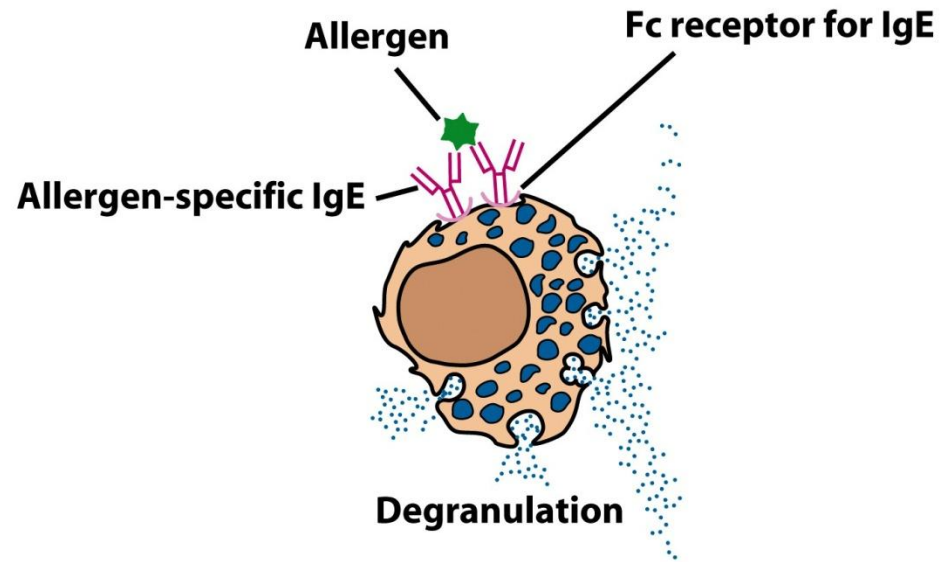


# Hipersensibilidade tipo 1

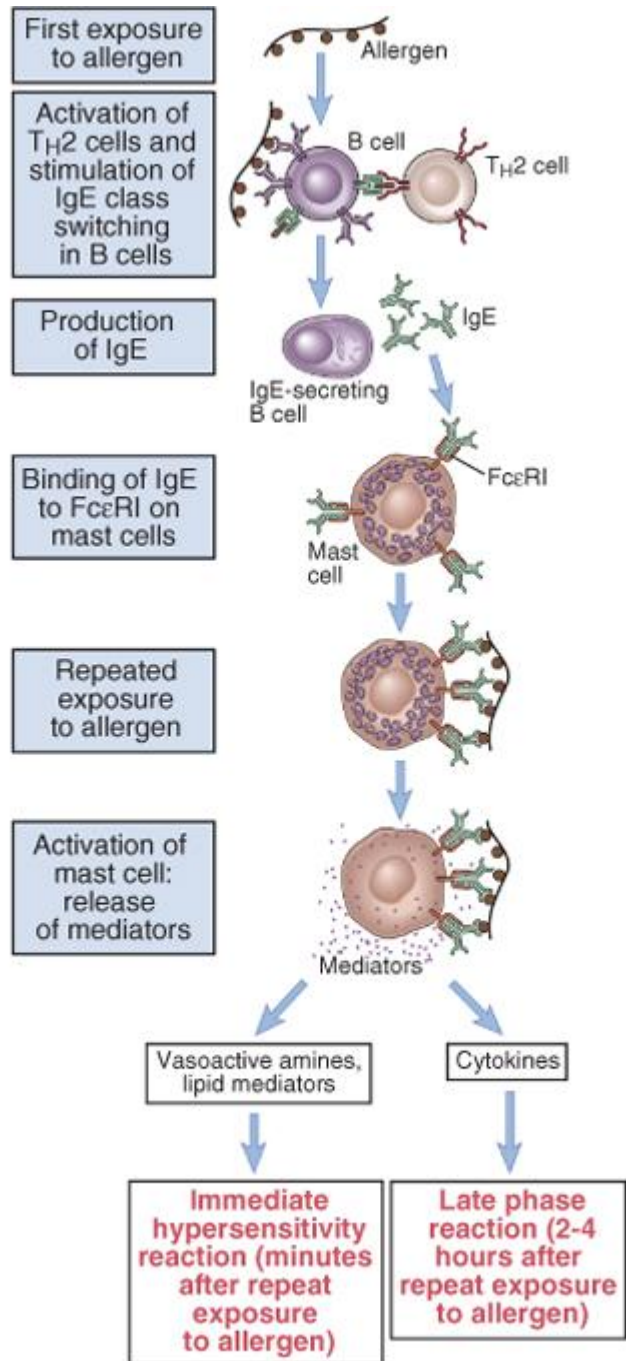
## Alergia



# Características Gerais

- As características das doenças alérgicas são a ativação de células Th2 e produção de IgE.
- Depois da produção de IgE, e a sua ligação a receptores de Fc em mastócitos, deve ocorrer uma re-exposição ao antígeno resultando na liberação de mediadores bioativos.
- Há forte predisposição genética para o desenvolvimento da alergia

- As citocinas Th2 são em parte responsáveis pelos efeitos da alergia.
- As manifestações clínicas e patológicas da alergia, consistem em reação vascular e da musculatura lisa, e inflamação.
- As reações alérgicas, se manifestam como alergia cutânea e de mucosas, asma, e anafilaxia sistêmica.



# Produção de IgE

- IgE é responsável por sensibilizar mastócitos e reconhecer os alérgenos.
- Os indivíduos atópicos produzem altos níveis de IgE enquanto indivíduos normais produzem IgG ou IgM contra esses alérgenos.
- Características dos alérgenos:

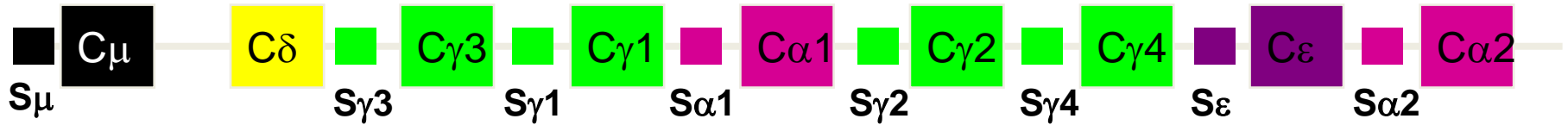
Proteínas pequenas, solúveis e as vezes glicosiladas

Resistentes à proteólise (e, portanto, à digestão enzimática)

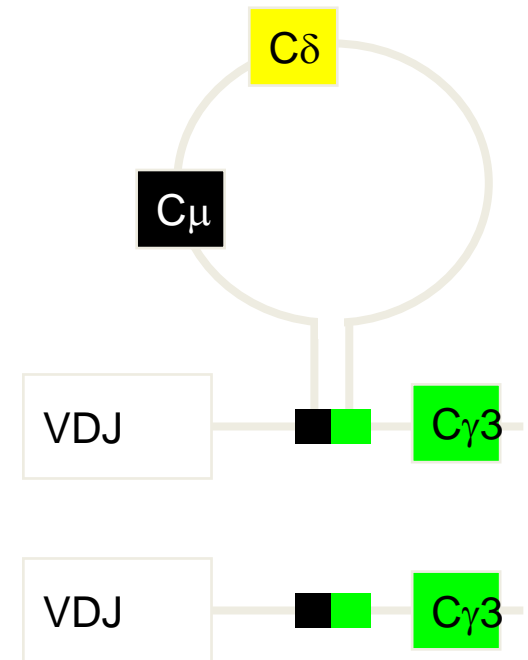
Vários alérgenos têm propriedades de enzima

- A síntese de IgE é dependente da ativação de células Th2 produtoras de IL-4, IL-5 e IL-13.

# Switch regions



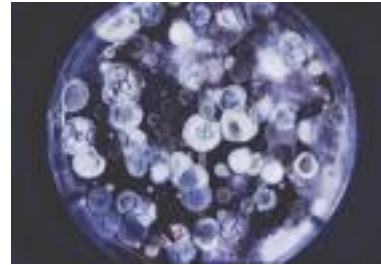
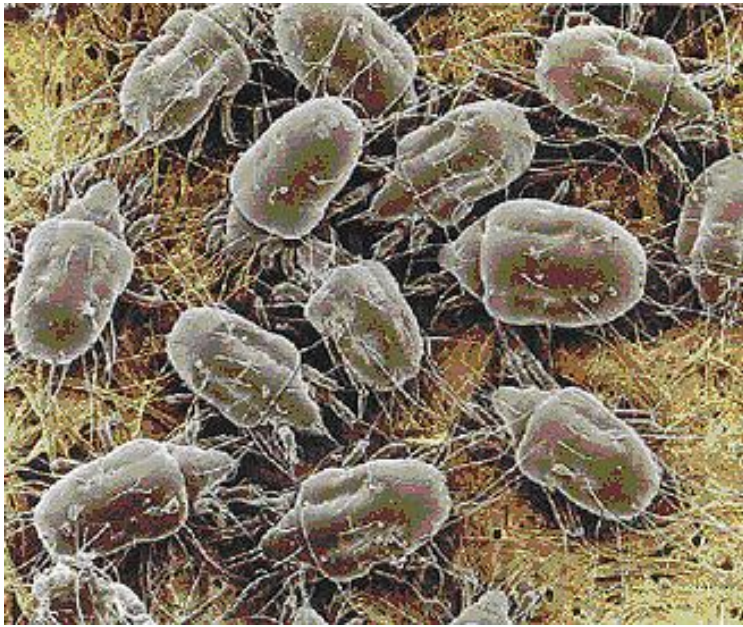
- Switch regions - repetitive regions of DNA that physically recombine
- Upstream of C regions
- The  $S_\mu$  consists of 150 repeats of [(GAGCT) $n$ (GGGGGT)] where  $n$  is between 3 and 7.
- Switching is mechanistically similar to V(D)J recombination.



IgG3 produced.  
Switch from IgM

**TABLE 15-1****Common allergens associated with type I hypersensitivity****Proteins****Foreign serum****Vaccines****Plant pollens****Rye grass****Ragweed****Timothy grass****Birch trees****Drugs****Penicillin****Sulfonamides****Local anesthetics****Salicylates****Foods****Nuts****Seafood****Eggs****Peas, beans****Milk****Insect products****Bee venom****Wasp venom****Ant venom****Cockroach calyx****Dust mites****Mold spores****Animal hair and dander****Latex****Table 15-1***Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition*

© 2007 W.H. Freeman and Company



**Fatores ambientais domésticos**



# Allergens of *Dermatophagoides pteronyssinus*

Der p 1 Cysteine protease

Der p 2 ?

Der p 3 Trypsin (serine protease)

Der p 4 Amylase

Der p 5 ?

Der p 6 Chymotrypsin (serine protease)

Der p 7 ?

