

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 antígenos normalmente (mas nem sempre) “inócuos” (de natureza não infecciosa) 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

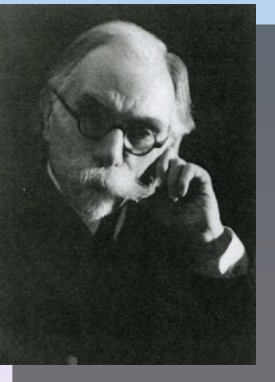
Hipersensibilidade Imediata (Tipo I) Histórico



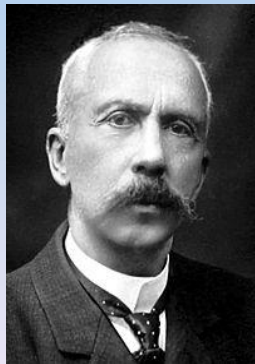
***Albert I, Príncipe de Mônaco
(1848 – 1922)***



***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)***



***Caravela
portuguesa***



***Anêmona do
mar***

Charles Richet:

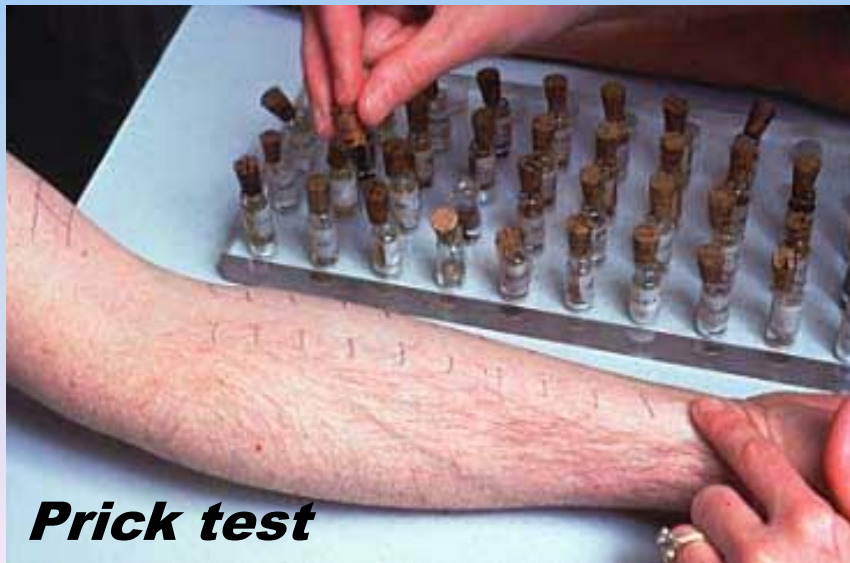
- 1902: cunhou o termo “anafilaxia” (contra – proteção), em contraste a “profilaxia”
- 1913 –Recebeu o Prêmio Nobel em Fisiologia ou Medicina em reconhecimento ao seu trabalho sobre anafilaxia

Hipersensibilidade Imediata (Tipo I)

Histórico

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

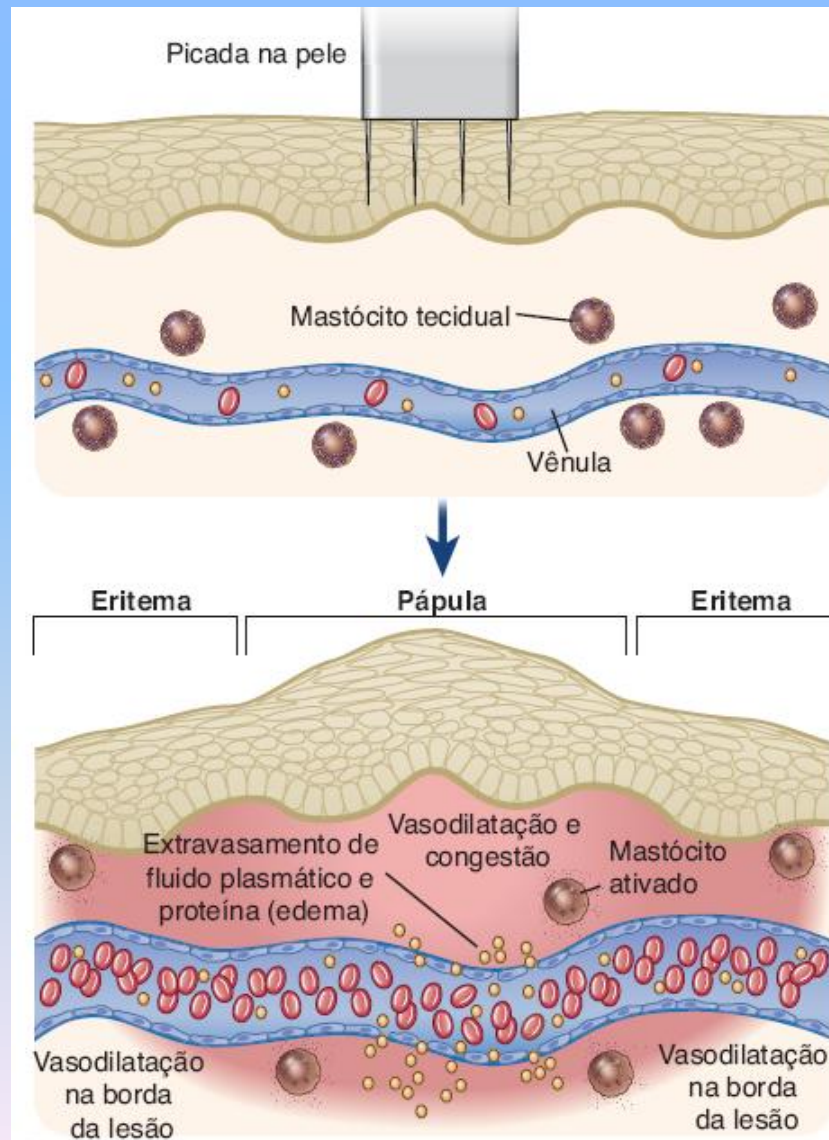
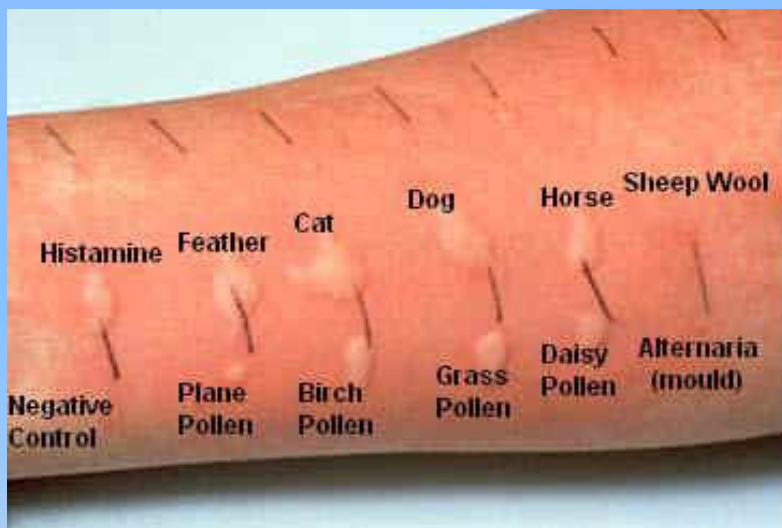
- *Soro de Küstner (alérgico a peixe) foi injetado em um dos braços de Prausnitz (não alérgico).*
- *Após 24 horas, Prausnitz recebeu uma injeção de antígeno de peixe cozido no local sensibilizado e desenvolveu uma reação pela primeira vez.*
- *Reação recebeu o nome de **pápula-eritema***
- *Fator responsável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



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

Abbas, Lichtman, Pillai, 10a. Edição, 2023.

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

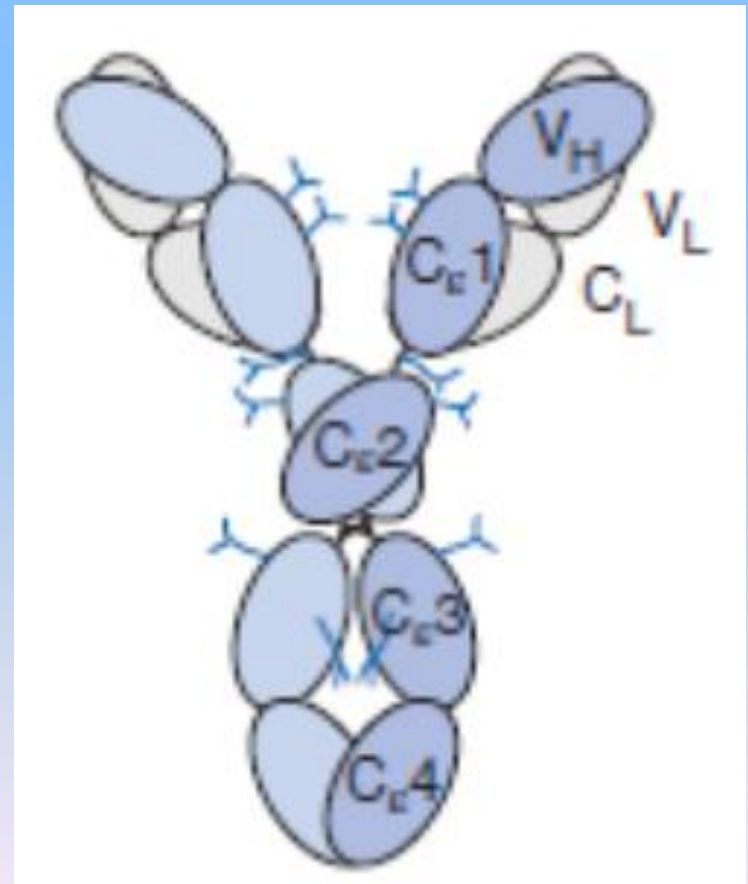
- cadeia pesada ϵ

- 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

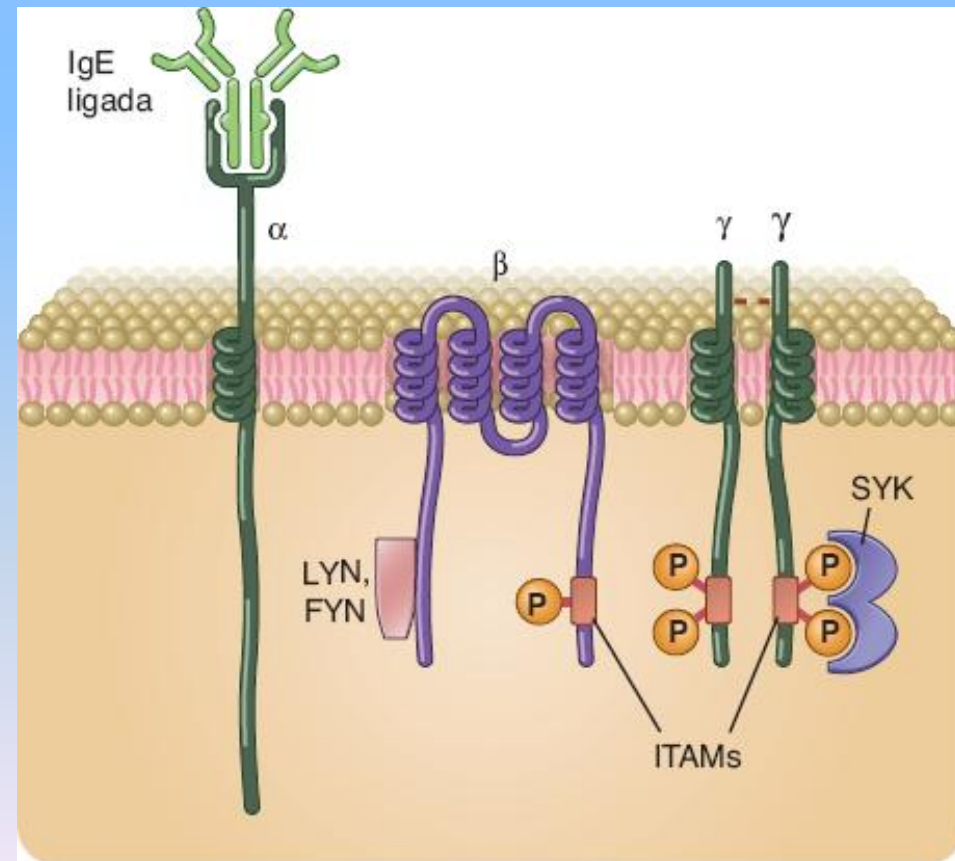


Hipersensibilidade Imediata (Tipo I)

