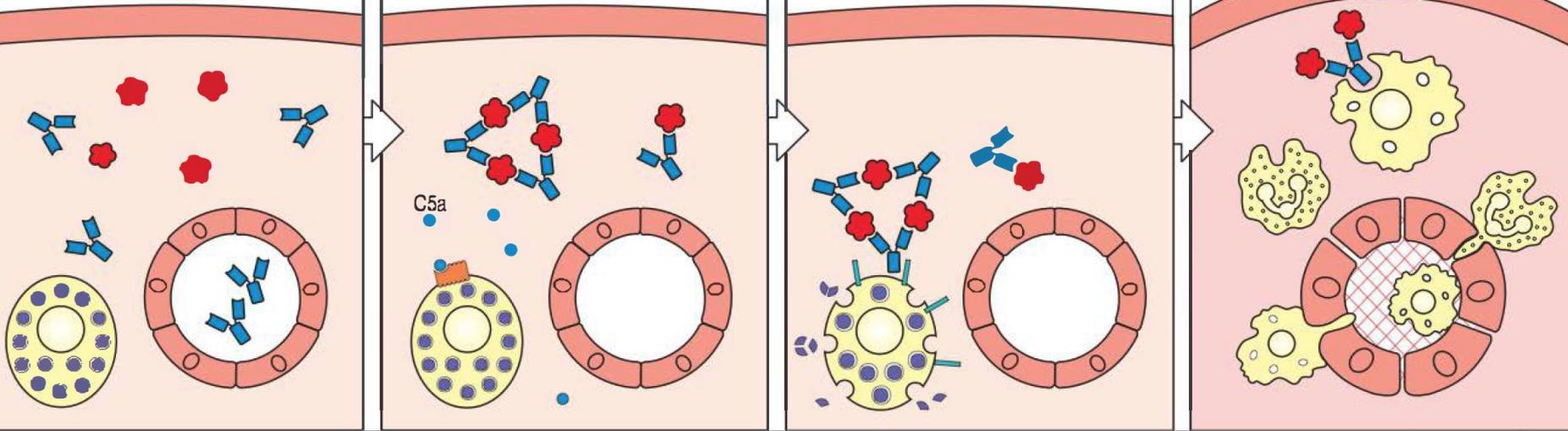
Murphy, *Imunobiologia de Janeway, 8a. Edição, 2014.*

Injeção local de antígeno em indivíduo imune com o anticorpo IgG

A formação local do complexo imune ativa o complemento; C5a liga-se e sensibiliza os mastócitos para responderem ao complexo imune

A ativação de  $Fc\gamma RIII$  nos mastócitos induz sua degranulação

Inflamação local, aumento da liberação de líquidos e proteínas, fagocitose e oclusão dos vasos sanguíneos



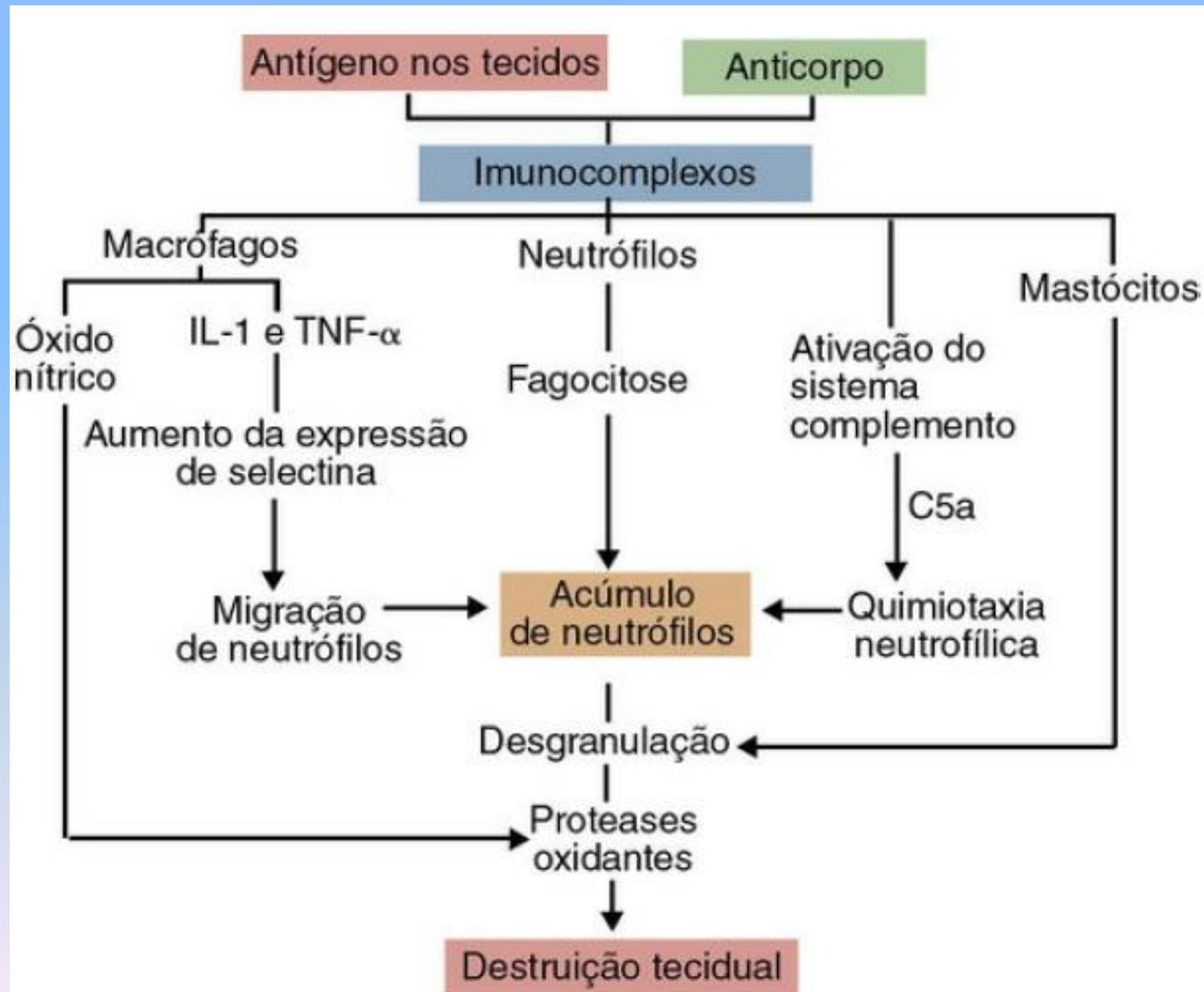
1 a 2 horas

**Resposta cutânea seguida de acúmulo de imunocomplexos que causam ativação do complemento e provocam aglutinação celular, dano endotelial e necrose vascular.**