Der p 8 Glutathione transferase

Der p 9 Collagenase (serine protease)

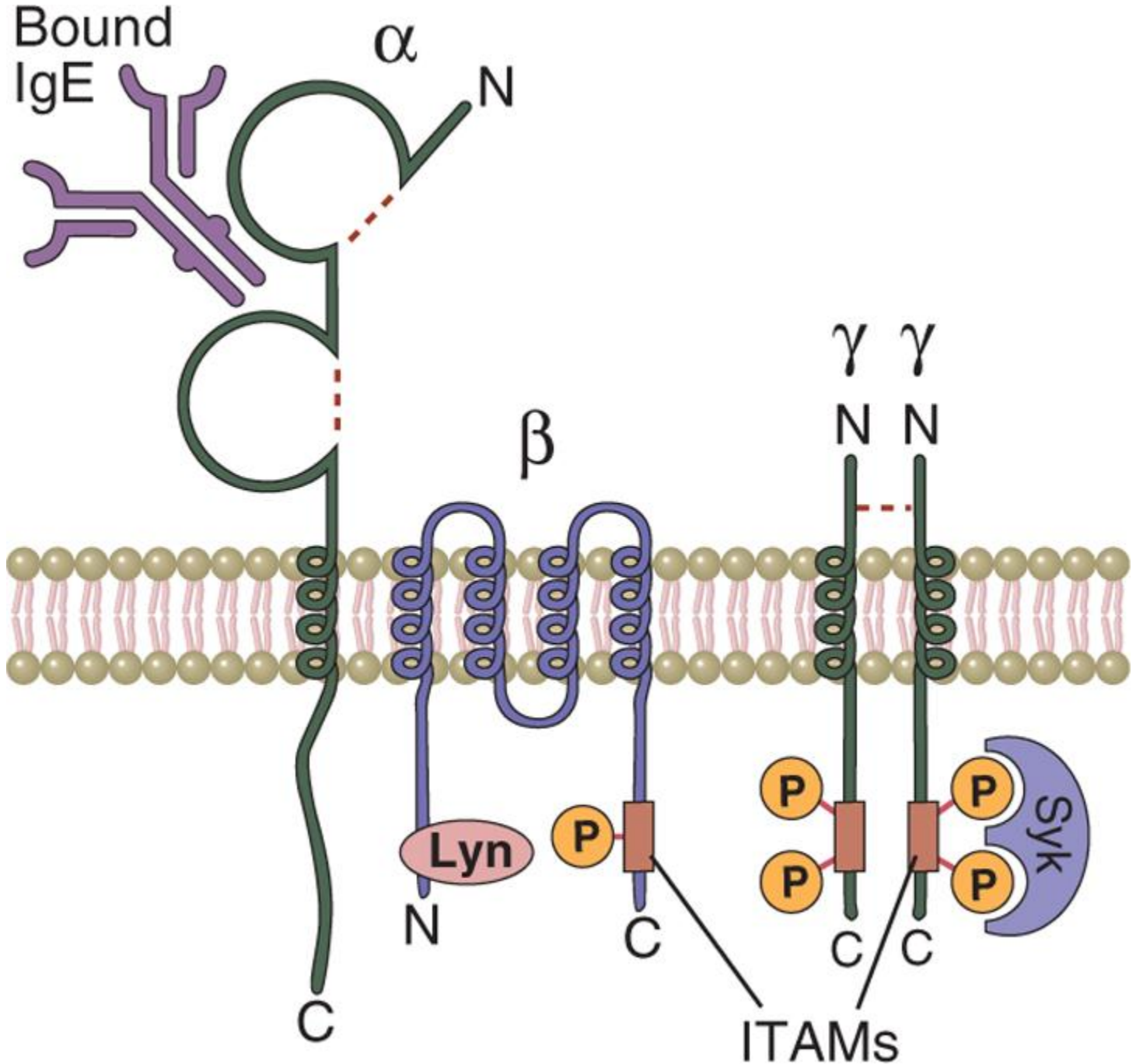
Der p 10 Tropomyosin

Der p 14 Apolipoprotein like protein

Proteinase allergens are common and widespread:  
Fungi, insects, plants, parasites, drugs  
(but...most allergens are not proteases)

# Ligação da IgE à mastócitos e basófilos

- Os mastócitos e basófilos expressam o receptor  $Fc\epsilon RI$  de alta afinidade à IgE.
- Cada receptor  $Fc\epsilon RI$  é composto de uma cadeia  $\alpha$  que liga-se ao anticorpo, uma cadeia  $\beta$  e duas  $\gamma$  que servem para sinalização.



# Papel de Mastócitos, Basófilos e Eosinófilos na alergia

- Os mastócitos são ativados por ligação cruzada de Ags multivalentes às moléculas de IgE que estão fixadas no receptor Fc.
- Os basófilos possuem semelhanças estruturais e funcionais com os mastócitos.
- A ativação de mastócitos resulta em três tipos de resposta: secreção do conteúdo pré-formado de seus grânulos por exocitose; síntese de mediadores lipídicos e síntese e secreção de citocinas.

# Allergen cross-linkage of cell-bound IgE

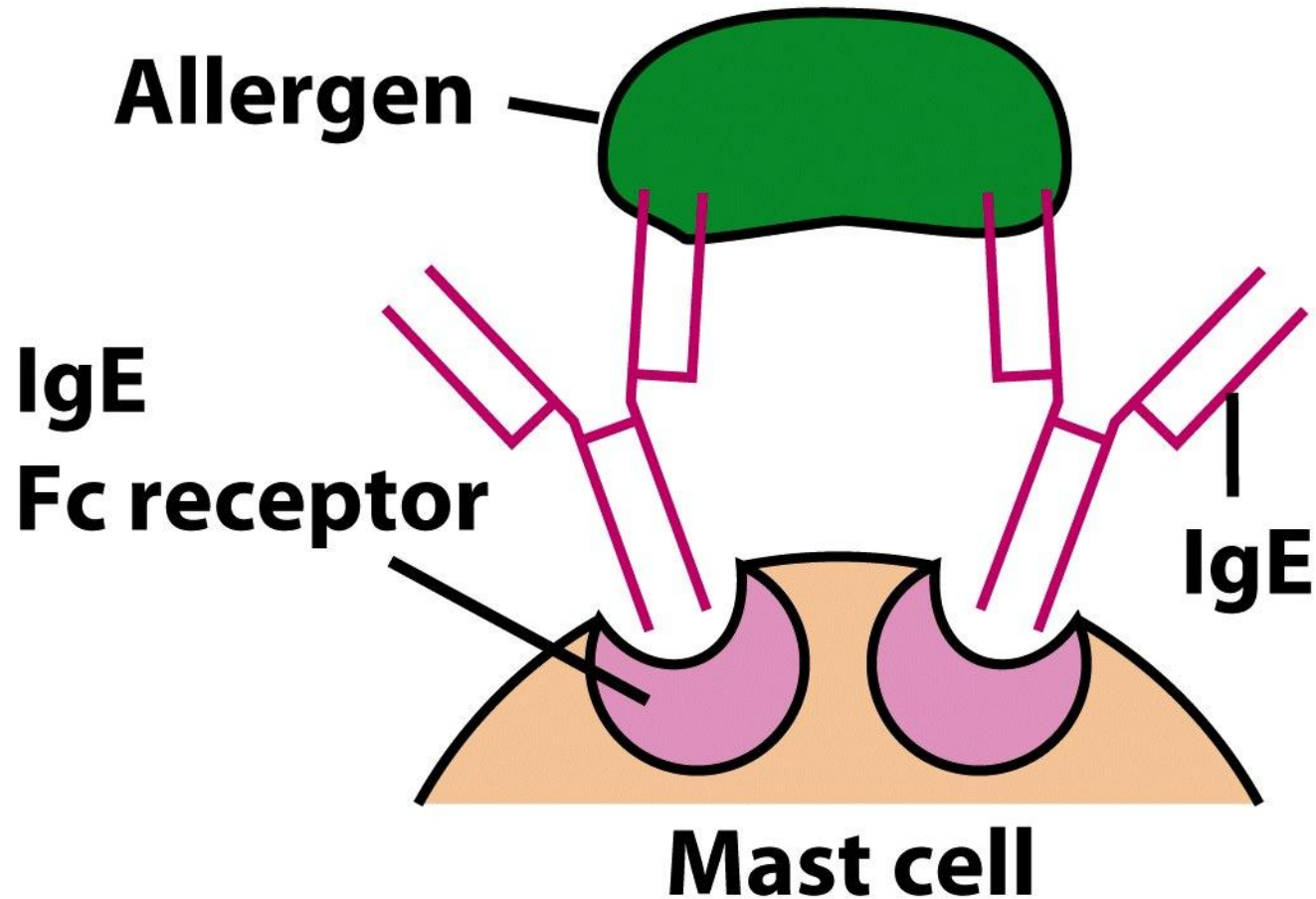
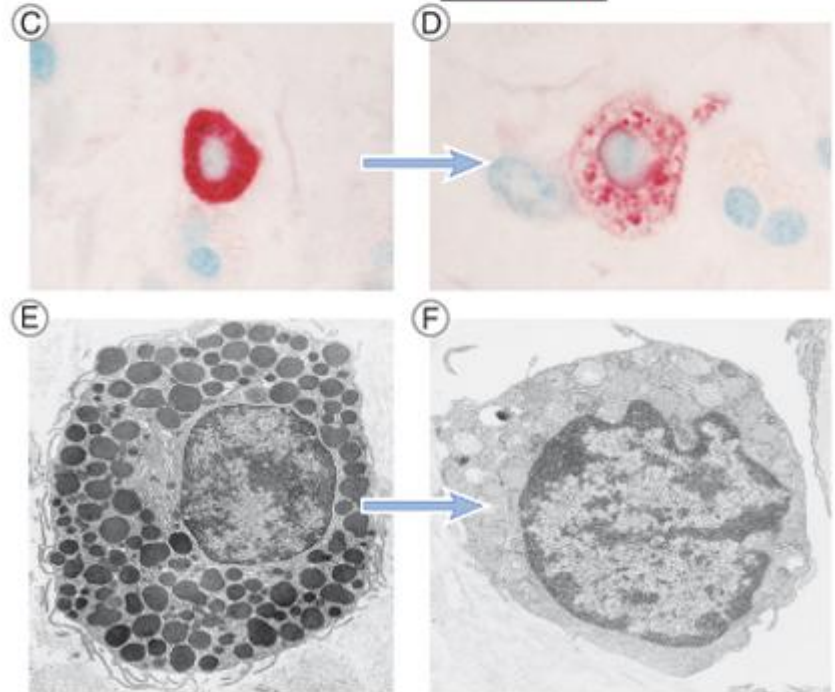
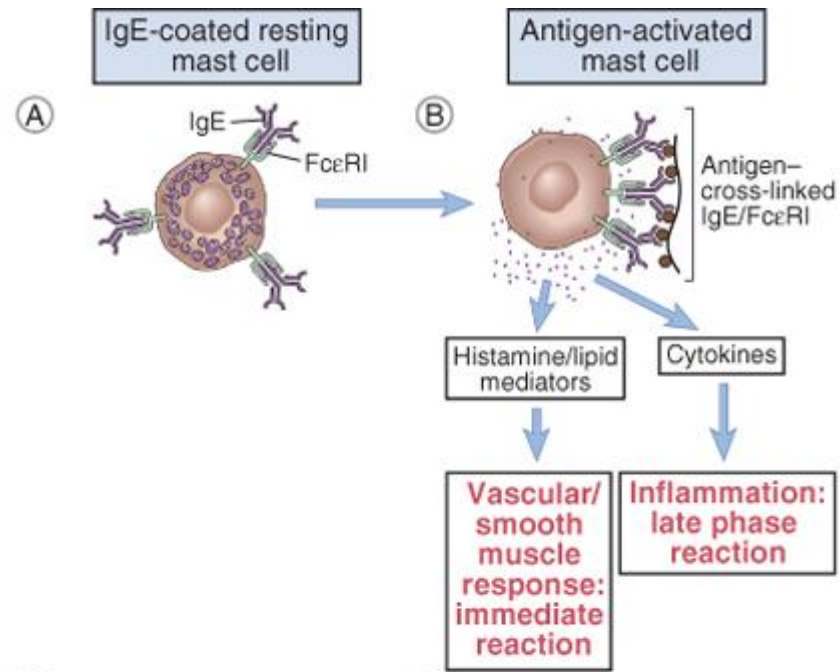
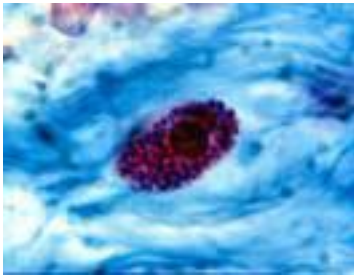