Fc ϵ RI (receptor de alta afinidade para IgE)

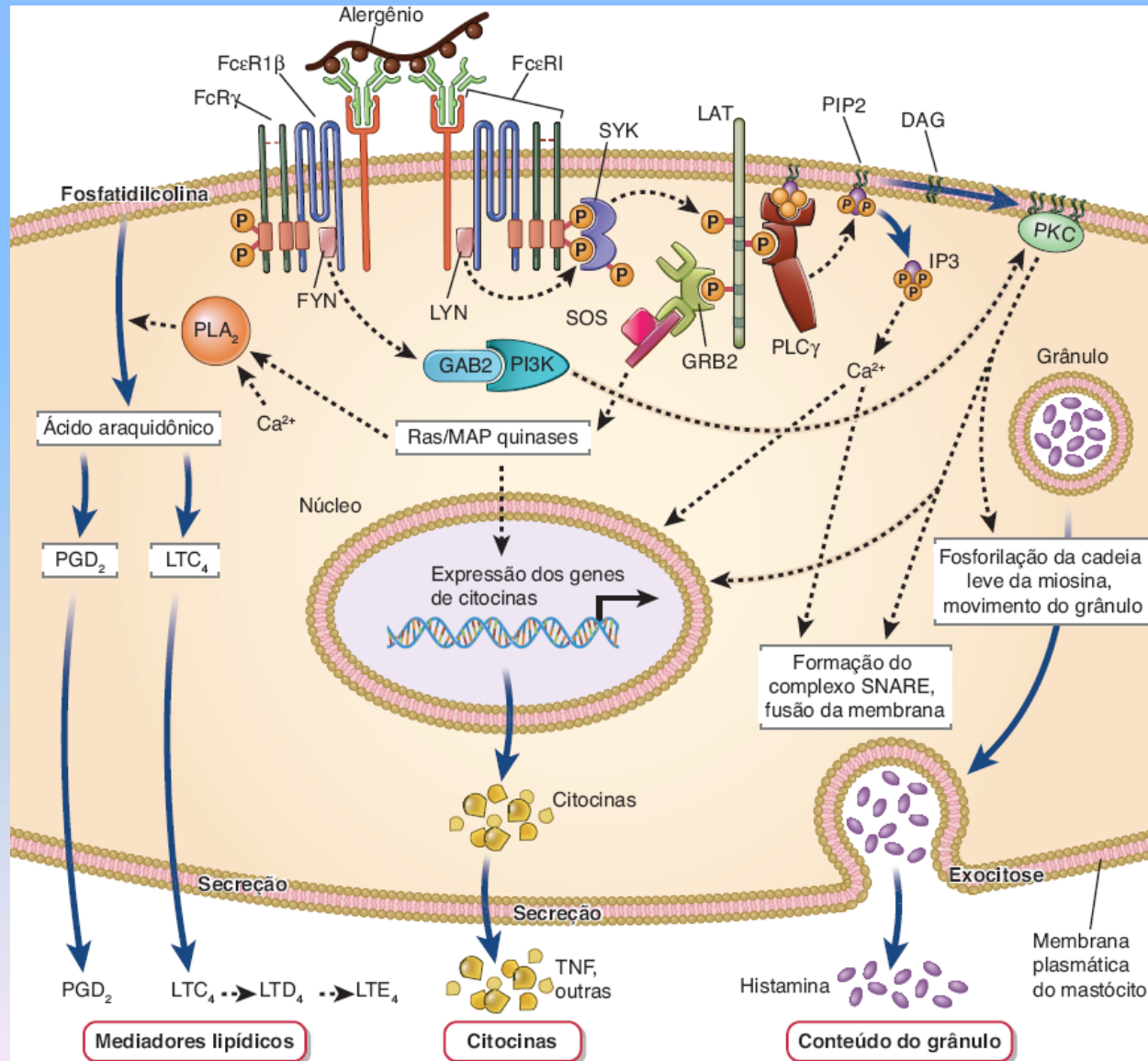
→ IgE:

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



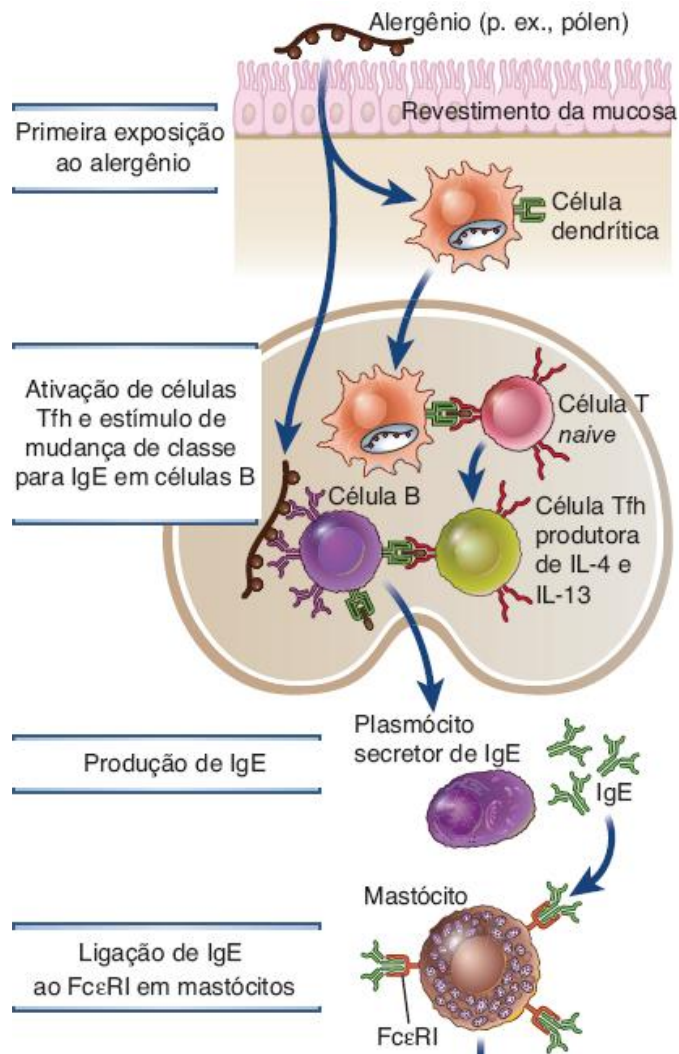
Hipersensibilidade Imediata (Tipo I)

Ativação de Desgranulação dos Mastócitos



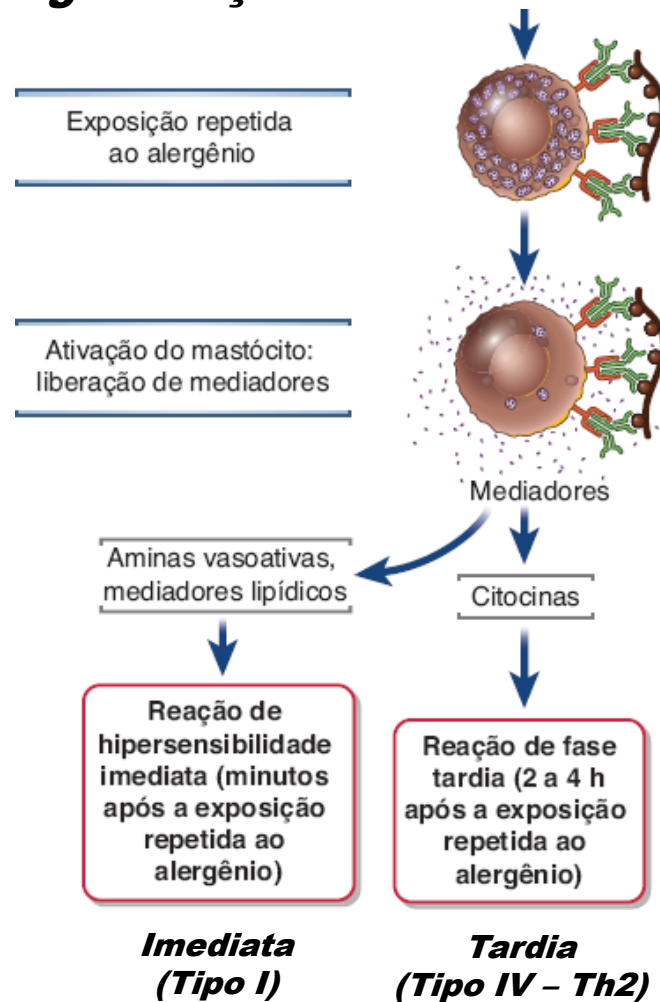
Hipersensibilidade Imediata (Tipo I)

Sequência de Eventos



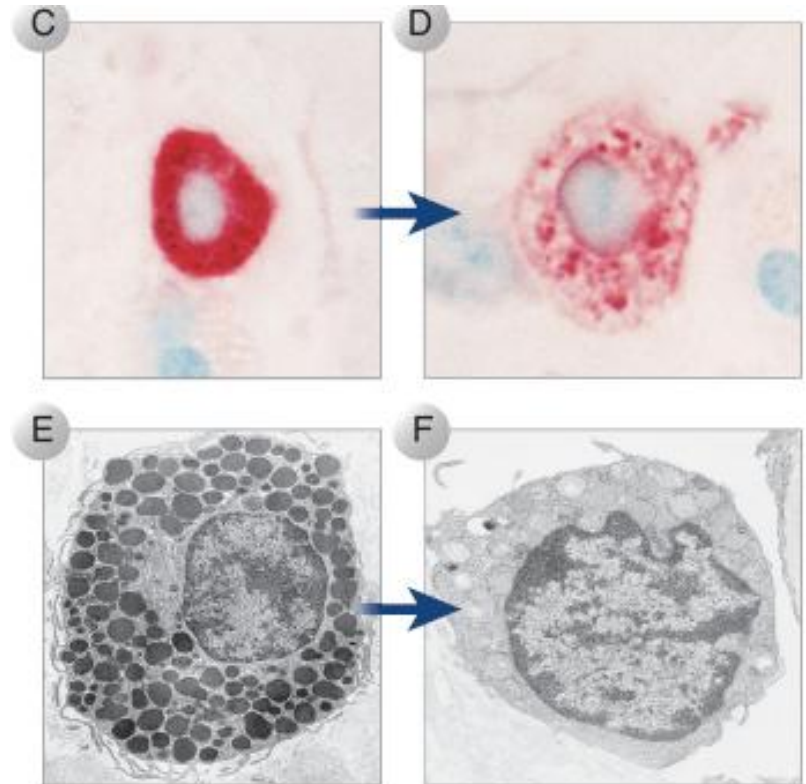
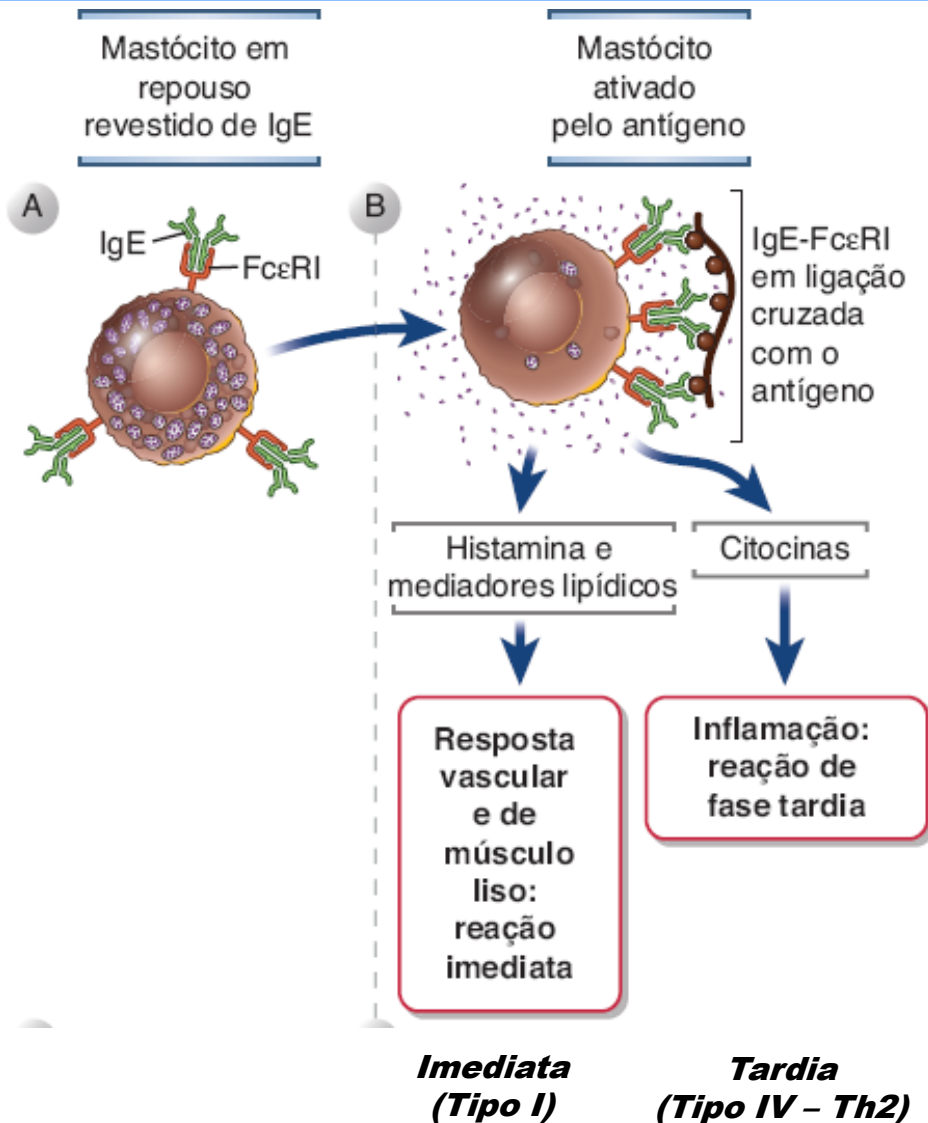
Sensibilização dos mastócitos