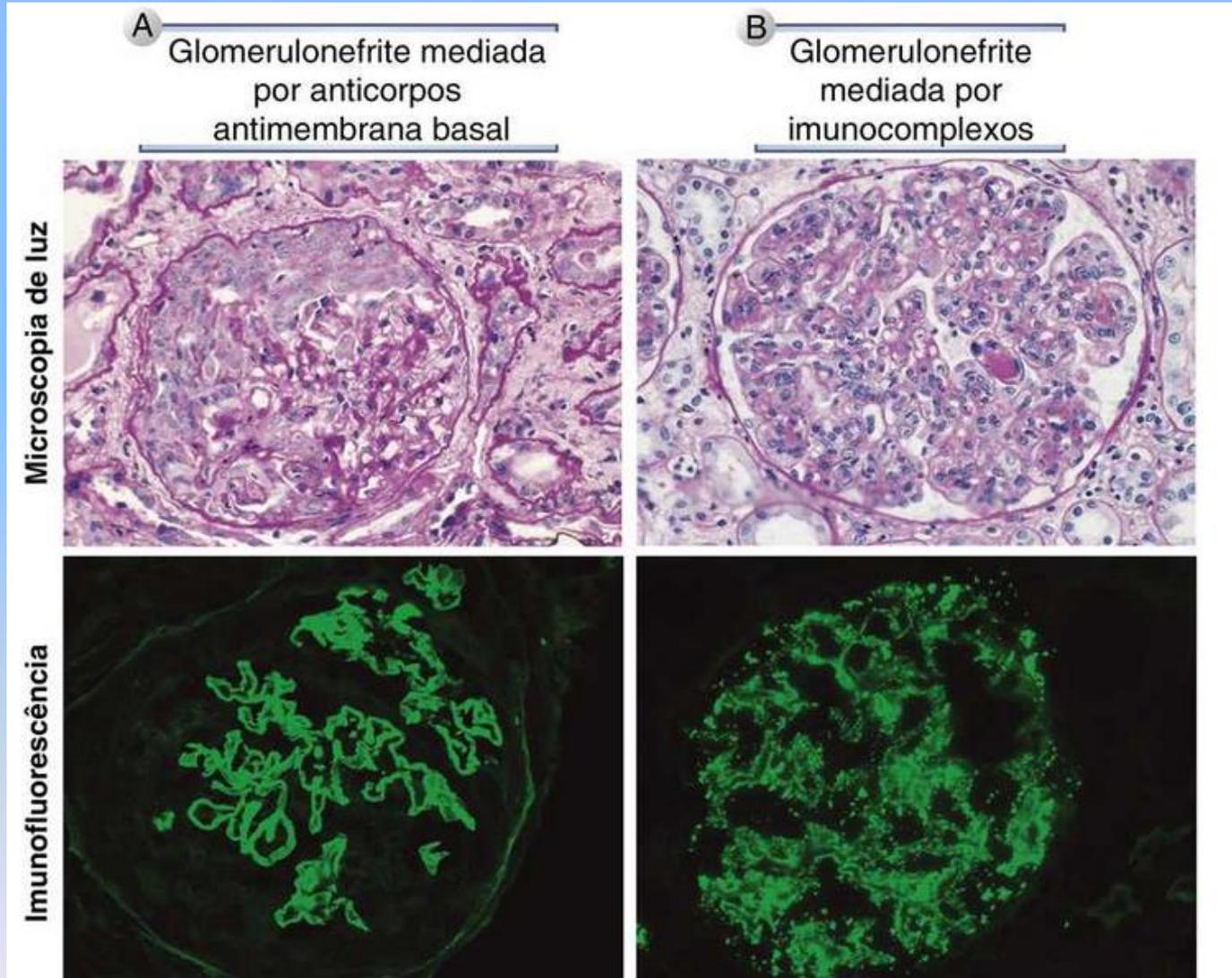
**Ex.: casos associados à vacinação contra difteria e tétano (necrose fibrinóide – segunda dose da vacina)**

# Hipersensibilidade Tipo III

## Reação de Arthus



# Hipersensibilidade tipo II versus tipo III



*Síndrome de Goodpasture*

*Lupus eritematoso sistêmico*

## ***Hipersensibilidade Tipo III***

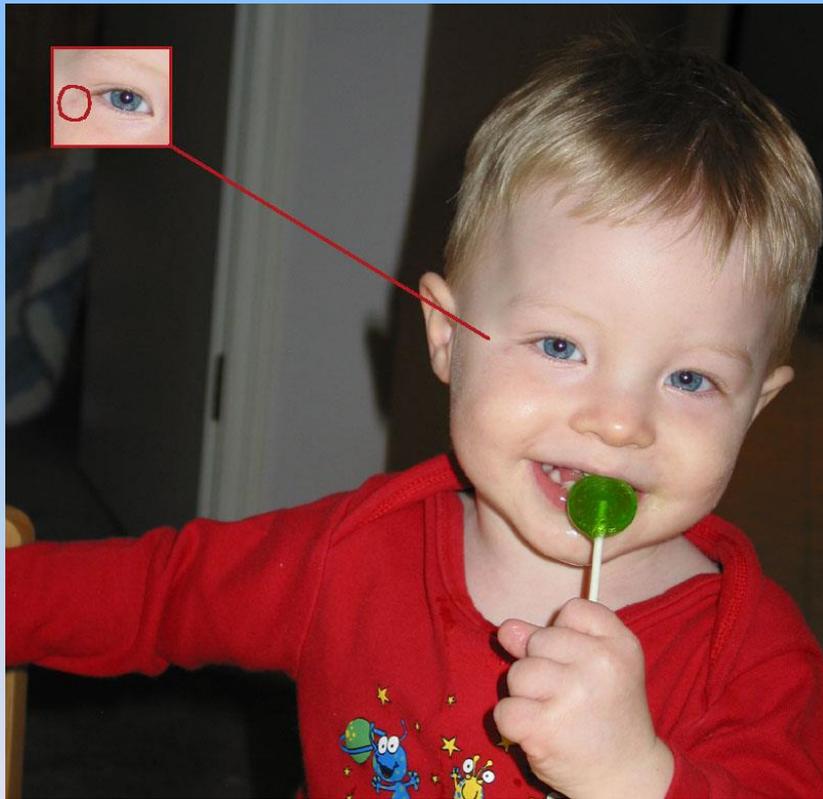
### ***Doenças associadas***

<b>Doença</b>	<b>Antígeno envolvido</b>	<b>Manifestações clinicopatológicas</b>
Lúpus eritematoso sistêmico	DNA, nucleoproteínas, outros	Nefrite, artrite, vasculite
Poliarterite nodosa	Antígeno de superfície do vírus da hepatite B	Vasculite
Glomerulonefrite pós-estreptocócica	Antígeno(s) da parede celular estreptocócica; pode(m) ser "semeado(a)" na membrana basal glomerular	Nefrite
Doença do soro	Várias proteínas	Artrite, vasculite, nefrite

# ***Hipersensibilidade Tipo III***

## ***Caso de Doença do Soro contra antibiótico***

***Conjuntivite e infecção de ouvido: prescrição de amoxilina por 10 dias***



# ***Hipersensibilidade Tipo III***

## ***Caso de Doença do Soro contra antibiótico***



# ***Hipersensibilidade Tipo III***

## ***Caso de Doença do Soro contra antibiótico***



## ***Hipersensibilidade Tipo IV (Retardada ou Tardia)***

***Mediada por células (linfócitos T)***

***Reação inflamatória predominantemente de linfócitos e células mieloides ativadas da imunidade inata, podendo assumir a forma de um infiltrado celular ou granulomas***