Figure 15-5a  
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition  
© 2007 W. H. Freeman and Company



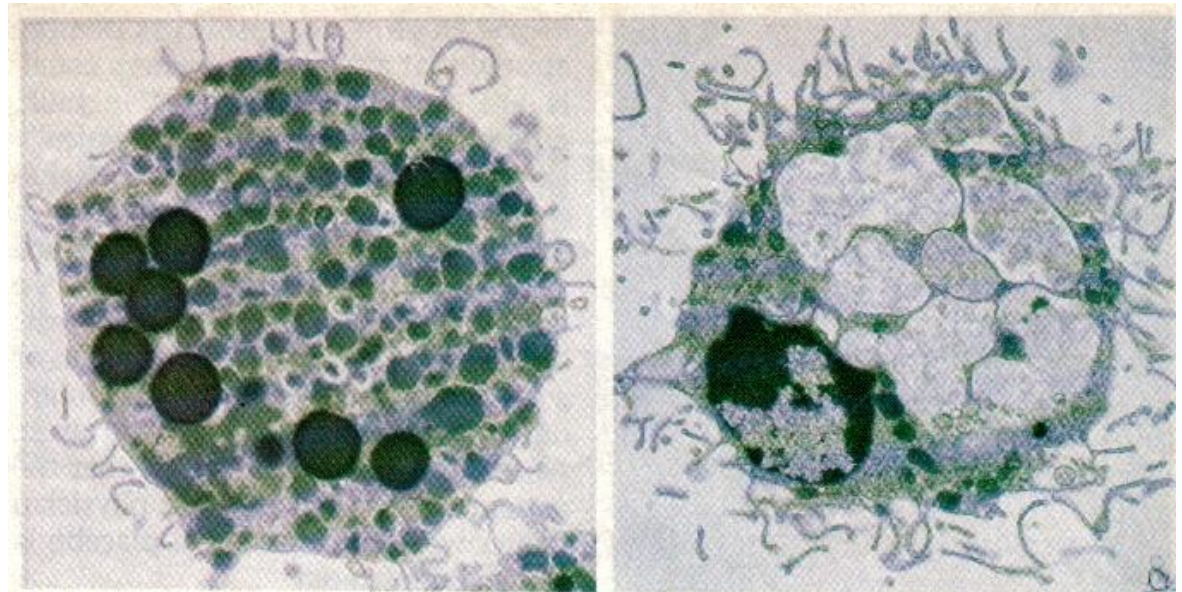
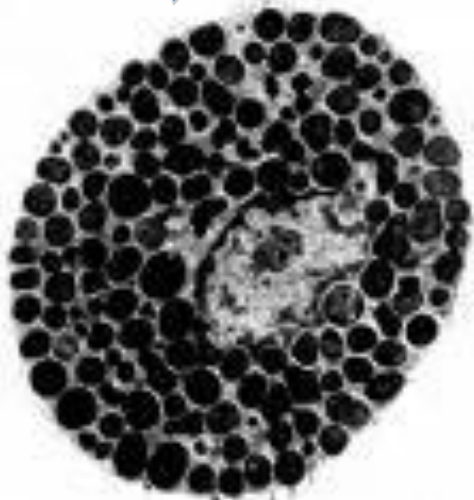


**Mastócito**



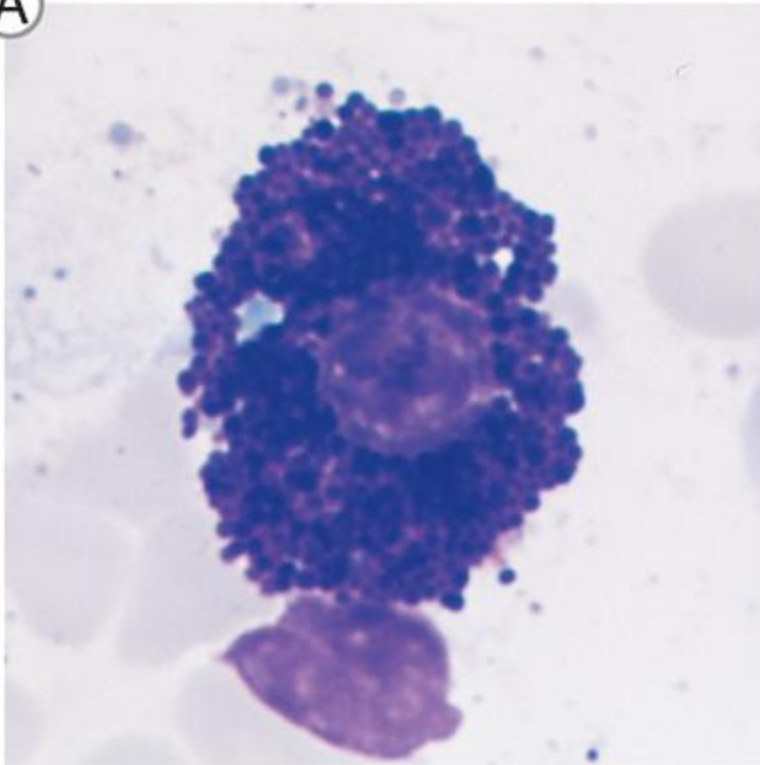
Degranulação do mastócito

histamina



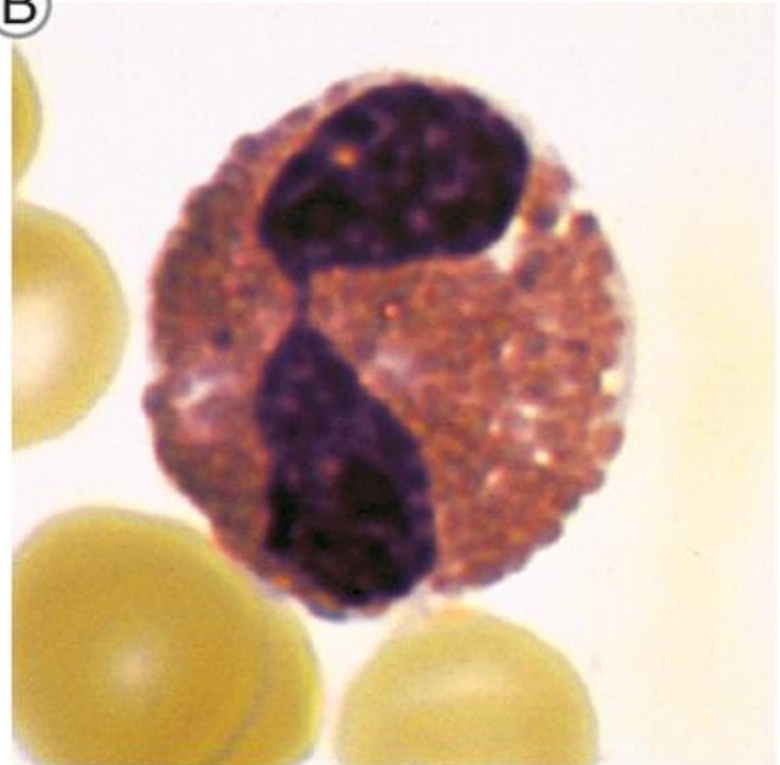
Basófilo

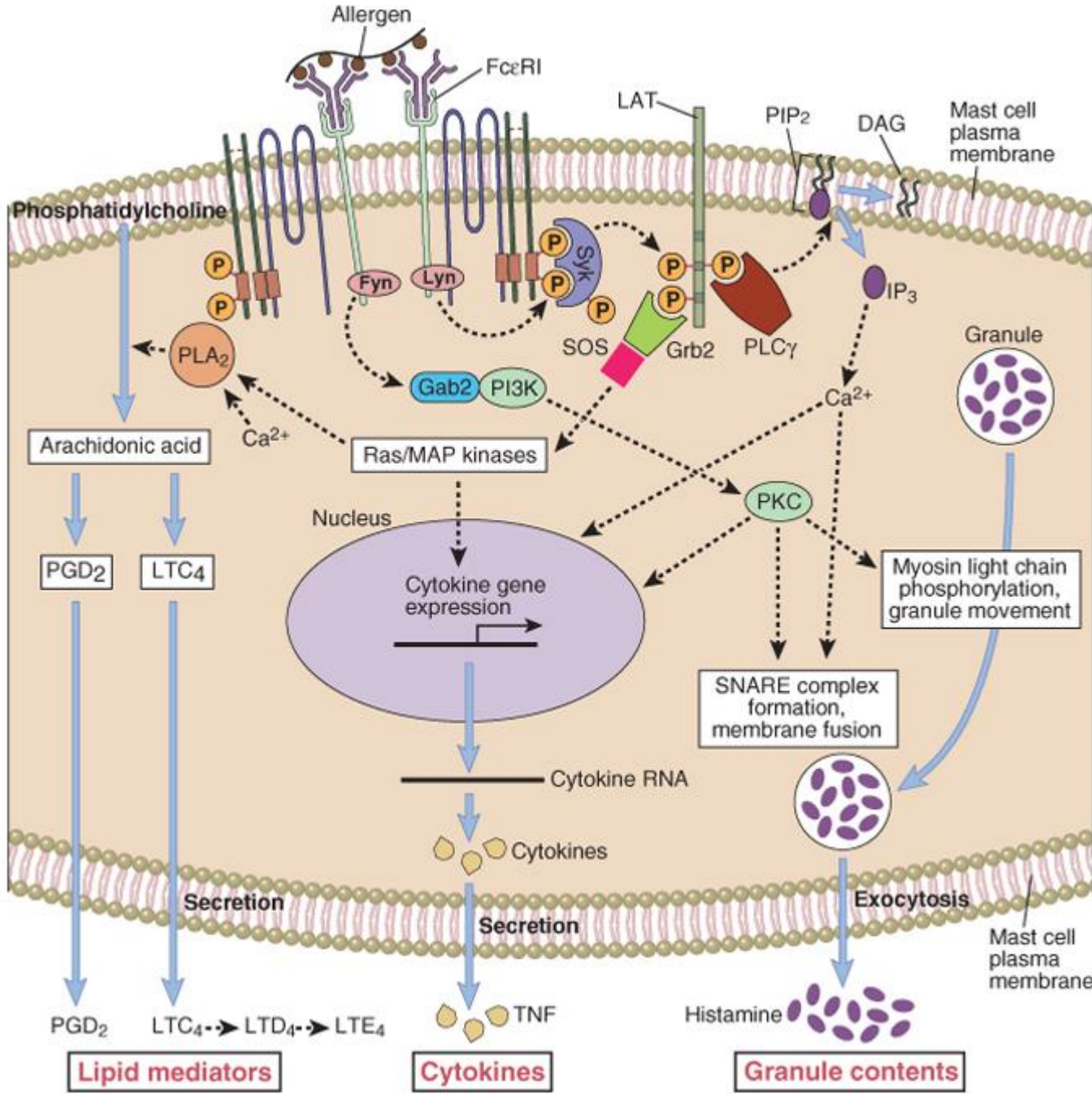
(A)