Desgranulação dos mastócitos



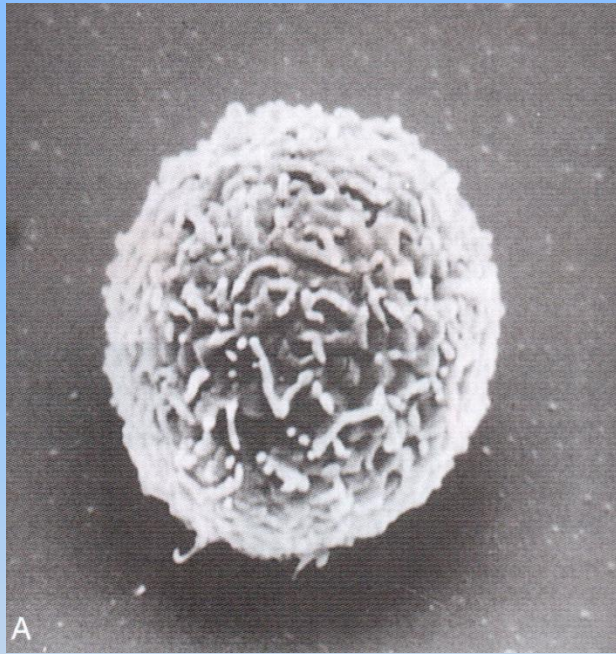
Hipersensibilidade Imediata (Tipo I)

Desgranulação dos Mastócitos

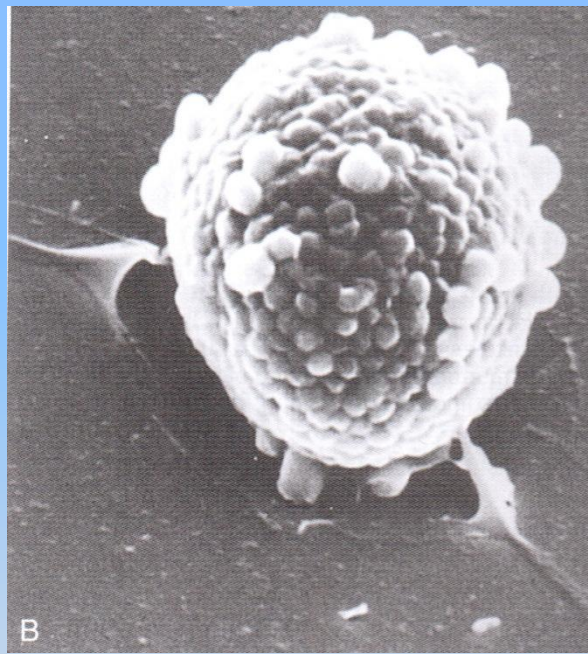


Hipersensibilidade Imediata (Tipo I)