***Pode ser transferida por meio de transferência celular***

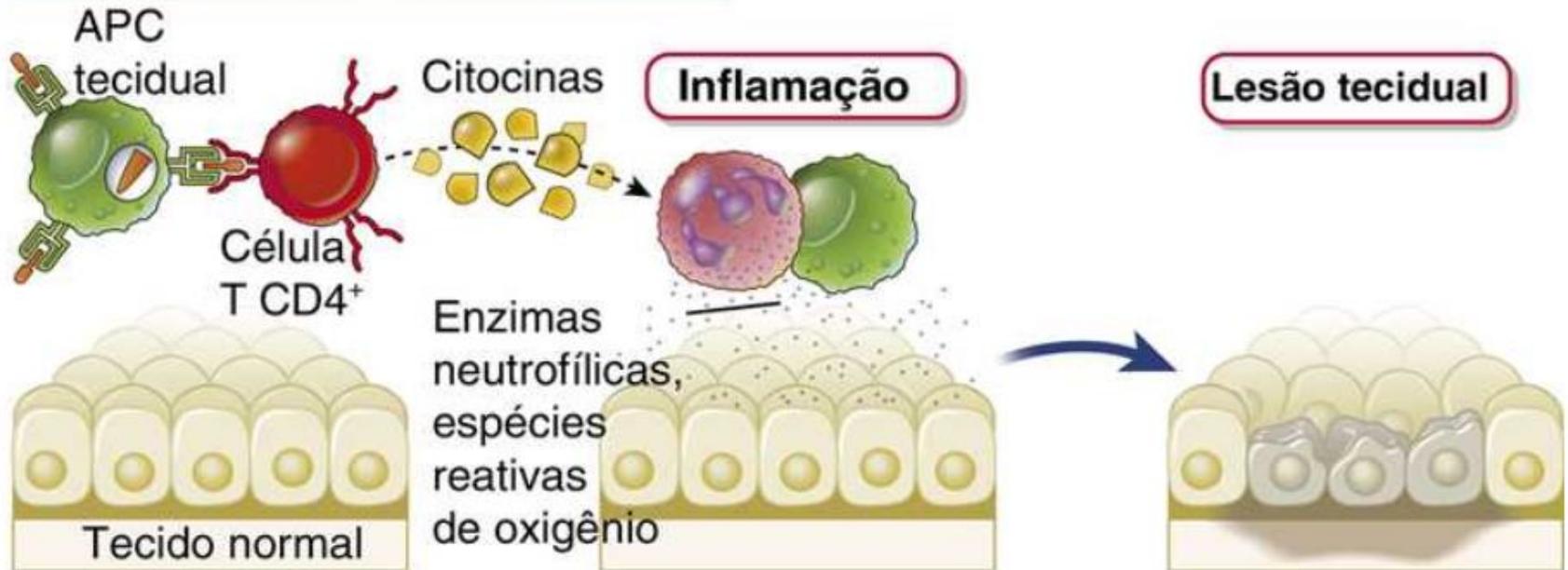
***Quatro subtipos:***

- A. Mediada por células Th1***
- B. Mediada por células Th2***
- C. Mediada por células Th17***
- D. Mediada por células T CD8+ citotóxicas***

# ***Hipersensibilidade Tipo IV***

## ***Mediada por células Th1 e T citotóxica***

### **A** **Inflamação mediada por citocina**



Reação inflamatória predominante de linfócitos e macrófagos, podendo assumir a forma de um infiltrado celular ou granulomas:

- Tuberculínica: 48-72 h
- Granulomatosa: 21 a 28 dias
- Contato: 24-48 h

# **Hipersensibilidade Tipo IV**

## **Teste Tuberculínico (Reação de Mantoux)**



### **Interpretação:**

- ✓ **0-4 mm: Não reator: Indivíduo não infectado pelo *M. tuberculosis* ou com hipersensibilidade reduzida.**
- ✓ **5-9 mm: Reator fraco: Indivíduo vacinado com BCG ou infectado por *M. tuberculosis* ou outras micobactérias.**
- ✓ **≥ 10 mm: Reator forte: indivíduo infectado pelo *M. tuberculosis*, (doente ou não) e indivíduos vacinados com BCG nos últimos dois anos.**
- ✓ **Presença ou ausência de reação flictenular.**



### **Reação positiva:**

- 18 mm de nódulo (pápula)
- 51 mm de eritema (vermelhidão)

**Teste tuberculínico (PPD) - Tuberculose**

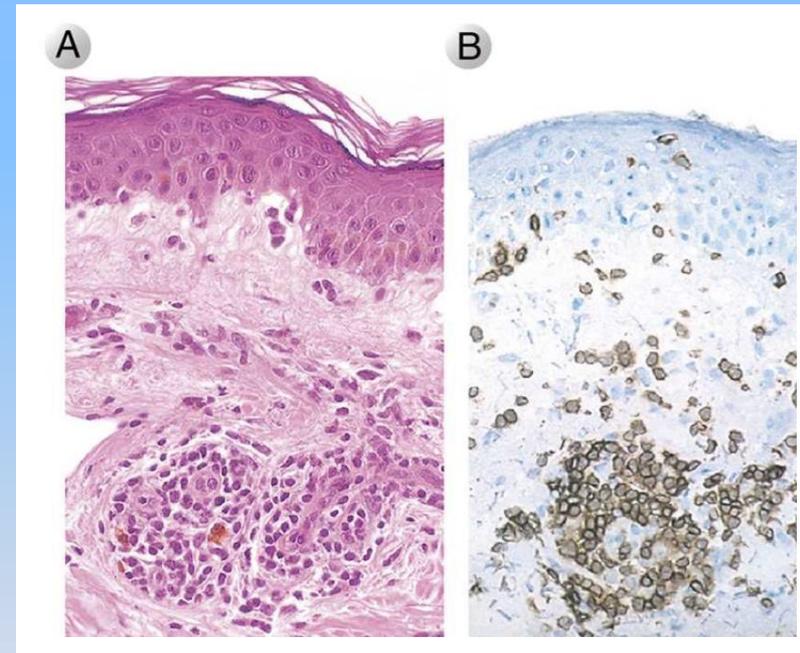
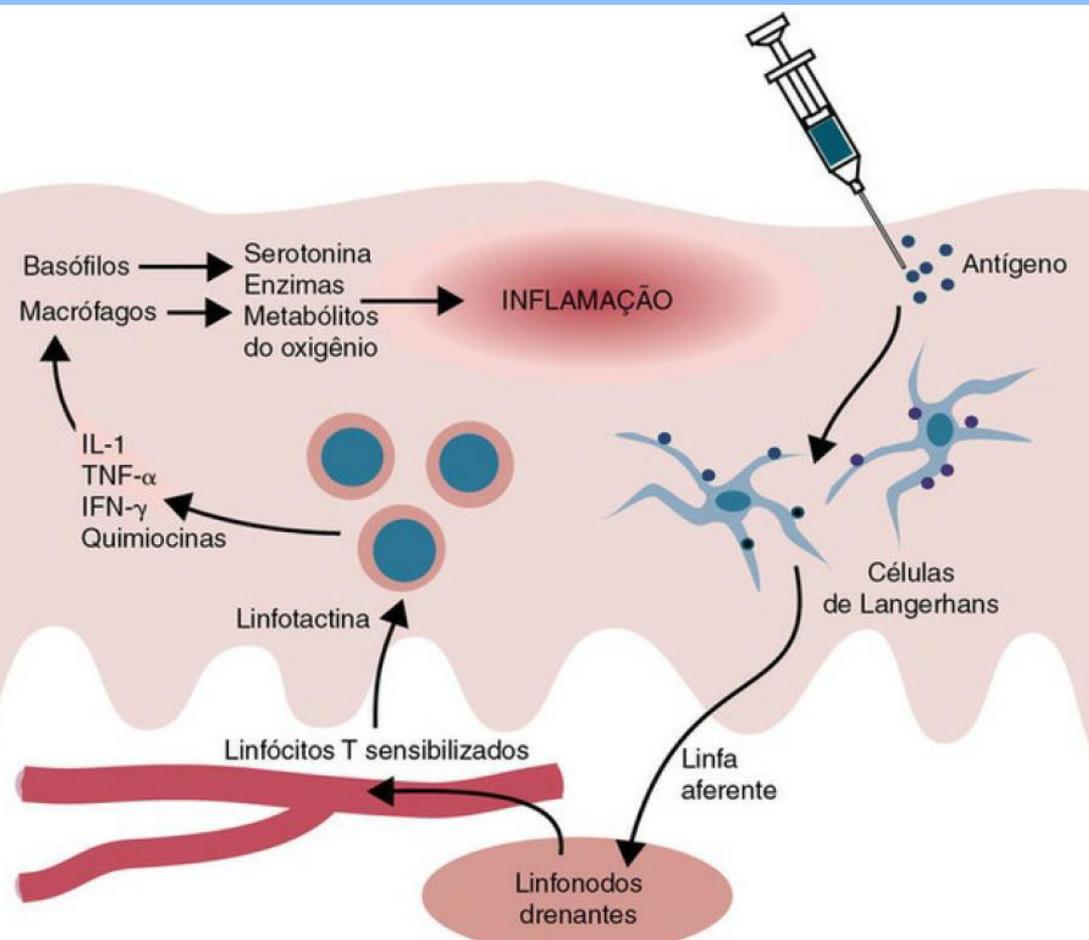
**Teste de Machado Guerreiro – Chagas**