Eosinófilo

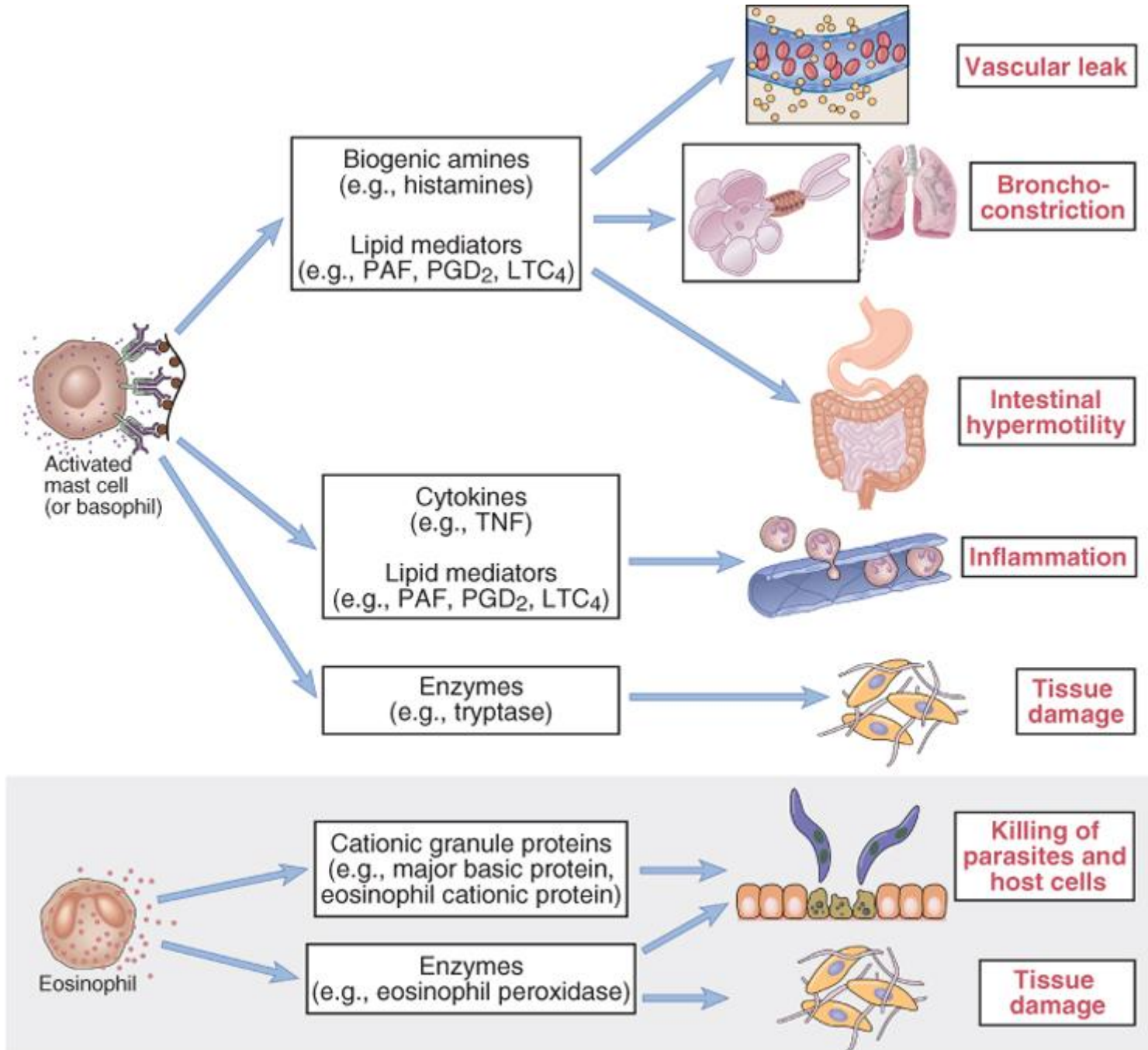
(B)



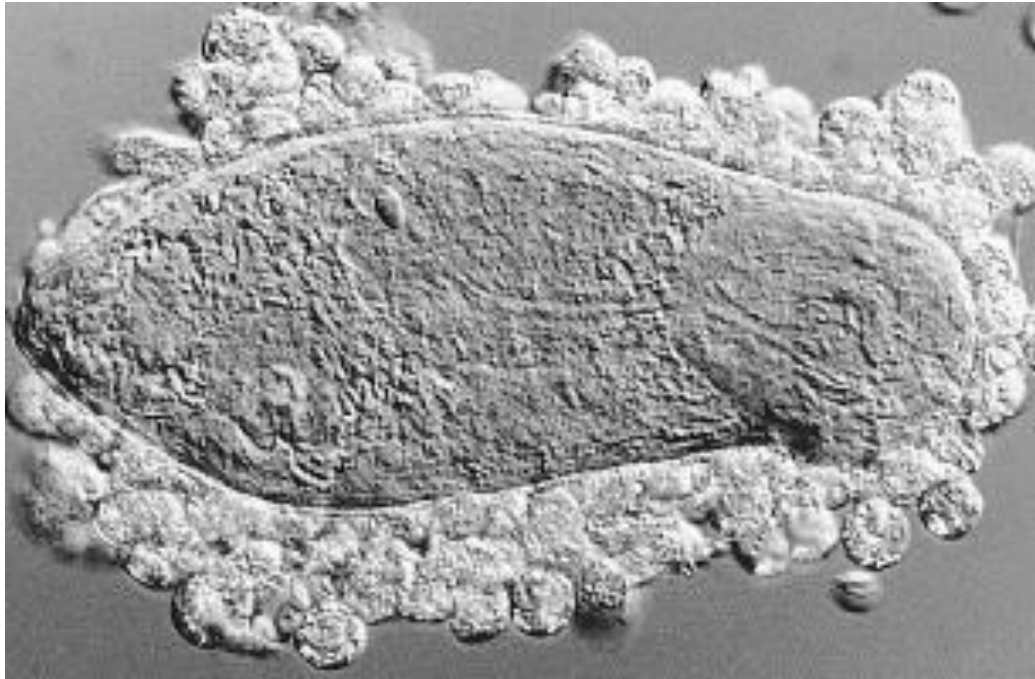


# Mediadores derivados dos Mastócitos

- Muitos dos efeitos dos mastócitos são mediados por aminas biogênicas que são armazenadas e liberadas dos grânulos citoplasmáticos (histamina e serotonina).
- Enzimas e proteoglicanos como proteases (triptase e quimase) contribuem para o dano tecidual.
- Mediadores lipídicos (prostaglandina, leucotrienos e PAF) tem efeito sobre os vasos e músculo liso dos brônquios.
- Citocinas envolvidas na inflamação alérgica (IL-4, IL-5, IL-13)



Helminth infections induce IgE, mastocytosis  
and eosinophilia  
A classic Th2-driven response



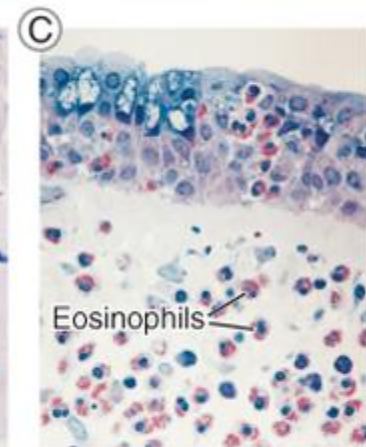
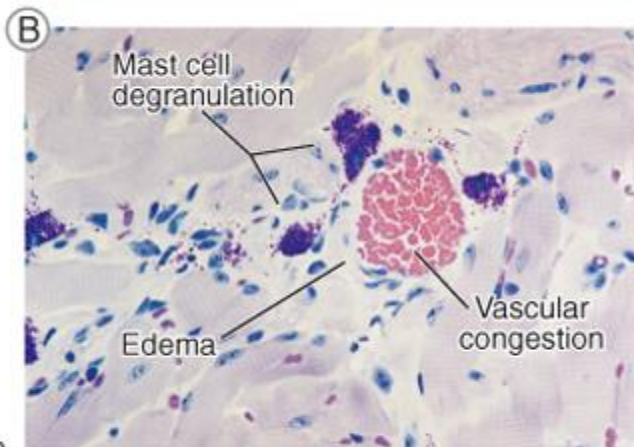
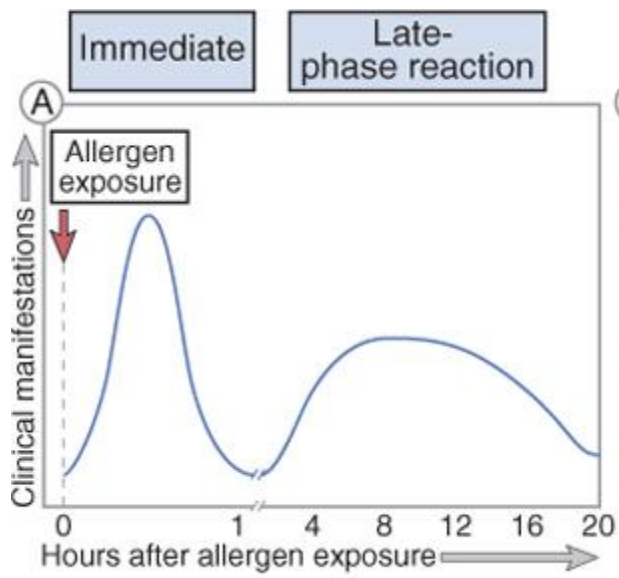
Eosinophils killing a schistosome egg *in vitro*

# Propriedade dos Eosinófilos

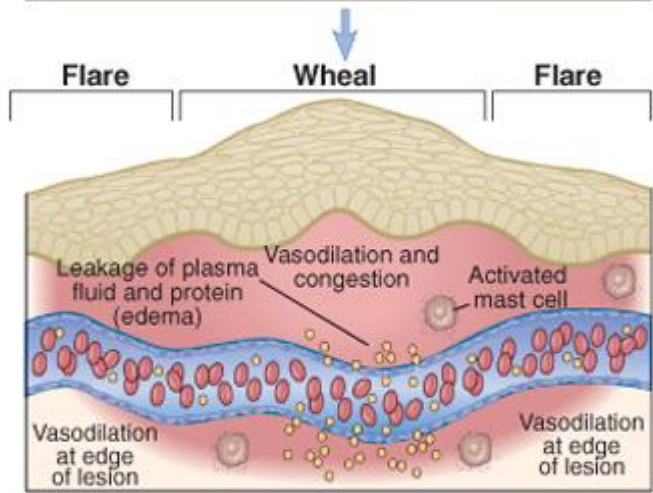
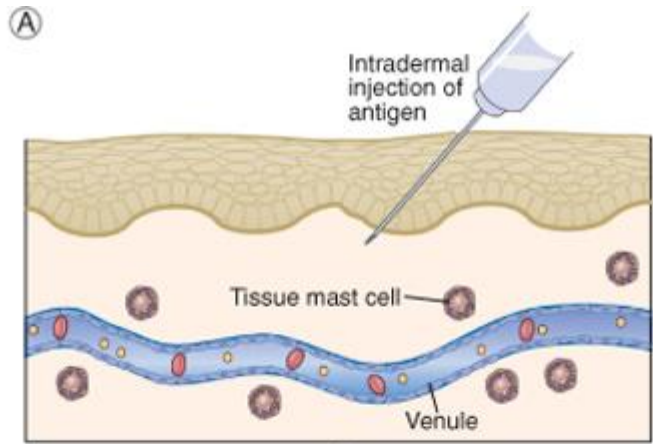
- São abundantes nos infiltrados inflamatórios de fase tardia e contribuem para os processos patológicos nas doenças alérgicas.
- A IL-5 é uma potente ativadora de eosinófilos.
- O conteúdo dos grânulos dos eosinófilos são hidrolases lisossômicas, proteínas catiônicas, peroxidase eosinofílica.