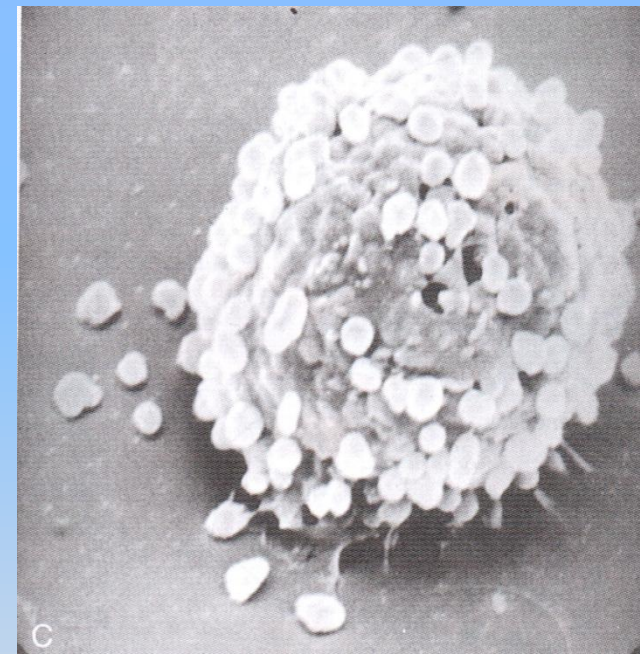
Desgranulação de Mastócitos de Ratos



Repouso

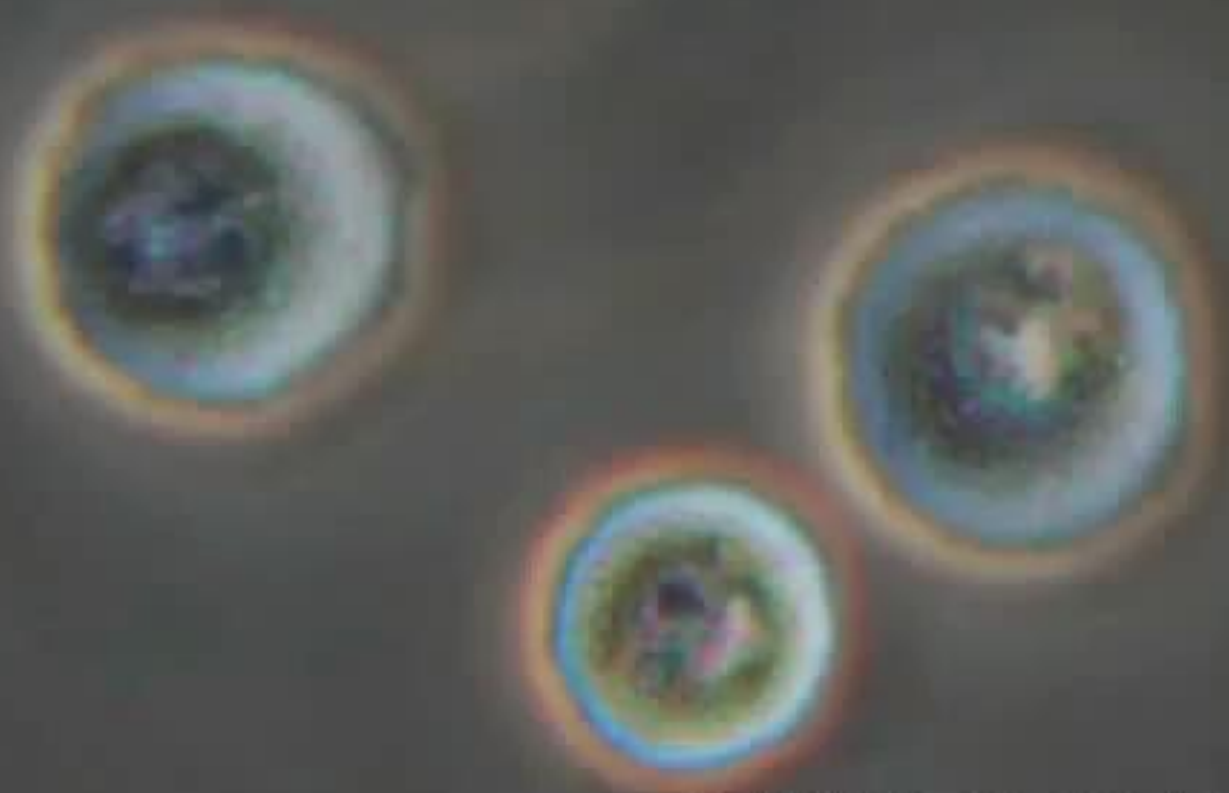


***5 segundos
após exposição
ao antígeno***



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

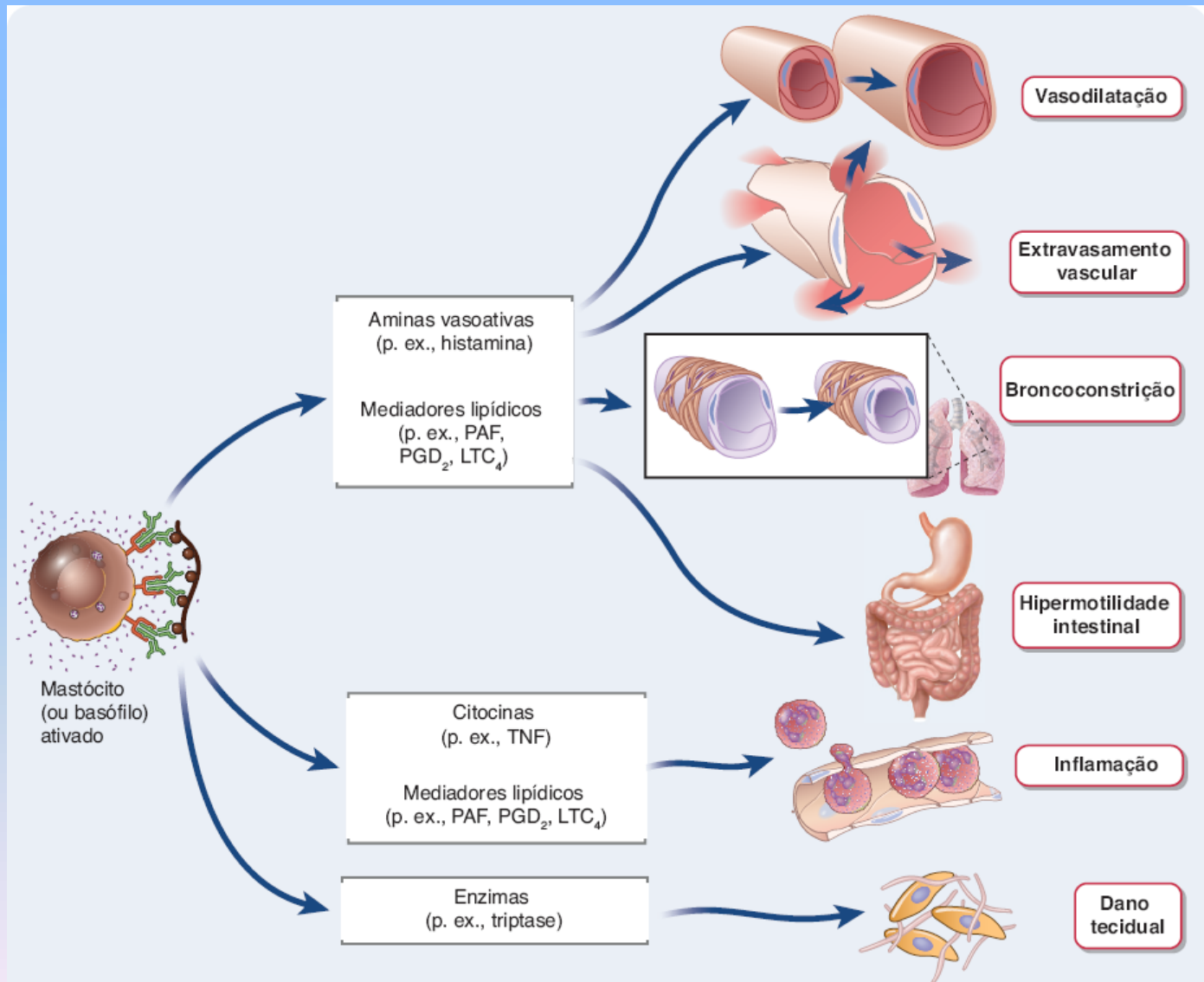
Desgranulação de Mastócitos



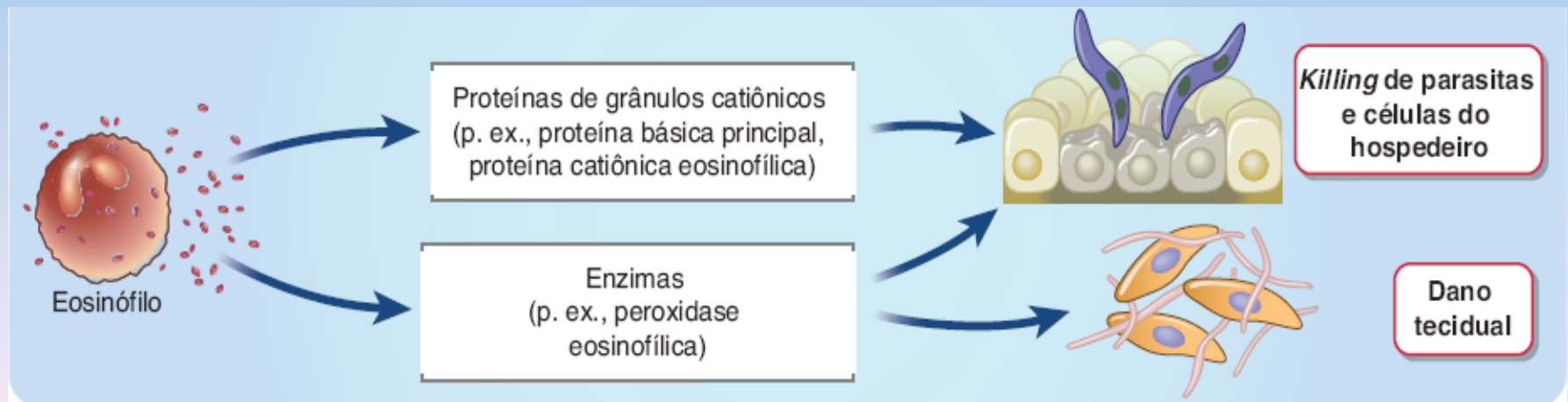
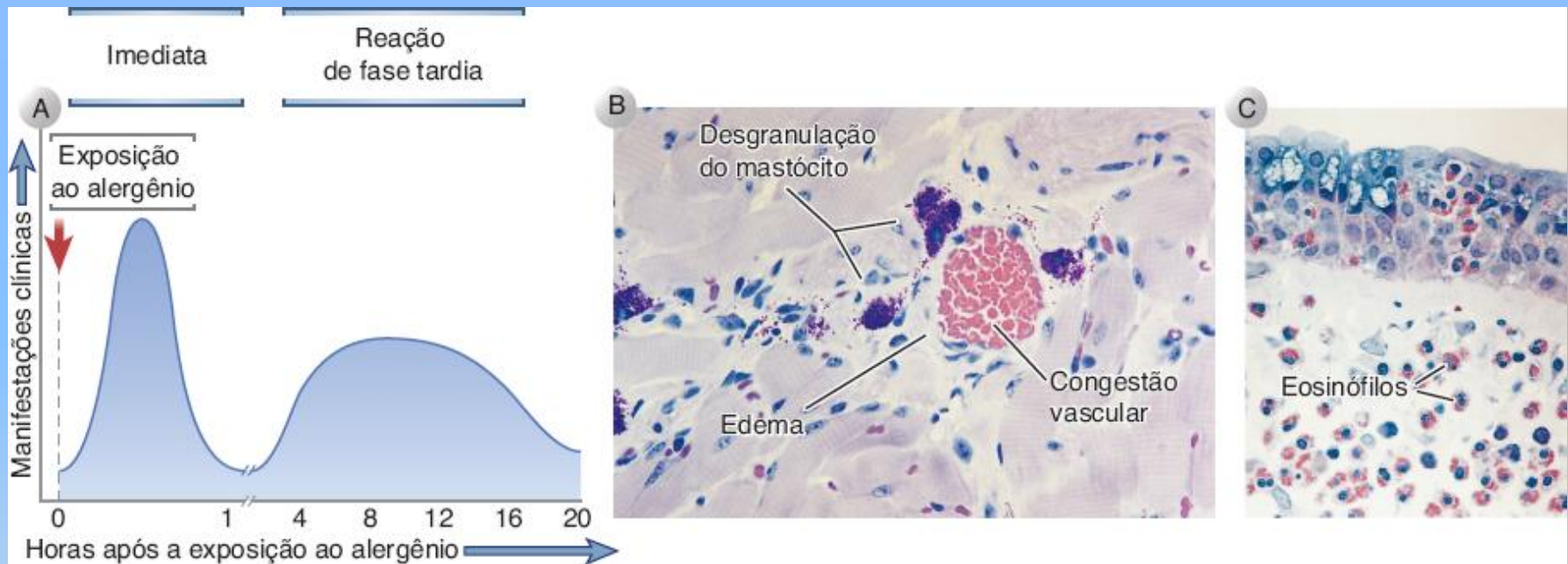
© TIMELAPSE VISION INC.

Hipersensibilidade Imediata (Tipo I)

Efeitos dos Mediadores Derivados dos Mastócitos

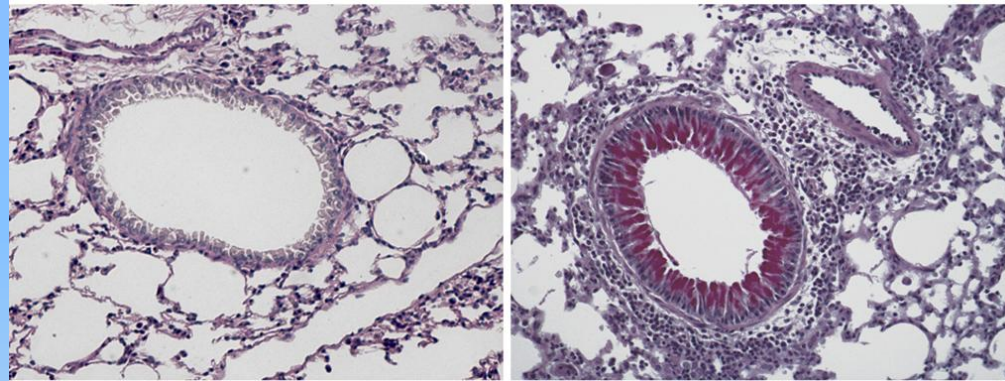


Fase Imediata (Hipersensibilidade Tipo I) e Fase Tardia (Hipersensibilidade Tipo IV)



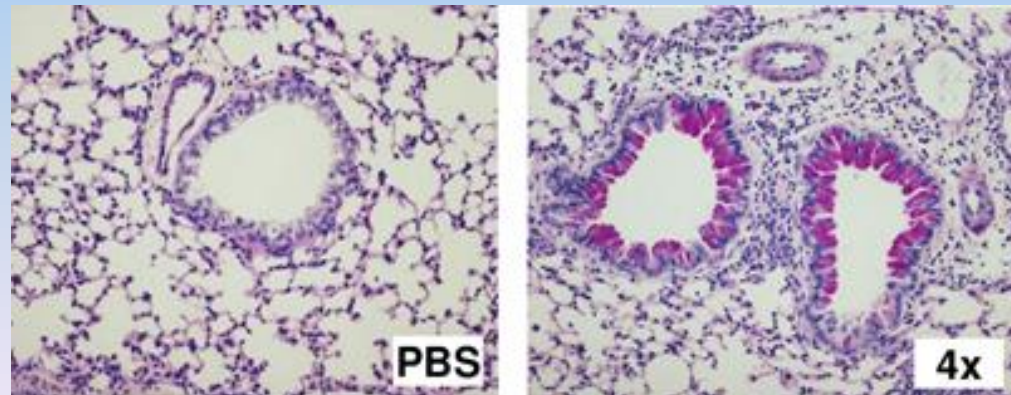
Fase Imediata (Hipersensibilidade Tipo I) e Fase Tardia (Hipersensibilidade Tipo IV)

Extrato de *Blomia tropicalis*

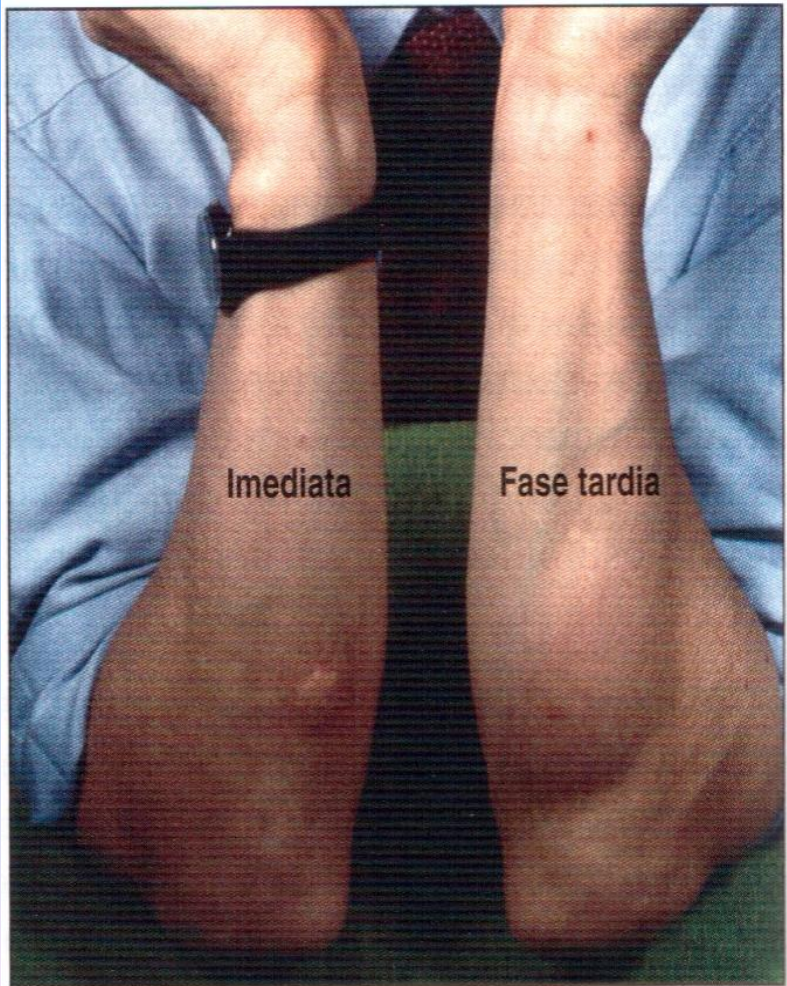


Barboza et al., PLoS One, 2013.