**Teste de Matsuda – Hanseníase**

**Teste de Montenegro - Leishmaniose**

# Hipersensibilidade Tipo IV

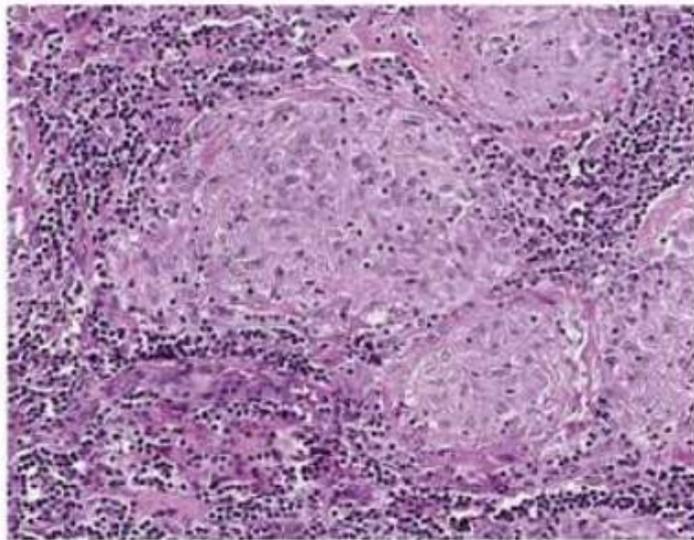
## Sequência de Eventos



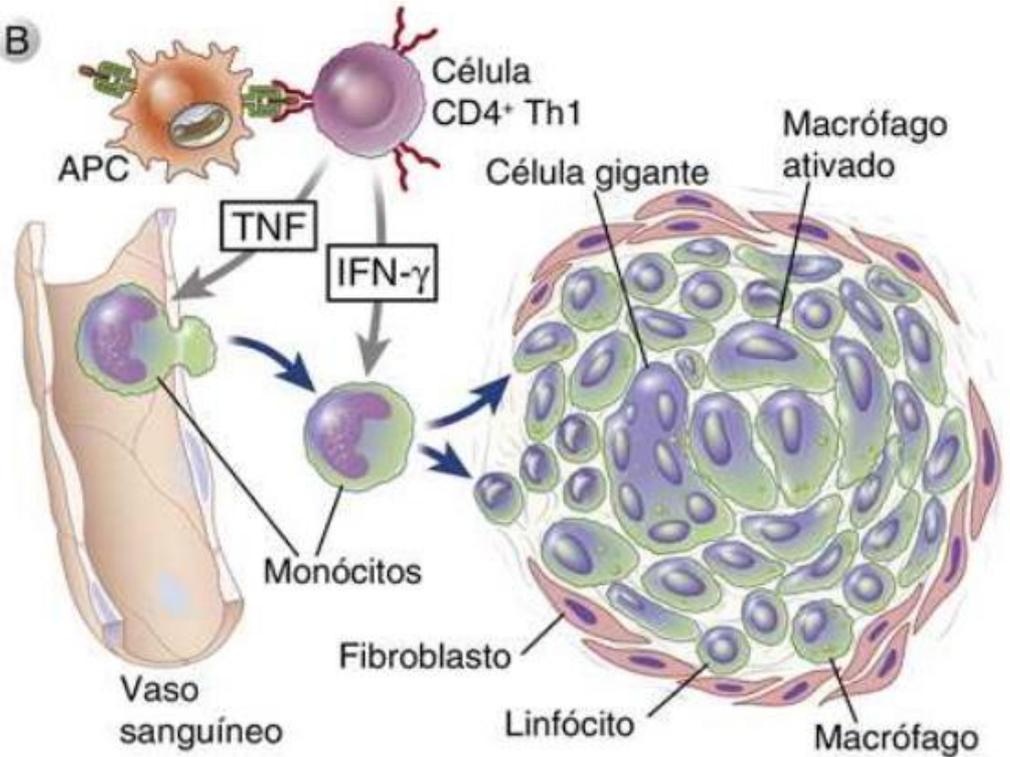
# Hipersensibilidade Tipo IV

## Reação Granulomatosa Th1

A