# Reações de Hipersensibilidade Imediata

- As alterações vasculares que ocorrem durante as reações de Hipersensibilidade imediata são demonstradas pelas reação de pápula e eritema após inoculação do alérgeno.
- A reação de pápula e halo eritematoso é dependente de IgE e mastócitos.
- De 2-4 hs após a formação da pápula e eritema, ocorre um acúmulo de leucócitos inflamatórios (Nxs, Exs, Basofilos e Th2)



© Elsevier. Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology 6e - [www.studentconsult.com](http://www.studentconsult.com)



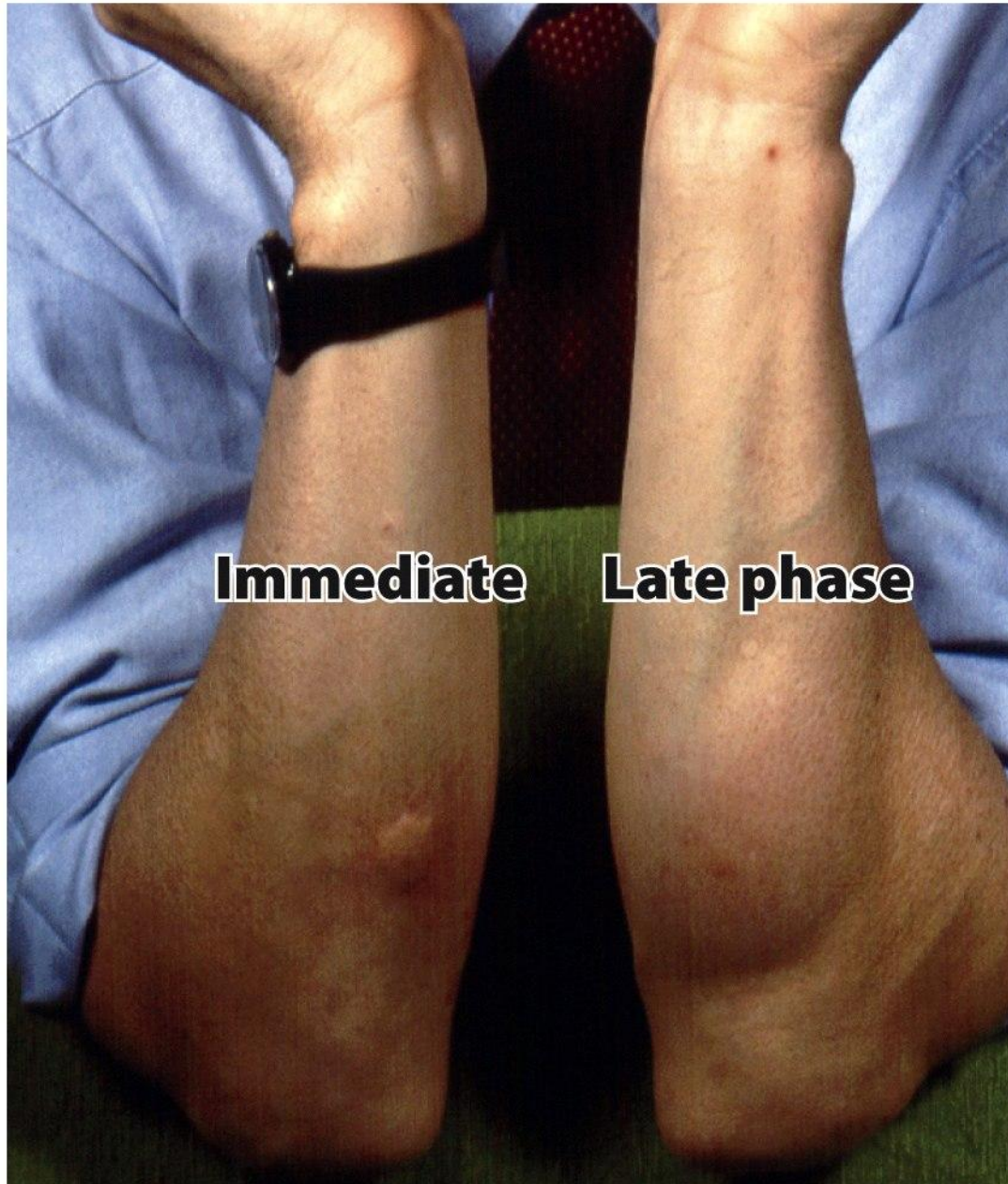
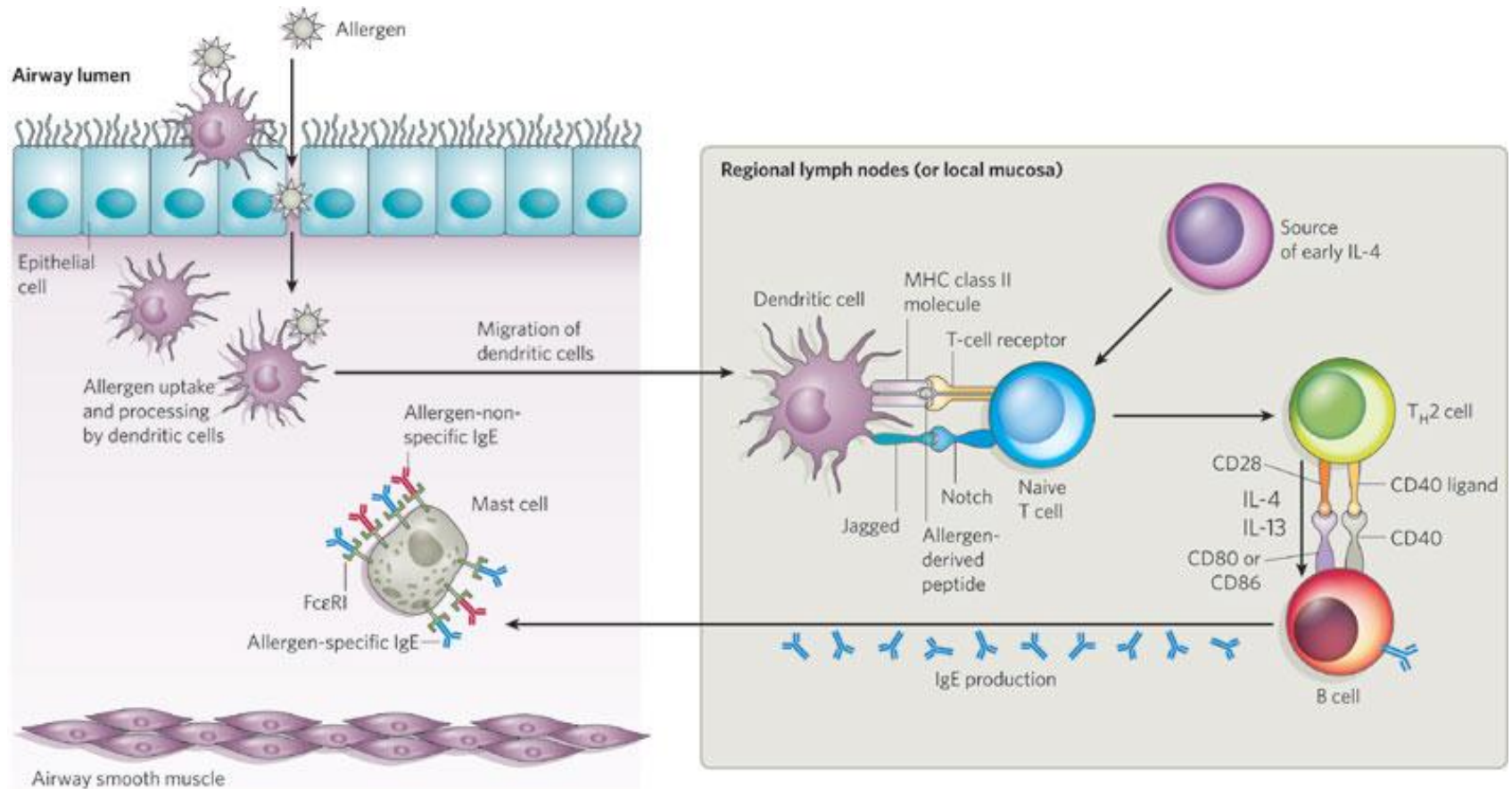


Figure 13-14 part 2 of 2 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

# **Alergias no cão**

<https://www.youtube.com/watch?v=axn8Lk0pVKY>

# Sensibilização vias aéreas



Produção da IgE leva semanas.