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)**



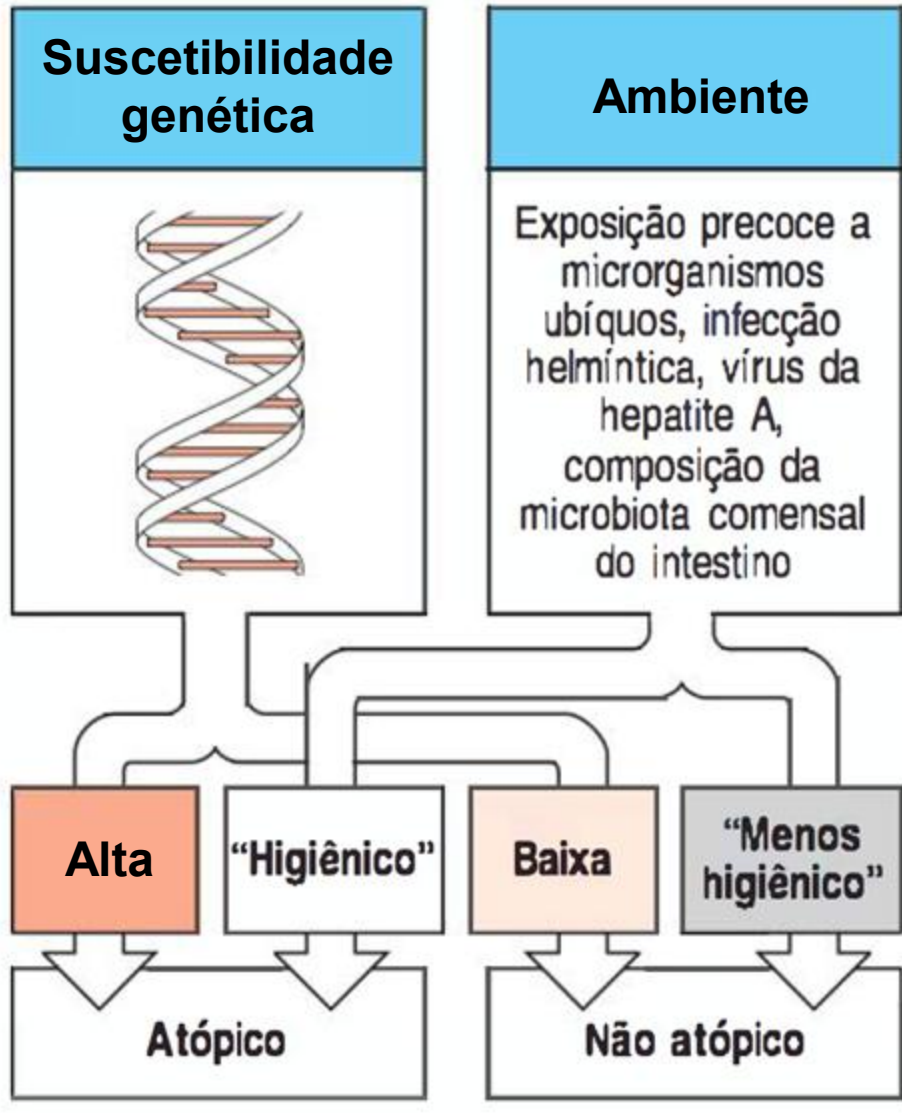
Hipersensibilidade Imediata (Tipo I)

Regulação da Produção de IgE

- **Hereditariedade:** Os níveis totais de IgE são determinados por fatores genéticos. Ex: HLA de classe II, genes para subunidade β 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

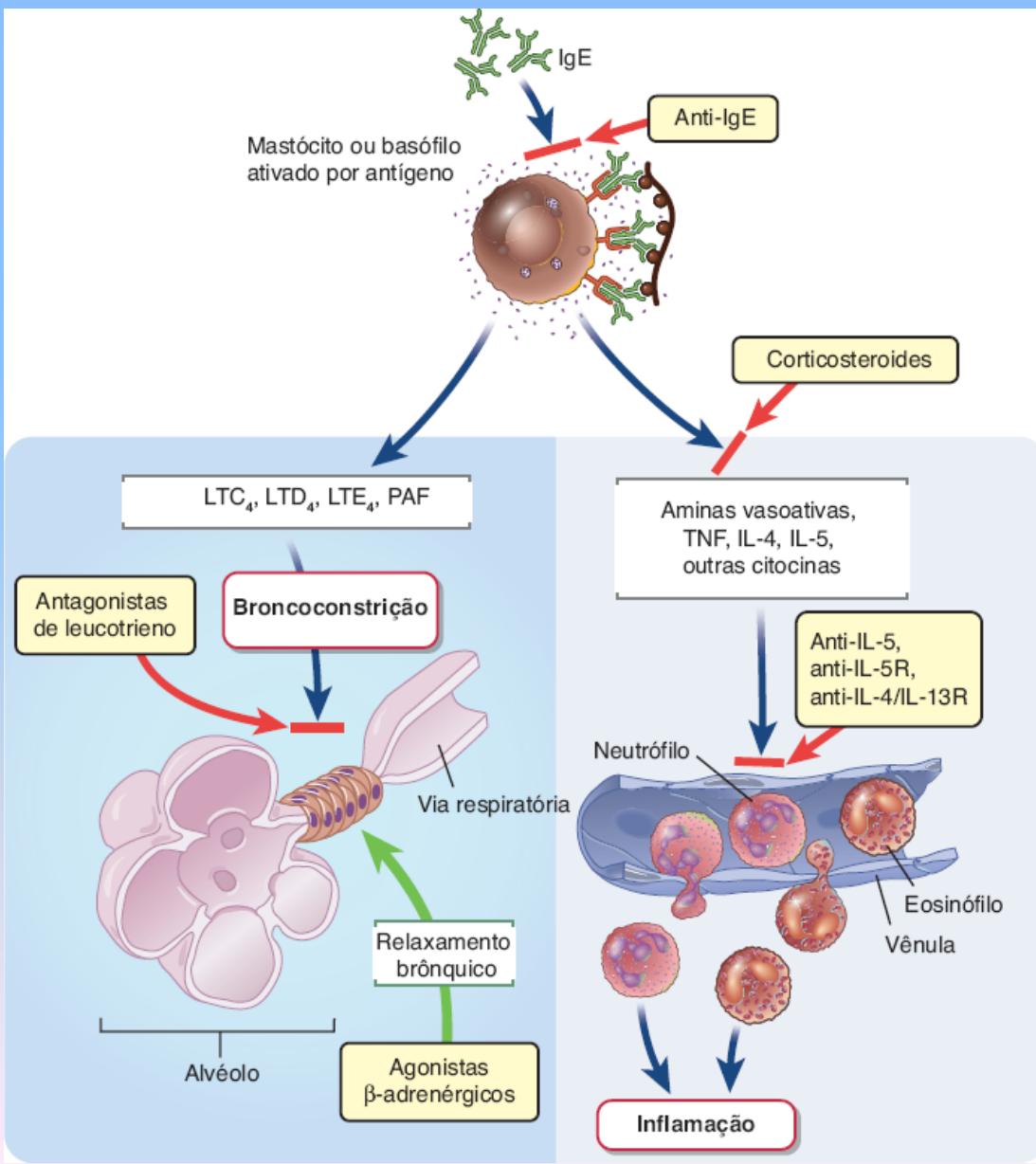
- ***Rinite alérgica***
- ***Conjuntivite alérgica***
- ***Dermatite atópica / eczema***
- ***Asma***
- ***Alergia alimentar***

Sistêmicas

- ***Choque anafilático***

Hipersensibilidade Imediata (Tipo I)

Fármacos Utilizados para Tratamento



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

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

- **Cromoglicatos**

- **Anti-histamínicos**

- **Corticóides**

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

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

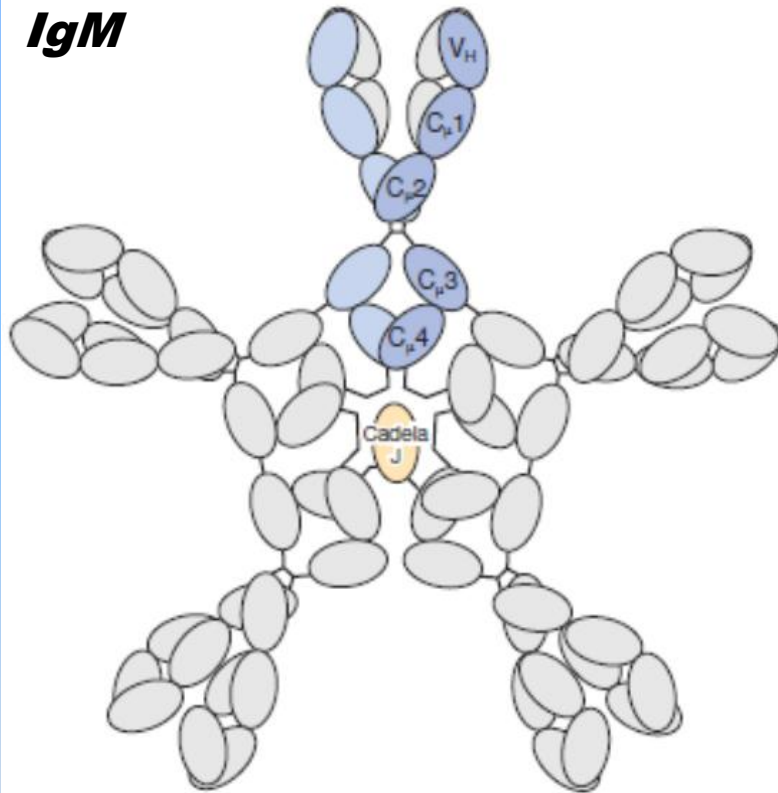
Antígenos

- ***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

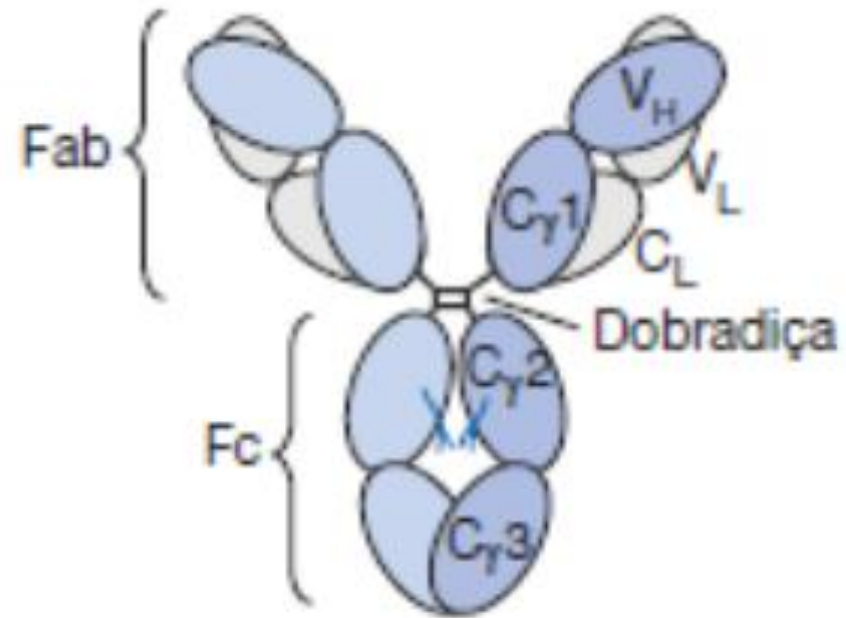
IgM



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

N-terminal

IgG



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

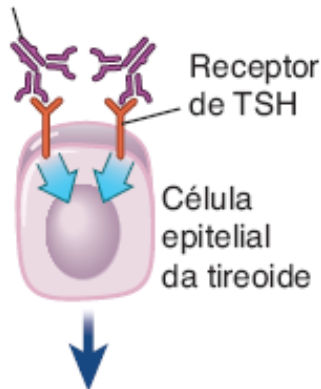
Hipersensibilidade Tipo II

Tipos:

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

Hipersensibilidade Tipo II Estimuladora e Neutralizante

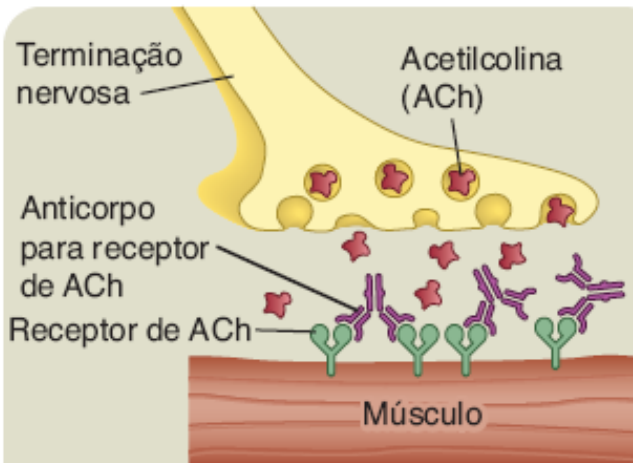
Anticorpo contra
o receptor de TSH



Hormônios da tireoide

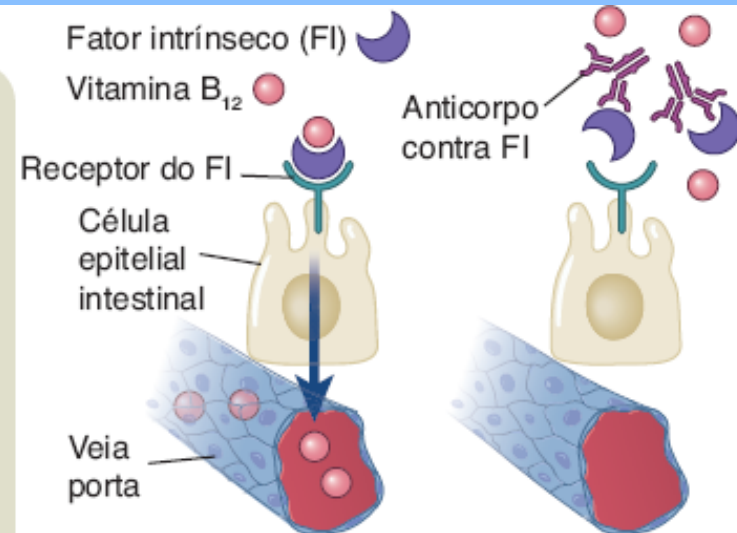
Anticorpo estimula receptor
na ausência de hormônio

Doença de Graves



Anticorpo inibe ligação do
neurotransmissor ao receptor

Miastenia gravis



Anticorpo inibe ligação da vitamina B₁₂
ao FI, prevenindo a absorção de B₁₂

Anemia perniciosa autoimune

Exemplos de Doenças Autoimunes

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



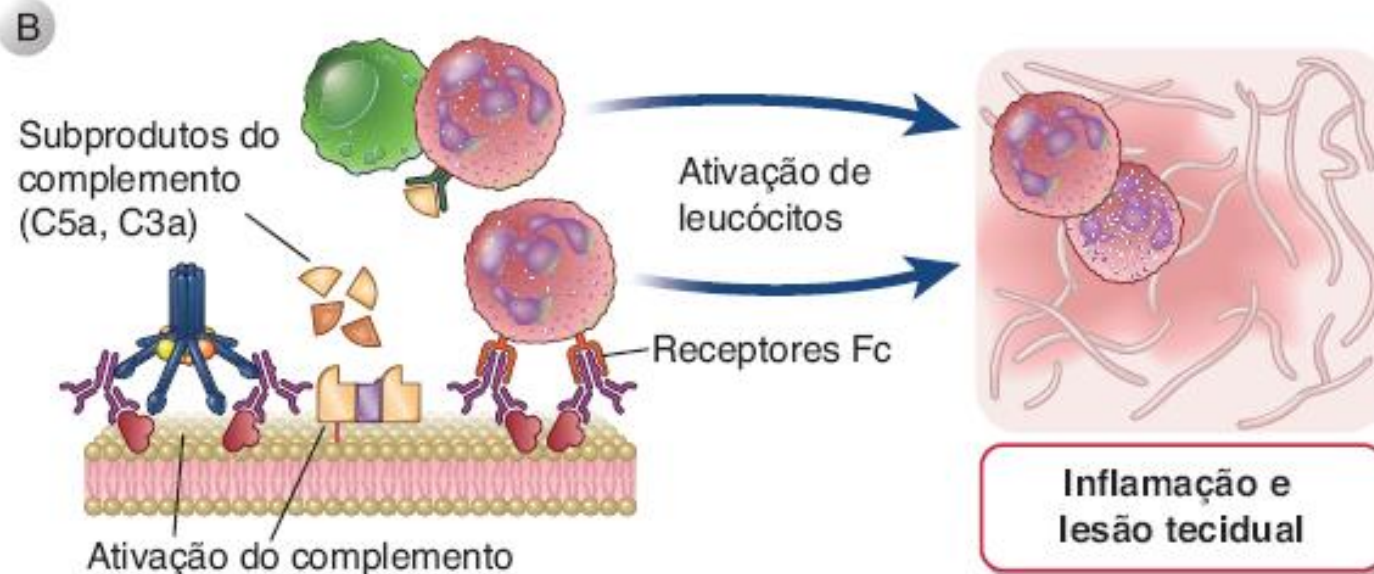
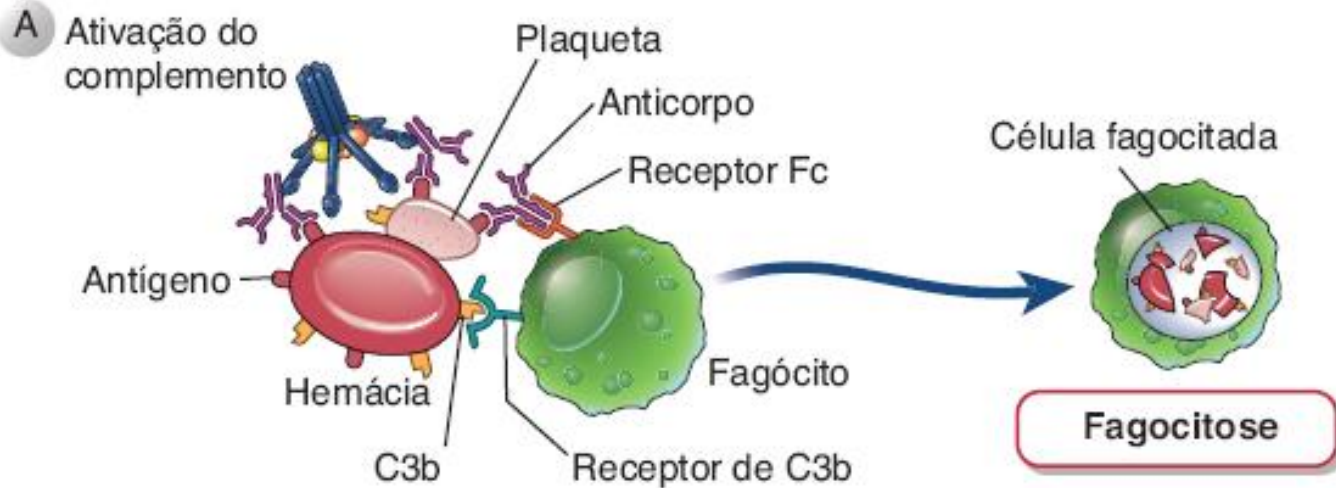
***Oftalmopatia associada à
Doença de Graves***

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



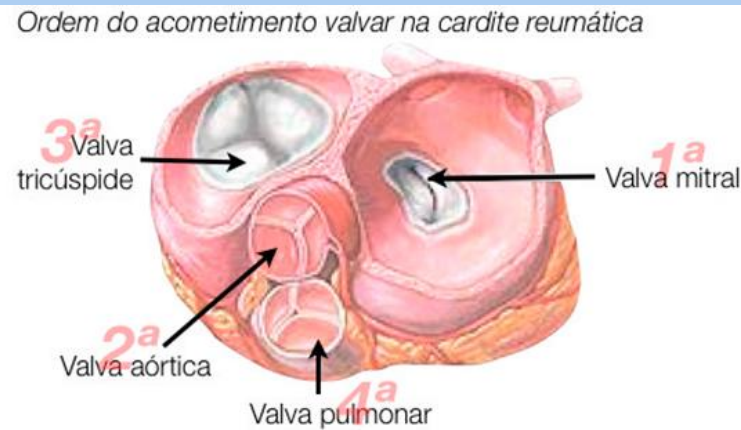
***Ptose associada à
Miastenia gravis***

Hipersensibilidade Tipo II Citotóxica



Hipersensibilidade Tipo II

Doenças Autoimunes



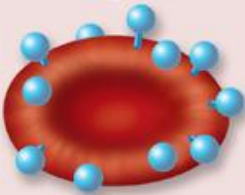
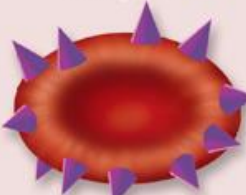
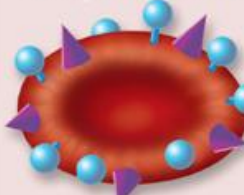
Febre Reumática



Pênfigo vulgar

Hipersensibilidade Tipo II

Citotóxica - 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	Type A Erythrocytes with type A surface antigens and plasma with anti-B antibodies	Type B Erythrocytes with type B surface antigens and plasma with anti-A antibodies	Type AB Erythrocytes with both type A and type B surface antigens, and plasma with neither anti-A nor anti-B antibodies	Type O 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 α -N-acetilgalactosamina (antígeno A)
- **Alelo B:** α -D-galactose (antígeno B)
- **Alelo O:** igual ao alelo A, mas ausência de uma guanina no exon 6

Hipersensibilidade Tipo II

Condições Clínicas



Doença Hemolítica do Recém-Nascido

Hipersensibilidade Tipo II

Reações a Fármacos

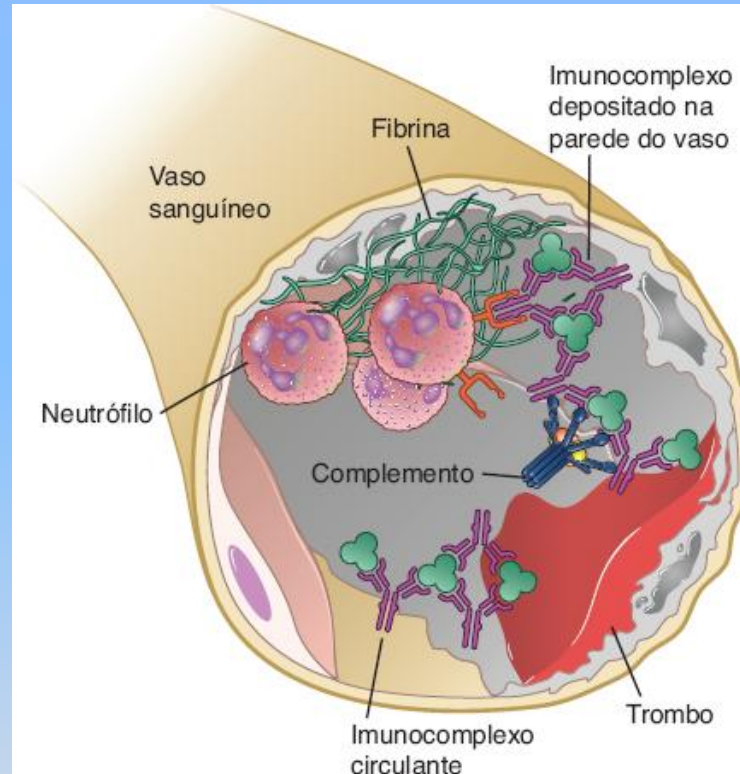
Destruição de eritrócitos e outras células por 3 mecanismos:

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

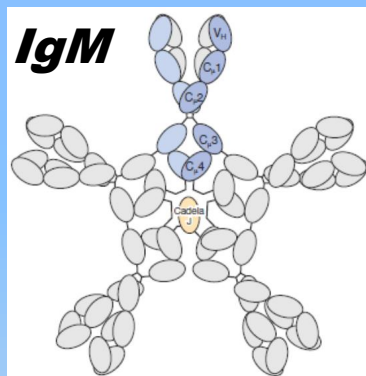


Resulta da formação de imunocomplexos que se depositam e ativam mecanismos inflamatórios:

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

Hipersensibilidade Tipo III

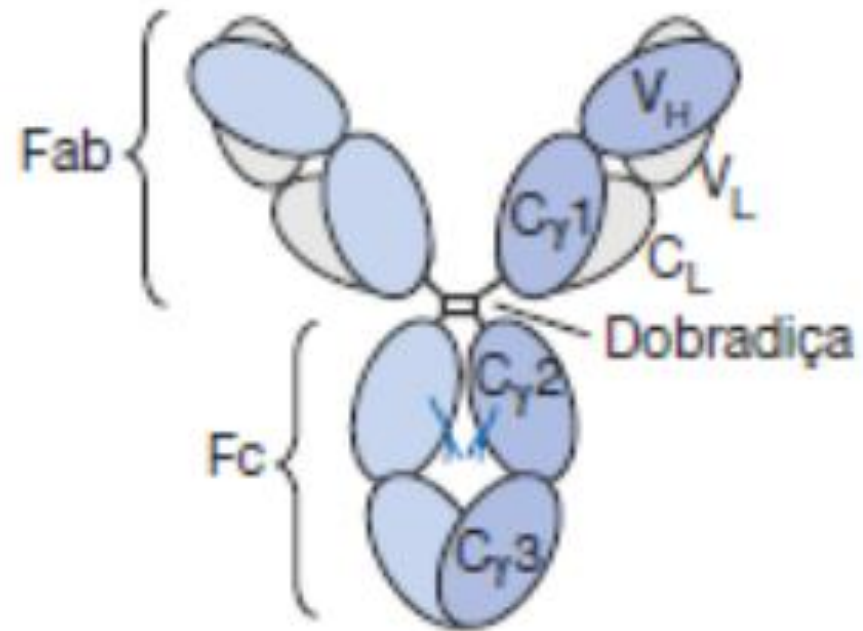
Anticorpos Envolvidos



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

N-terminal

IgG



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

Hipersensibilidade Tipo III

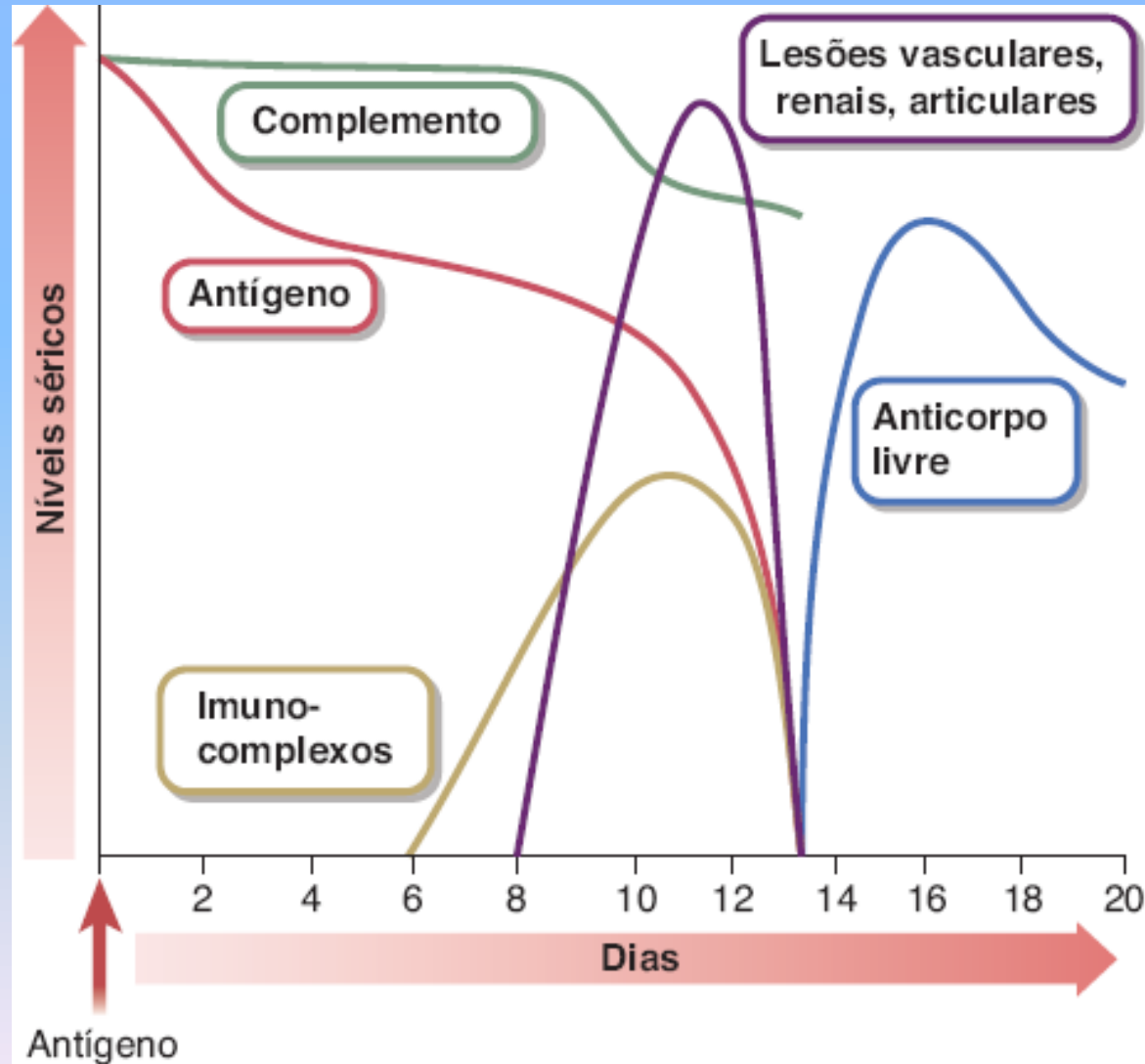
Deposição de Imunocomplexos

Doença do Soro

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

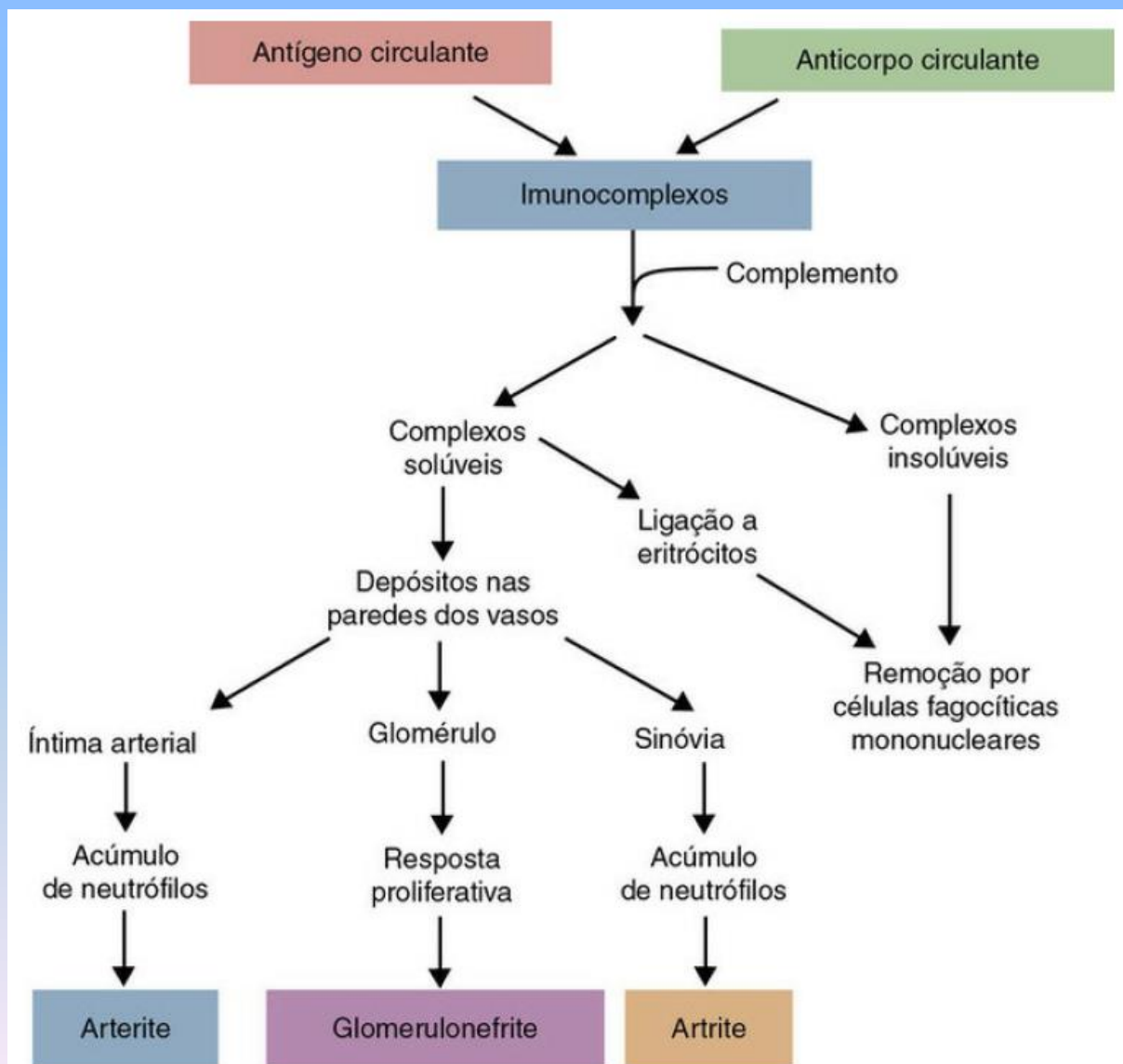
Em alguns casos:

- ***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

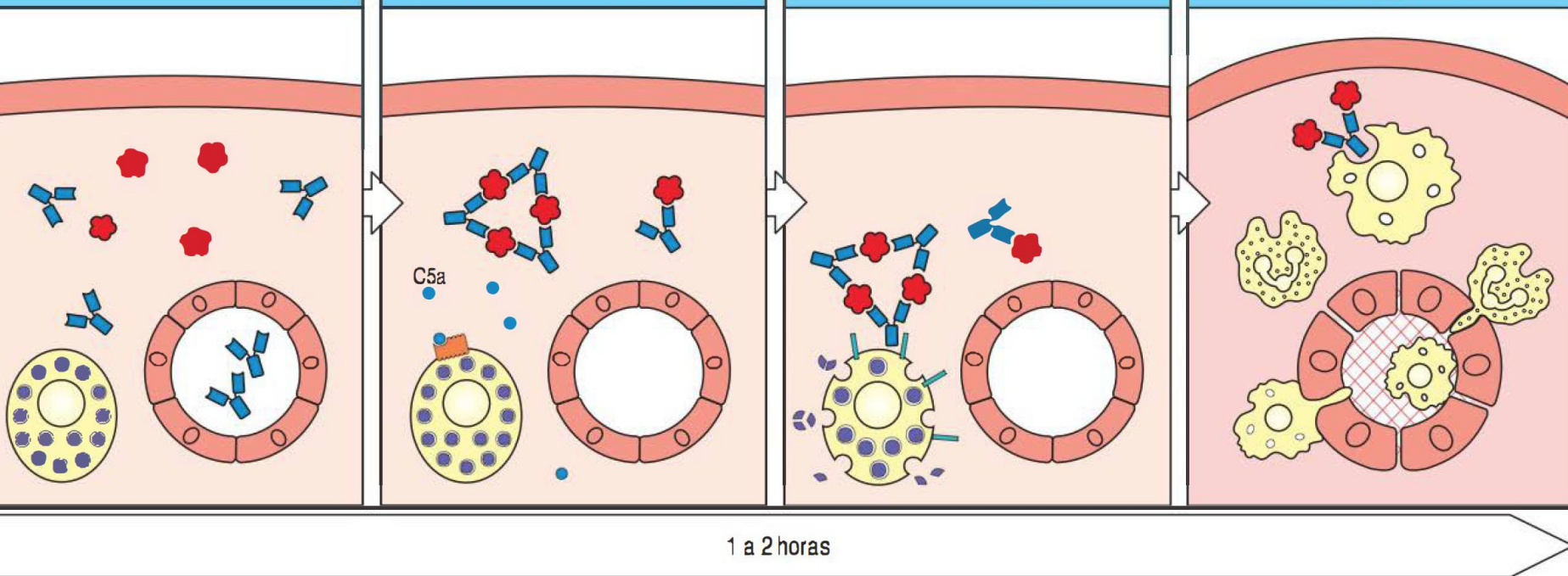
Murphy, Imunobiologia de Janeway, 8a. Edição, 2014.