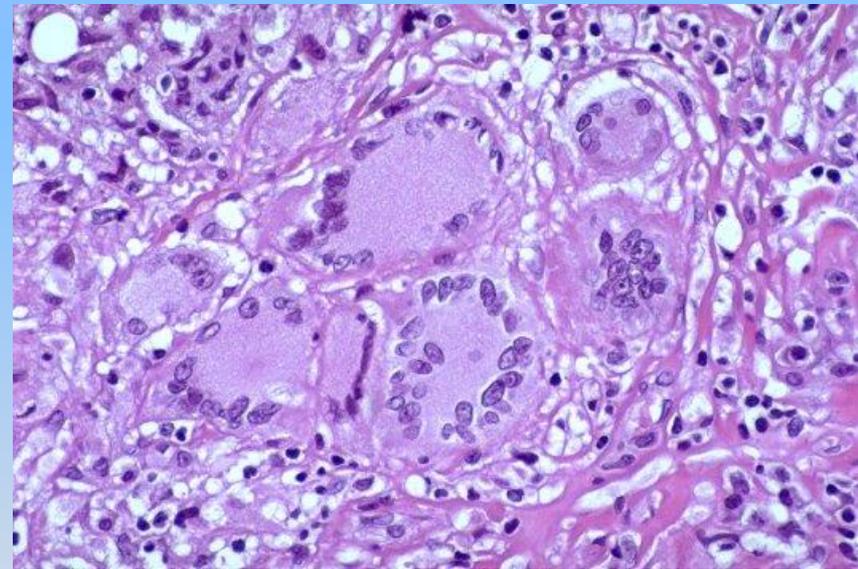
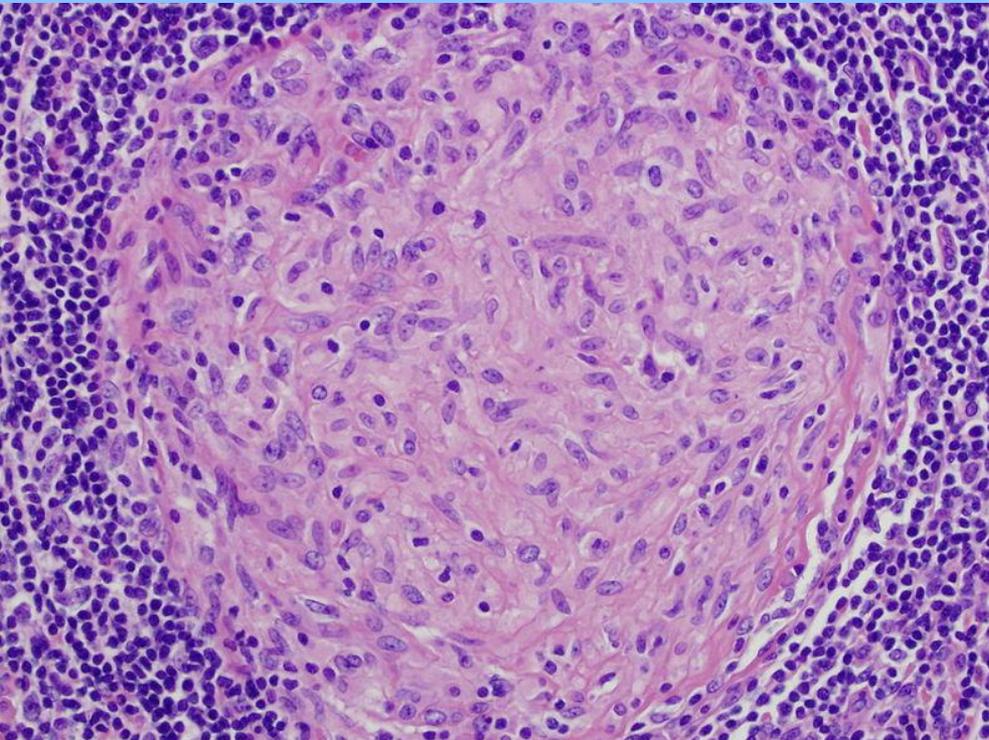


B



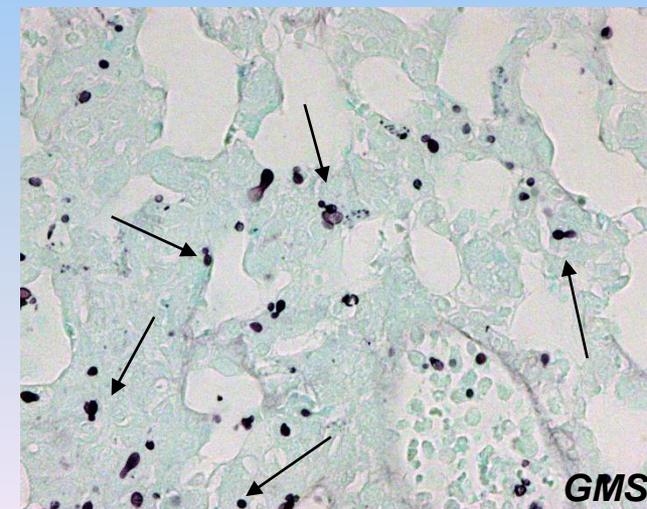
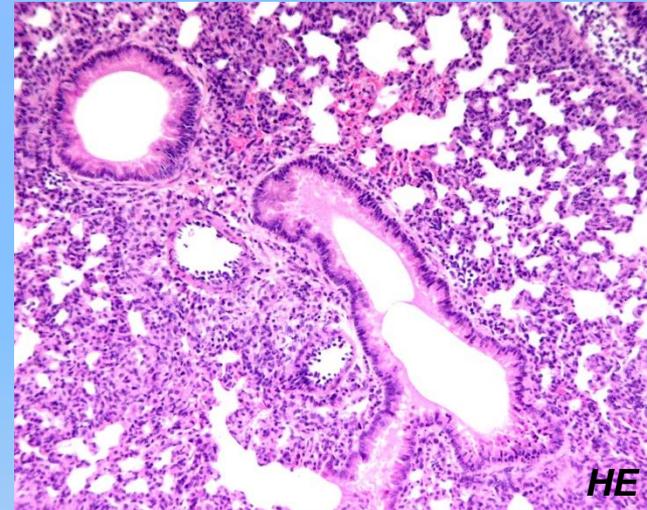
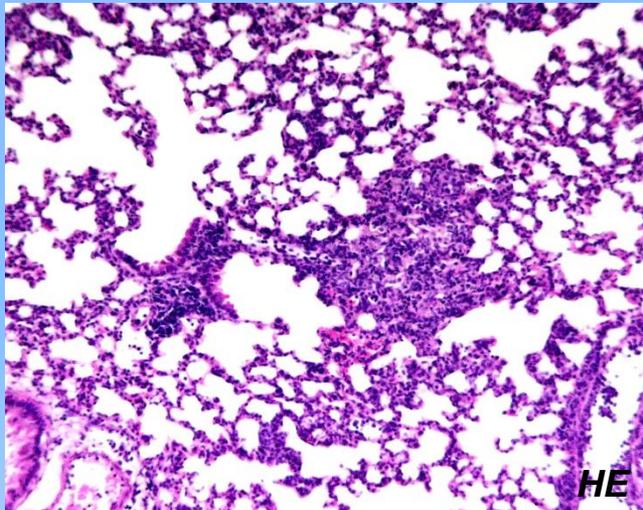
# ***Hipersensibilidade Tipo IV***