**TABLE 15-3** Principal mediators involved in type I hypersensitivity

<b>Mediator</b>	<b>Effects</b>
<b>PRIMARY</b>	
Histamine, heparin	Increased vascular permeability; smooth muscle contraction
Serotonin (rodents)	Increased vascular permeability; smooth muscle contraction
Eosinophil chemotactic factor (ECF-A)	Eosinophil chemotaxis
Neutrophil chemotactic factor (NCF-A)	Neutrophil chemotaxis
Proteases (tryptase, chymase)	Bronchial mucus secretion; degradation of blood vessel basement membrane; generation of complement split products
<b>SECONDARY</b>	
Platelet-activating factor	Platelet aggregation and degranulation; contraction of pulmonary smooth muscles
Leukotrienes (slow reactive substance of anaphylaxis, SRS-A)	Increased vascular permeability; contraction of pulmonary smooth muscles
Prostaglandins	Vasodilation; contraction of pulmonary smooth muscles; platelet aggregation
Bradykinin	Increased vascular permeability; smooth muscle contraction
<b>Cytokines</b>	
IL-1 and TNF- $\alpha$	Systemic anaphylaxis; increased expression of CAMs on venular endothelial cells
IL-4 and IL-13	Increased IgE production
IL-3, IL-5, IL-6, IL-10, TGF- $\beta$ , and GM-CSF	Various effects (see Table 12-1)

Table 15-3

Kuby *IMMUNOLOGY, Sixth Edition*

© 2007 W. H. Freeman and Company

# Fatores genéticos relacionados a alergia e à Asma

Atopia: predisposição à produção exacerbada de anticorpos IgE

1. Genes relacionados à produção de IgE e à inflamação  
Locus no cromossomo 5 – genes codificadores das citocinas IL-3, IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13
2. Locus no cromossomo 11 – codifica a cadeia  $\beta$  do receptor de IgE de alta afinidade (Fc $\epsilon$ RI)
3. Locus do MHC no cromossomo 6

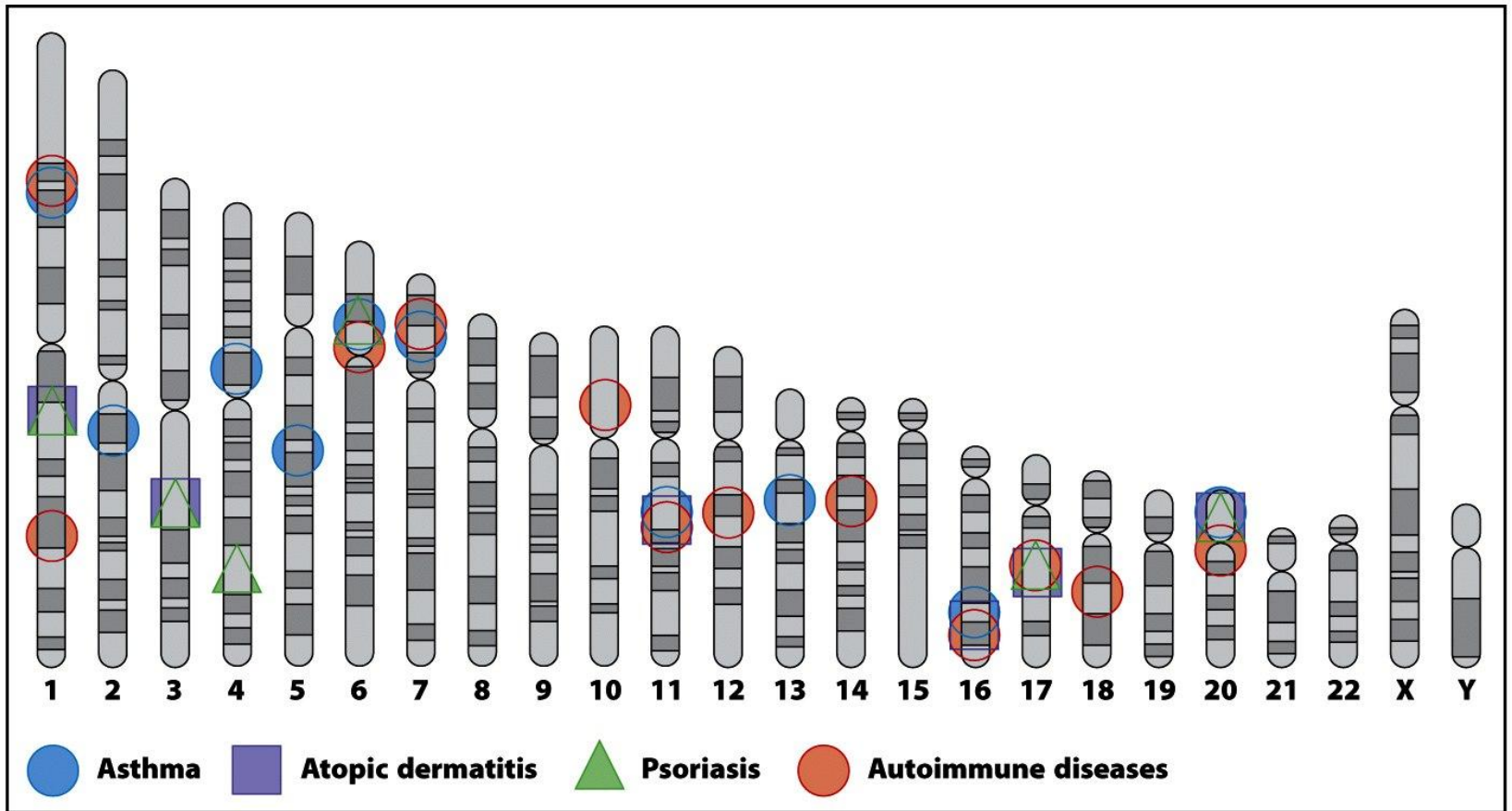


Figure 13-7 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

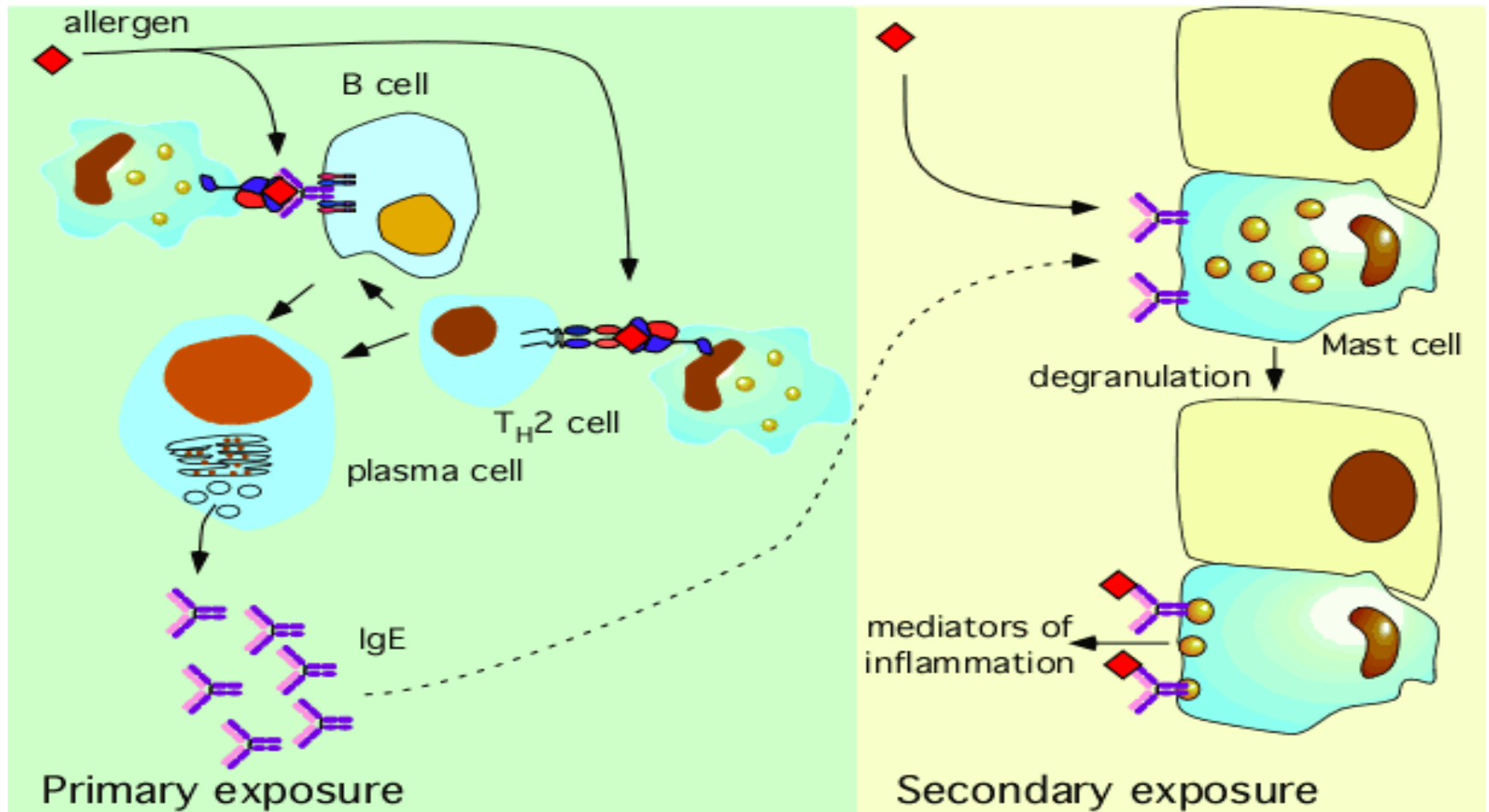
<b>Gene</b>	<b>Nature of polymorphism</b>	<b>Possible mechanism of association</b>
<b>IL-4</b>	<b>Promoter variant</b>	<b>Variation in expression of IL-4</b>
<b>IL-4 receptor <math>\alpha</math> chain</b>	<b>Structural variant</b>	<b>Increased signaling in response to IL-4</b>
<b>High-affinity IgE receptor <math>\beta</math> chain</b>	<b>Structural variant</b>	<b>Variation in consequences of IgE ligation by antigen</b>
<b>MHC class II genes</b>	<b>Structural variants</b>	<b>Enhanced presentation of particular allergen-derived peptides</b>
<b>T-cell receptor <math>\alpha</math> locus</b>	<b>Microsatellite markers</b>	<b>Enhanced T-cell recognition of certain allergen-derived peptides</b>
<b>ADAM33</b>	<b>Structural variants</b>	<b>Variation in airway remodeling</b>
<b><math>\beta_2</math>-Adrenergic receptor</b>	<b>Structural variants</b>	<b>Increased bronchial hyperreactivity*</b>
<b>5-Lipoxygenase</b>	<b>Promoter variant</b>	<b>Variation in leukotriene production<sup>†</sup></b>
<b>TIM gene family</b>	<b>Promoter and structural variants</b>	<b>Regulation of the <math>T_H1/T_H2</math> balance</b>

Figure 13-8 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

# Patologias decorrentes da Hipersensibilidade Imediata

- Anafilaxia sistêmica: se caracteriza por uma hipersensibilidade sistêmica que se caracteriza por edema em muitos tecidos e uma queda de pressão arterial devido à uma vasodilatação.
- Asma brônquica: é uma doença inflamatória causada por repetidas reações de hipersensibilidade no pulmão levando a obstrução das vias aéreas, inflamação brônquica com presença de eosinófilos, hipertrofia das células musculares lisas e hiper-reatividade aos broncoconstrictores.