## ***Granuloma e Células Gigantes Multinucleadas***



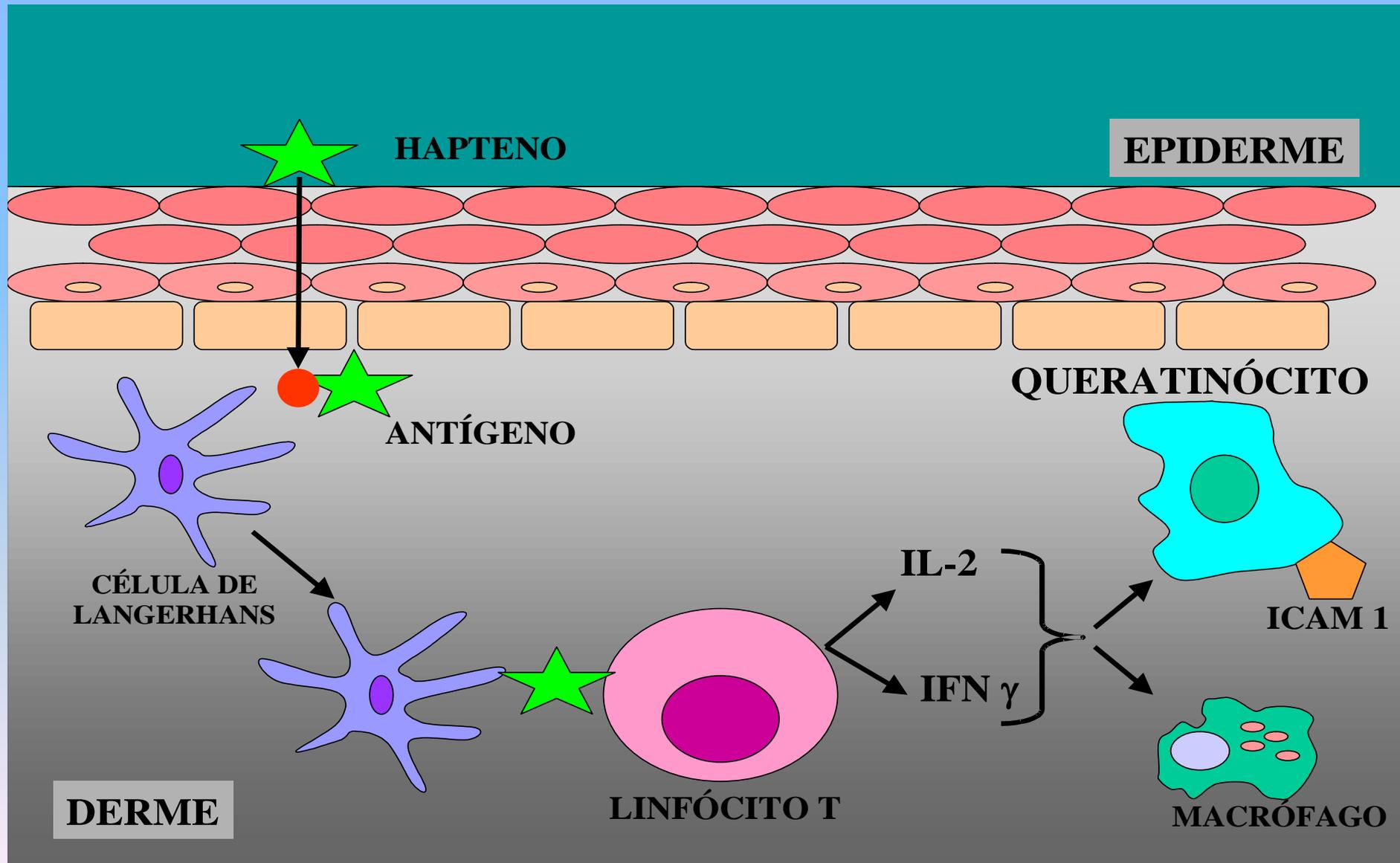
# ***Hipersensibilidade Tipo IV***

## ***Histoplasmosse Experimental Murina***



# Hipersensibilidad Tipo IV

## Dermatite de Contacto - Fisiopatología



# ***Hipersensibilidade Tipo IV***

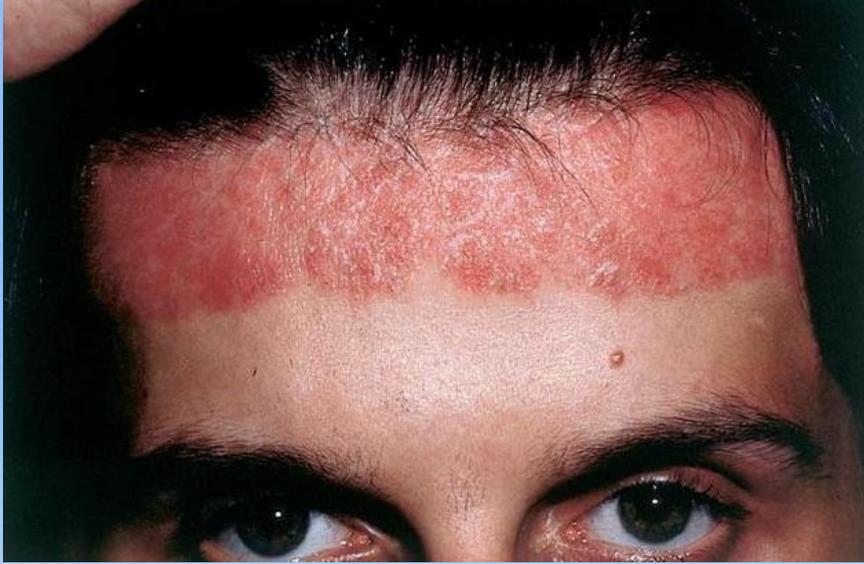
## ***Dermatite de Contato***



<https://i.redd.it/a8rxftw5v51y.jpg>

# Hipersensibilidade Tipo IV

## Dermatite de Contato



[https://www.researchgate.net/publication/226299301\\_Clinical\\_Aspects\\_of\\_Irritant\\_Contact\\_Dermatitis/figures?lb=1](https://www.researchgate.net/publication/226299301_Clinical_Aspects_of_Irritant_Contact_Dermatitis/figures?lb=1)

[https://www.selfcare.info/API/images/nickelallergy\\_ear.jpg](https://www.selfcare.info/API/images/nickelallergy_ear.jpg)