# Anaphylaxis



# Anaphylaxis

## Anaphylaxis

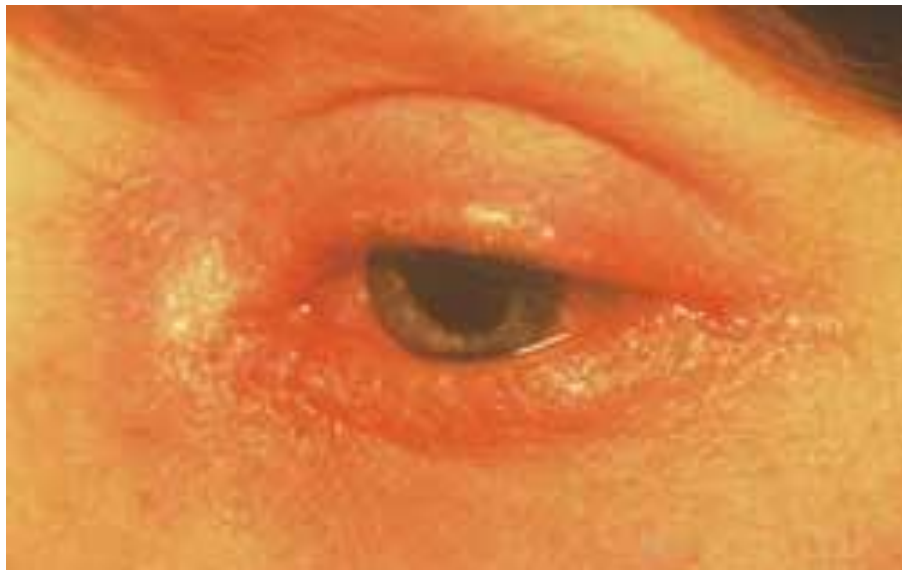


**A severe type of allergic reaction that involves two or more body systems (e.g., hives and difficulty breathing).**

# Anaphylaxis









Thanks for remembering  
this is a



Peanut/Nut  
Free School



Normal larynx



Laryngeal oedema

# Epipen

EpiPen® Auto-Injector, the #1 doctor-prescribed emergency treatment for life-threatening allergic reactions.



BE PREPARED  
BECAUSE EVERY SECOND COUNTS

**EPIPEN®**  
(Epinephrine) Auto-Injector 0.3/0.15mg

The image shows a yellow rectangular box containing text and a product image. The text describes EpiPen as the #1 doctor-prescribed emergency treatment for life-threatening allergic reactions. Below the text is a circular logo with the text 'BE PREPARED' at the top and 'BECAUSE EVERY SECOND COUNTS' at the bottom, surrounding an image of two EpiPen auto-injectors. At the bottom of the box, the brand name 'EPIPEN' is written in large, bold letters, with '(Epinephrine) Auto-Injector 0.3/0.15mg' written below it.

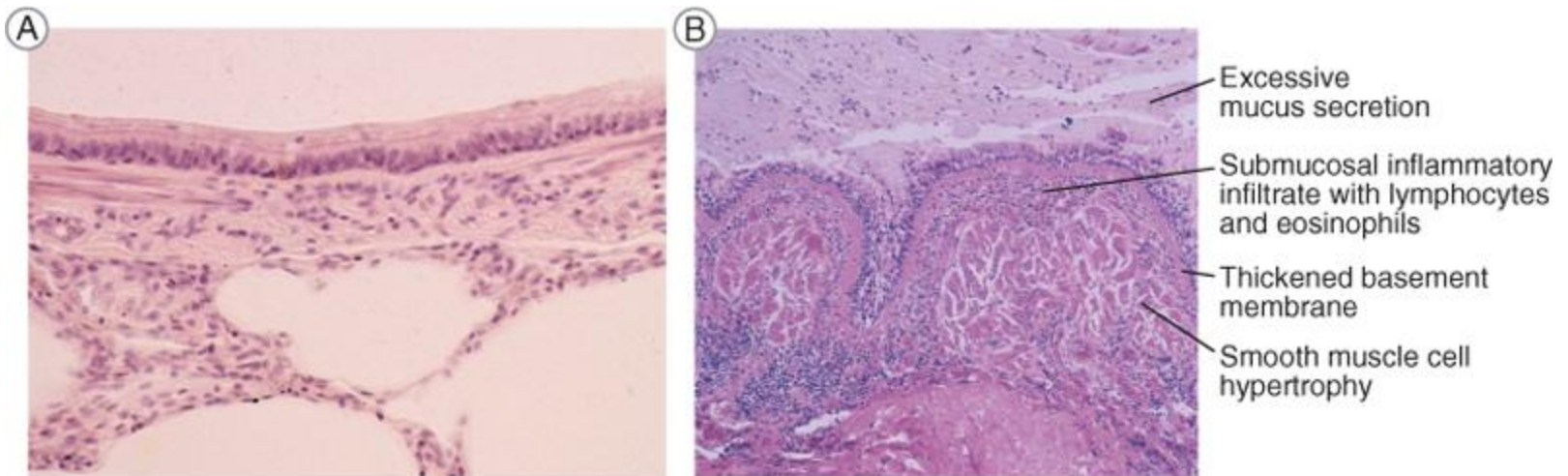


## **Hiperreatividade brônquica**

A tendência do músculo liso da árvore traqueobrônquica a contrair mais intensamente em resposta a um dado estímulo do que ele faria na resposta vista em indivíduos normais.

Os brônquios de um asmático são 100 a 1000 vezes mais sensíveis a substâncias indutoras de bronquiospasma e bronquiconstrição (como a histamina e a metacolina)

## Características Histopatológicas da asma brônquica



© Elsevier. Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology 6e - [www.studentconsult.com](http://www.studentconsult.com)

# Prevenção da Asma

Redução da exposição a alérgenos e poluentes

Aleitamento materno

Redução do estresse

Exercício físico: natação ???



# Tratamento com Medicamentos



## Dispositivos para inalação





Os objetivos do tratamento da asma são:

Controlar sintomas;

Permitir atividades normais – trabalho, escola e lazer;

Evitar crises, idas à emergência e hospitalizações;

Reduzir a necessidade do uso de broncodilatador para alívio;

Manter a função pulmonar normal ou a melhor possível;

Minimizar efeitos adversos da medicação;

Prevenir a morte.

## Corticosteróides

Dipropionato de beclometasona (Beclosol 250<sup>®</sup>,

Clenil F<sup>®</sup>)- 250 mcg/ inalação)

- Flunisolida (Flunitec<sup>®</sup> 250 mcg/inalação)

- Fluticasona (Flixotide<sup>®</sup> - 50 e 250 mcg/inalação)

- Budesonida (Pulmocort<sup>®</sup> 200 mcg/inalação - pó)

Ação dos corticosteróides na asma:

1. Interferência no metabolismo do ácido araquidônico e na síntese de leucotrienos e prostaglandinas.
2. Prevenção da migração e ativação das células inflamatórias e inibição das citocinas.

## **Bronquidilatadores**

Atualmente temos à disposição as teofilinas de ação prolongada de 100, 200 e 300 mg (TalofilinaR; Teolong<sup>®</sup>; Teofilina<sup>®</sup>), assim como as aminofilinas de longa duração (Eufilin<sup>®</sup>) e a bamifilina (Bamifix<sup>®</sup>) nas dosagens de 300 e 600 mg, com menor incidência de efeitos colaterais gástrico-intestinais.

## **Cromonas**

Geralmente inalados, são bronquodilatadores e inibem a secreção de substâncias broncoconstritoras (histamina), são utilizados como preventivos.

Cromoglicato (intal)

Nedrocomil (tilade)