<https://www.callgold.com/education/nickel-allergy-white-metal-choices/>

# ***Hipersensibilidade Tipo IV***

## ***Dermatite de Contato***



**POISON IVY**



**POISON OAK**



**POISON SUMAC**

Image Credit: hubspot.net

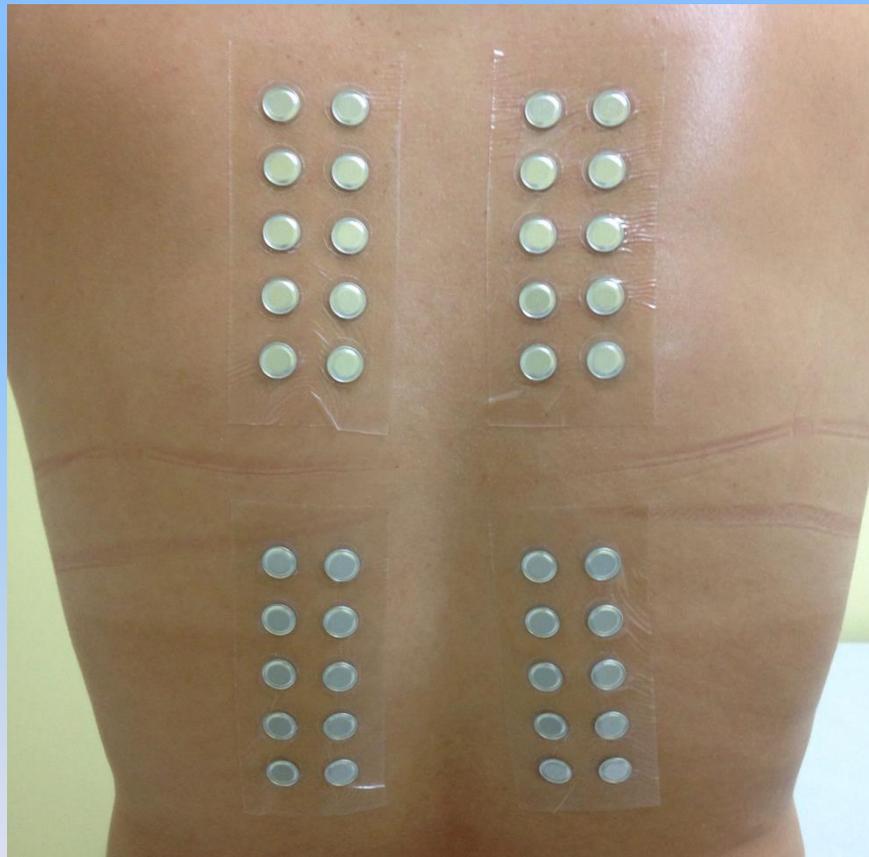
***Causa: urushiol (tipo de óleo)***



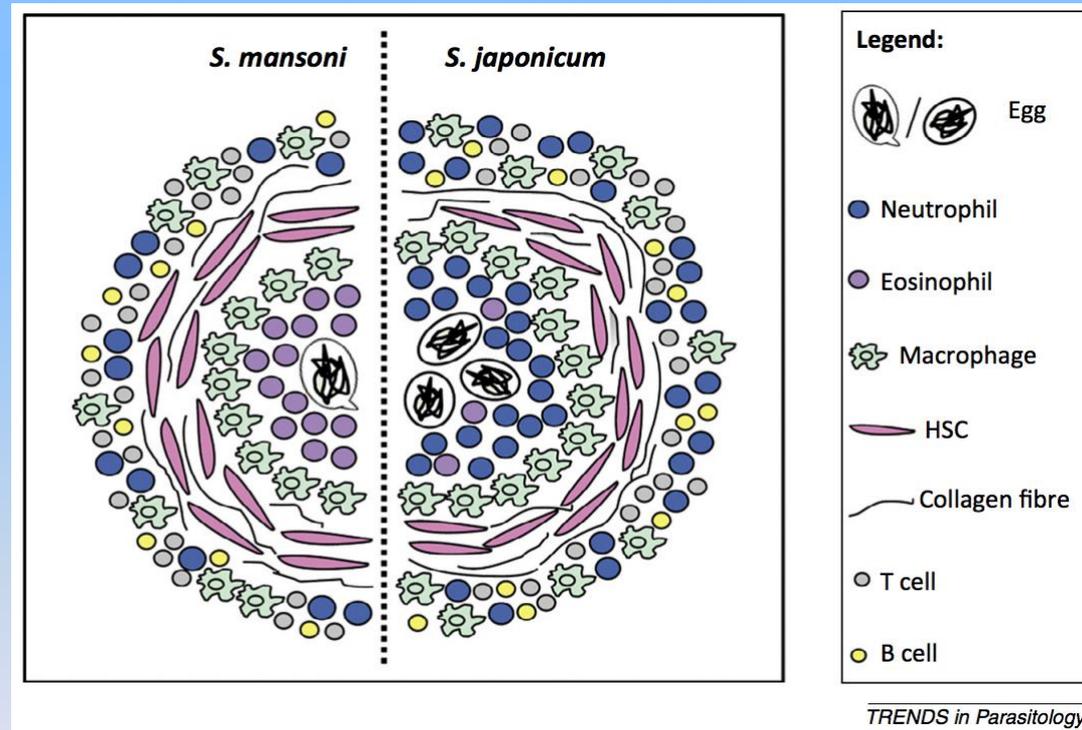
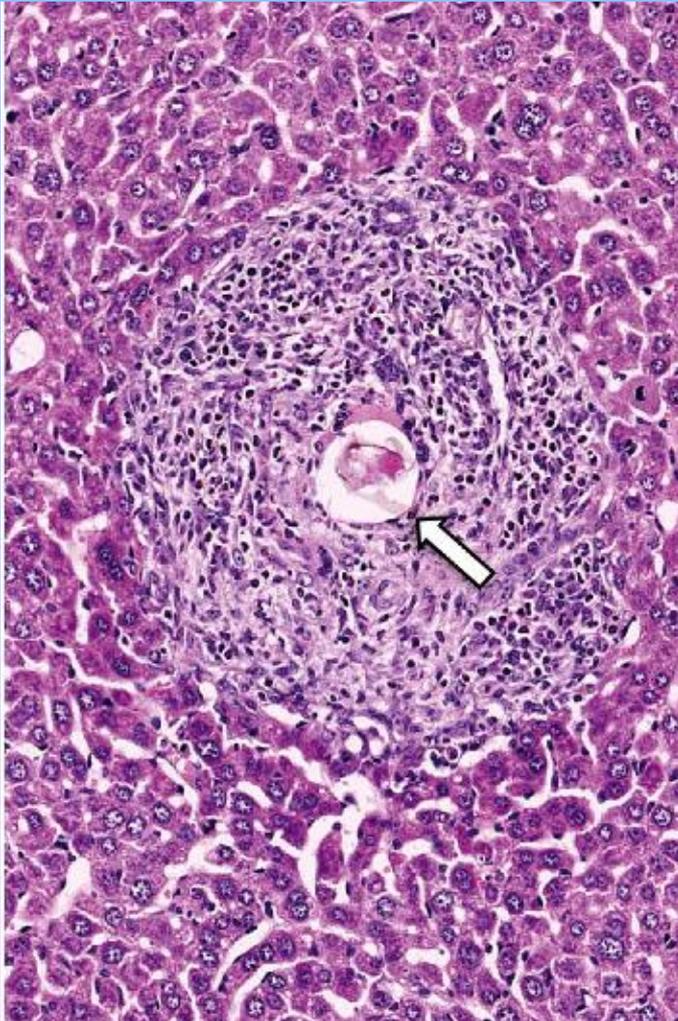
## ***Hipersensibilidade Tipo IV Dermatite de Contato***



# Teste de contato (Patch Test)



# Hipersensibilidade Tipo IV Reação Granulomatosa Th2



# ***Hipersensibilidade Tipo IV Mediada por Células Th17***

<http://www.hplas.com.br/especialidades-2/dermatologia/dermatologia-clinica/psoriase/>