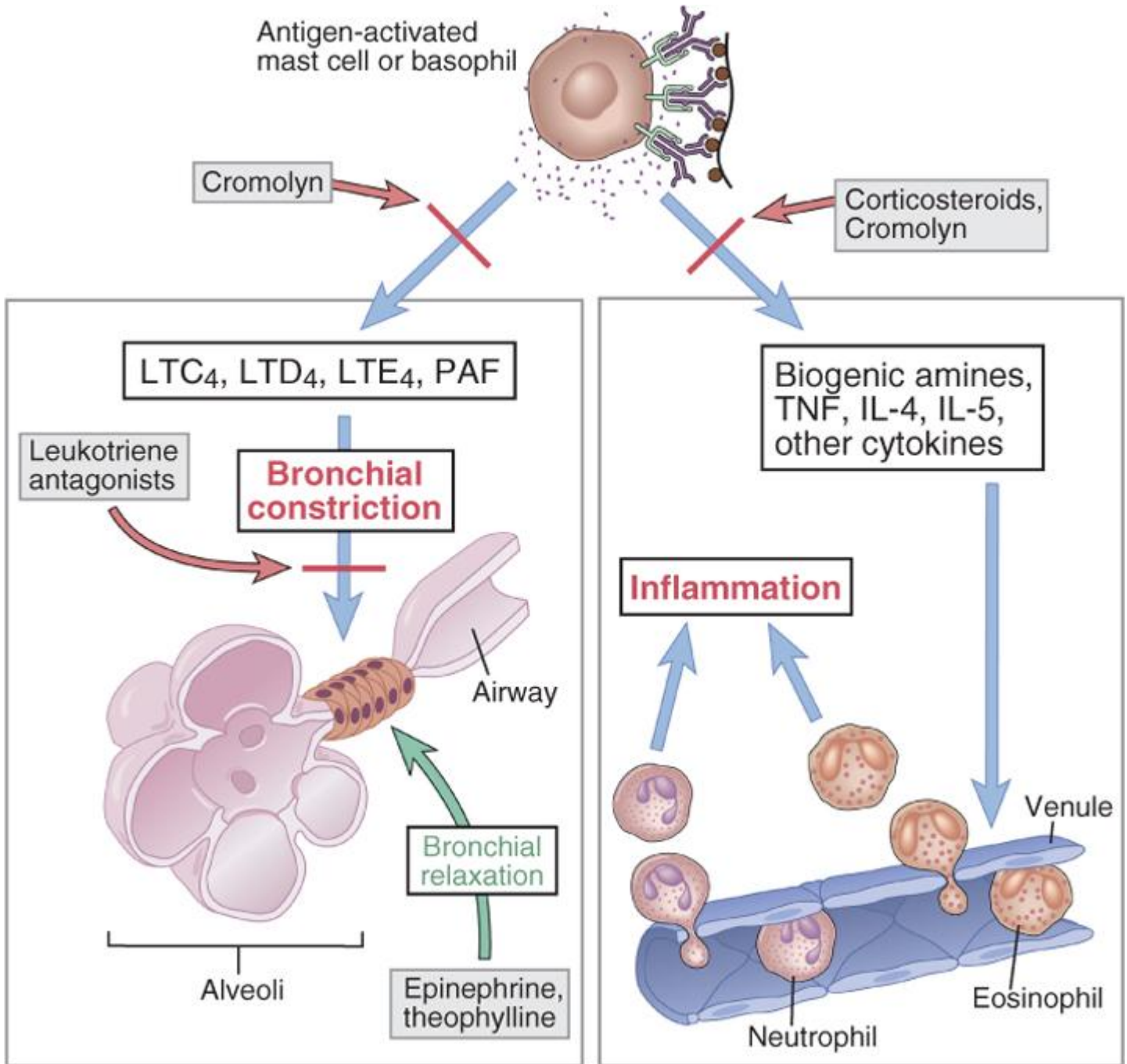
# Imunoterapia

Anticorpos anti-IgE – omalizumabe

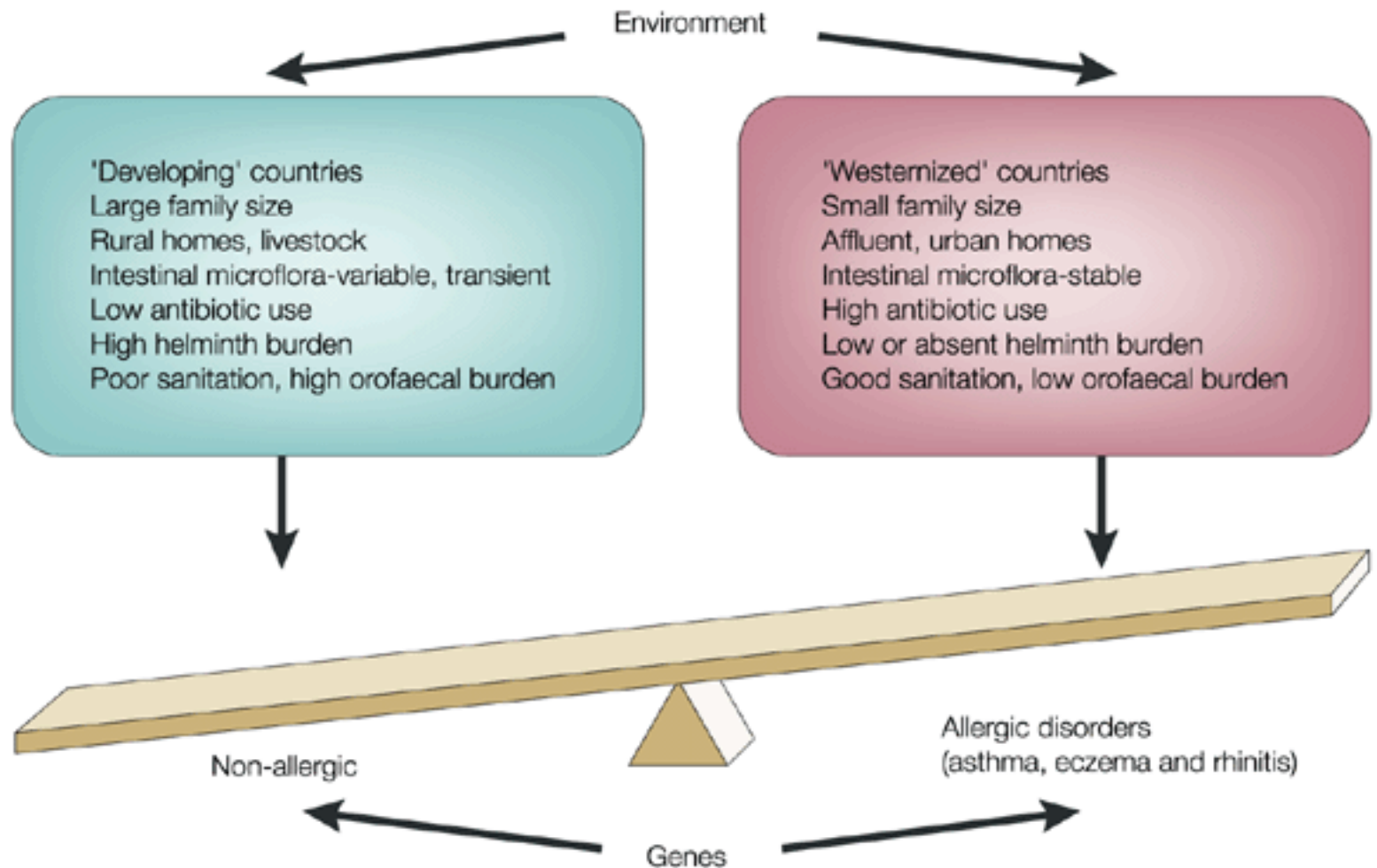
Anticorpos anti-receptor de IL-4

Desensibilização

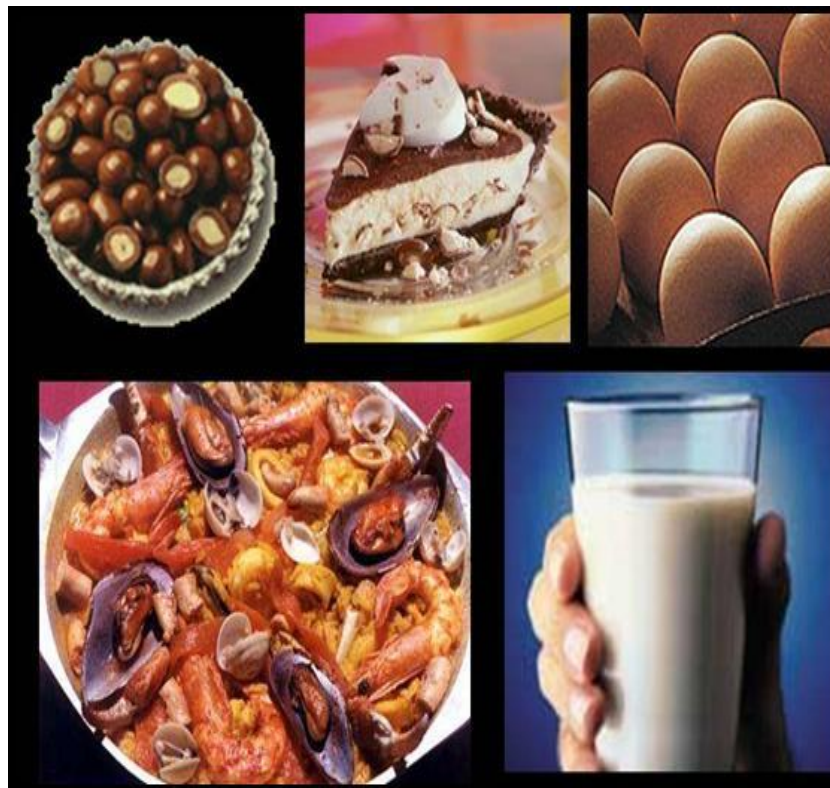
Tolerância oral



# Hipótese da Higiene

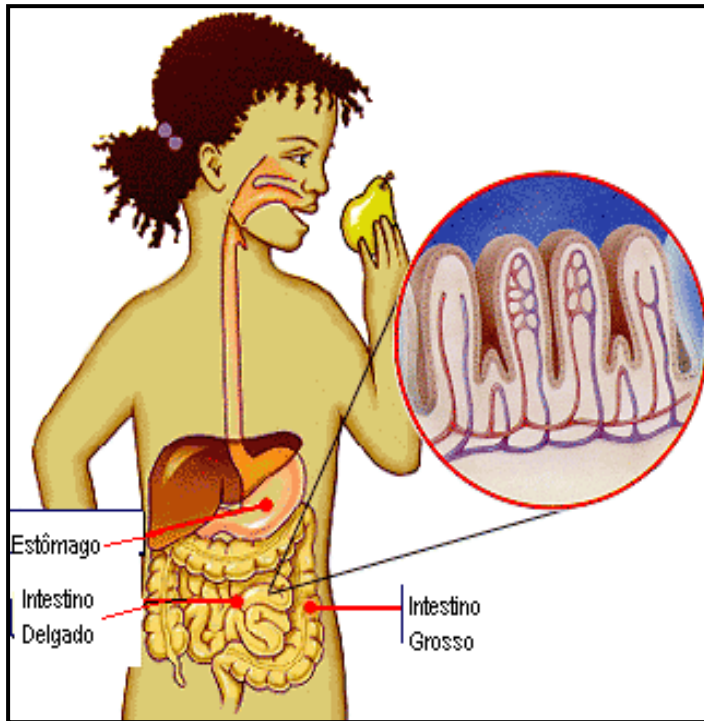


# Alergia Alimentar



Entre os alimentos mais envolvidos encontramos: ovo, peixe, farinha de trigo, leite de vaca, soja e crustáceos.

As reações graves (anafiláticas) estão, na maior parte das vezes, relacionadas à ingestão de crustáceos, leite de vaca, amendoim, e nozes.

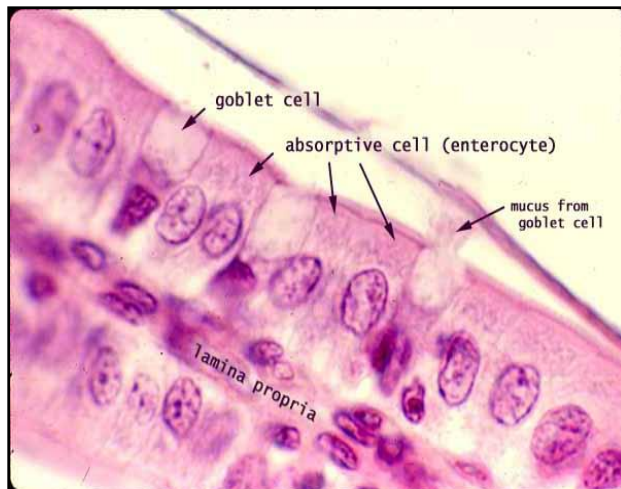


## Condições que facilitam a entrada do antígeno



- Extensão do trato gastro intestinal
- Fonte de antígenos – dieta e microbiota
- Camada epitelial da mucosa digestiva
- Presença de células imunológicas

## Barreiras

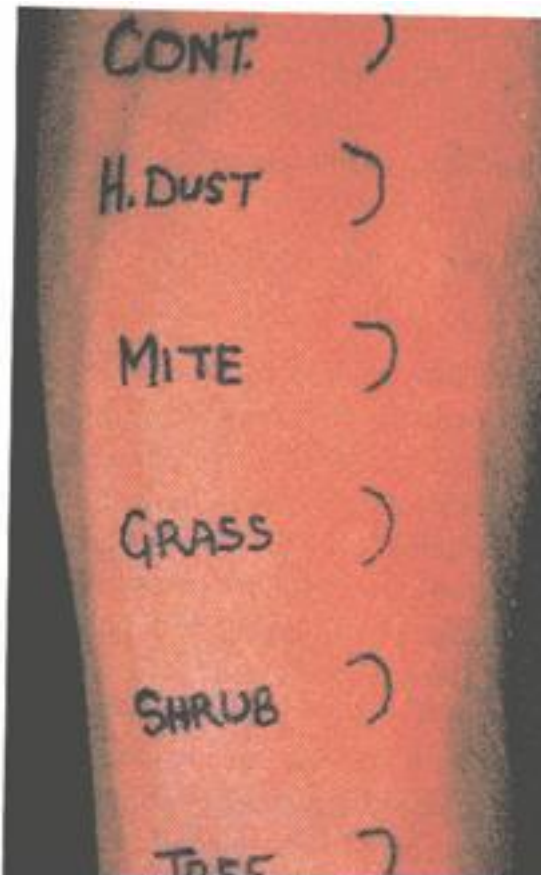


- Enzimas Gástricas
- Enzimas Pancreáticas
- Produção de IgA
- Muco

# Possíveis mecanismos responsáveis pela sensibilização oral

- Digestão incompleta das proteínas
  - Comum em recém-nascidos
- Imaturidade da barreira intestinal
  - Comum até 4 anos de idade
- Imaturidade do Sistema Imune
- Diminuição da secreção de IgA
- Permeabilidade aumentada da mucosa
  - Doenças inflamatórias intestinais, stress

# Teste cutâneo para diagnosticar alergia



## Alérgenos

- Proteínas
- Pólen de plantas
- Drogas
- Penicilina
- Alimento
  - Amêndoas, Ovos, Feijão, Ervilha, Leite
- Produtos de insectos
  - Veneno de abelha
  - Veneno de vespa
  - Veneno de formiga
- Pêlos de animais
- Ácaros