***Psoríase em placas***



***Psoríase palmar***



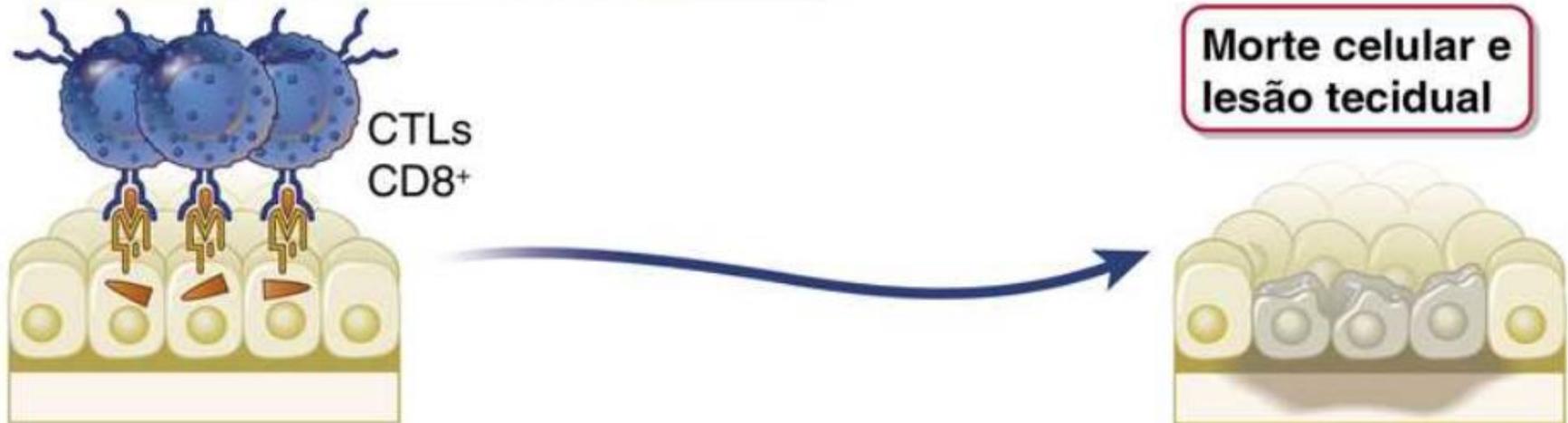
***Psoríase generalizada***

## ***Outras:***

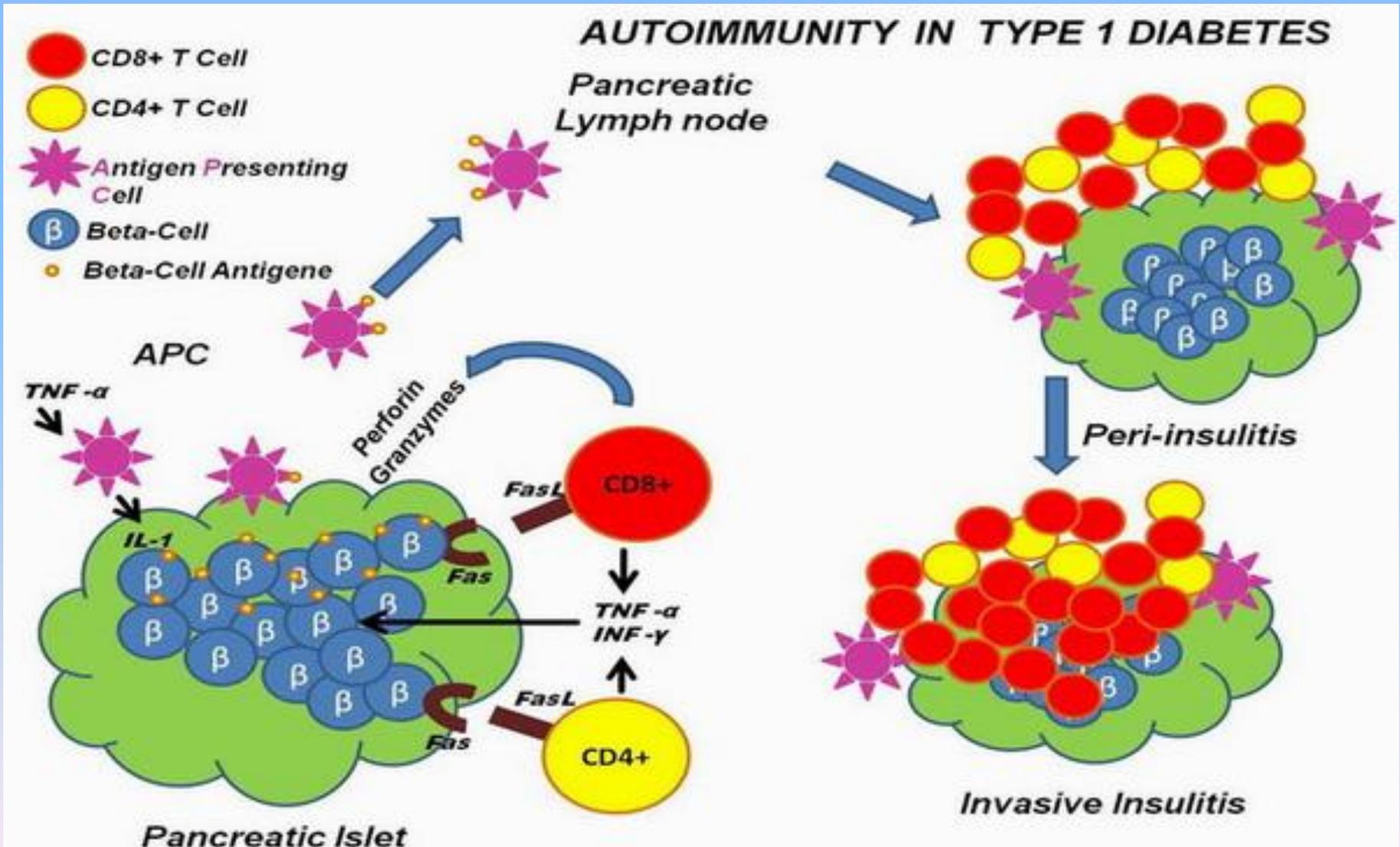
- ***Doenças inflamatórias intestinais***
- ***Artrite reumatoide (Th1/Th17)***
- ***Esclerose múltipla (Th1/Th17)***

# ***Hipersensibilidade Tipo IV*** ***Mediada por Células T Citotóxicas***

## **B** Citotoxicidade mediada por célula T



# Hipersensibilidad Tipo IV Mediada por Células T Citotóxicas



# Hipersensibilidades

## Resumo Comparativo

Comparação de Diferentes Tipos de hipersensibilidade				
características	tipo-I (anafilático)	tipo-II (citotóxico)	tipo-III (complexo imune)	tipo-IV (tipo tardio)
anticorpo	IgE	IgG, IgM	IgG, IgM	Nenhum
antígeno	exógeno	superfície celular	solúvel	tecidos & órgãos
tempo de resposta	15-30 minutos	minutos-horas	3-8 horas	48-72 horas
aparência	inflamação	lise e necrose	eritema e edema, necrose	eritema e calosidade
histologia	basófilos e eosinófilos	anticorpo e complemento	complemento e neutrófilos	monócitos e linfócitos
transferrido com	anticorpos	anticorpos	anticorpos	células T
exemplos	asma alérgica, febre do feno	eritroblastose fetal, nefrite de Goodpasture	LES, doença pulmonar do fazendeiro	teste de tuberculina, hera venenosa, granuloma