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

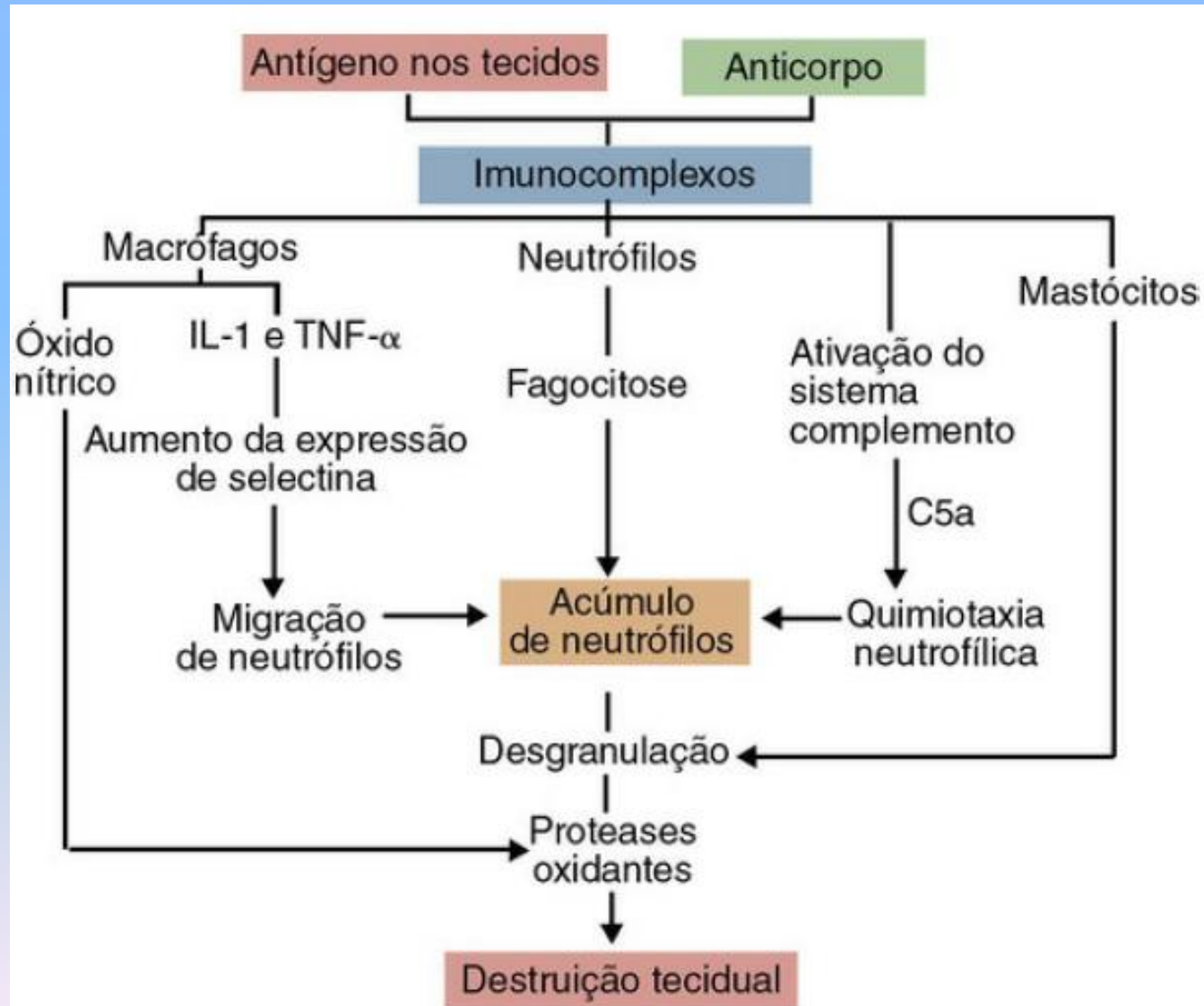


Resposta cutânea seguida de acúmulo de imunocomplexos que causam ativação do complemento e provocam aglutinação celular, dano endotelial e necrose vascular.

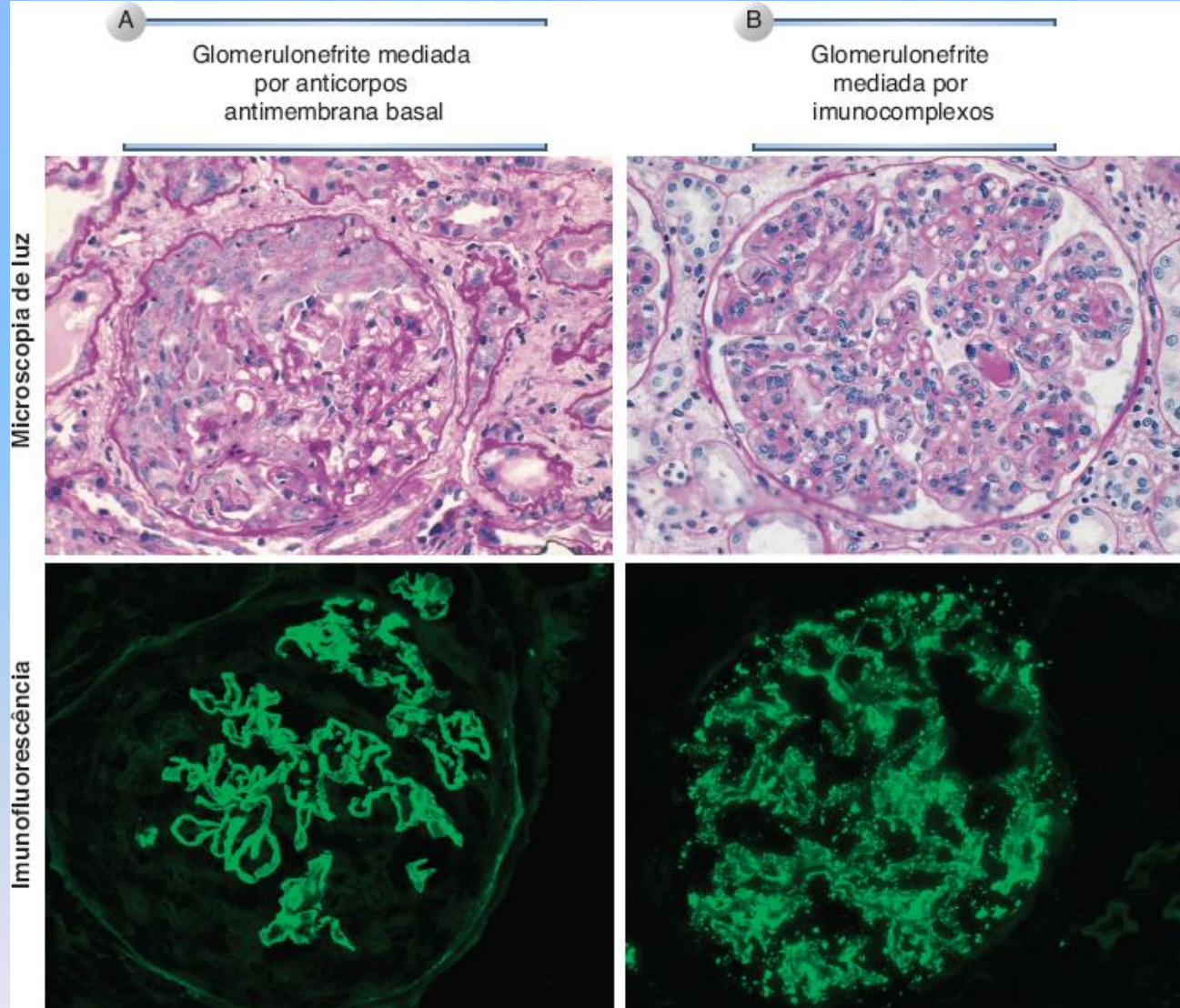
Ex.: casos associados à vacinação contra difteria e tétano (necrose fibrinóide – segunda dose da vacina)

Hipersensibilidade Tipo III

Reação de Arthus



Hipersensibilidade tipo II versus tipo III



Síndrome de Goodpasture

Lupus eritematoso sistêmico

Hipersensibilidade Tipo III

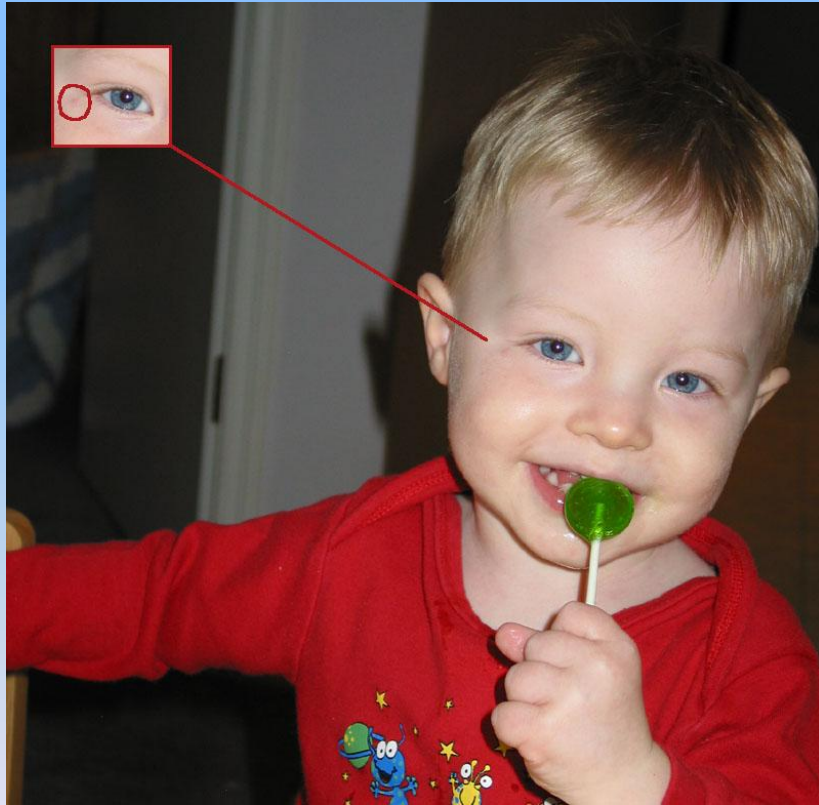
Doenças associadas

Doença	Antígeno envolvido	Manifestações clinicopatológicas
Lúpus eritematoso sistêmico	DNA, nucleoproteínas, outros	Nefrite, artrite, vasculite
Poliarterite nodosa	Antígeno da superfície do vírus da hepatite B (na minoria dos casos)	Vasculite
Glomerulonefrite pós-estreptocócica	Antígenos da parede celular de estreptococos	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

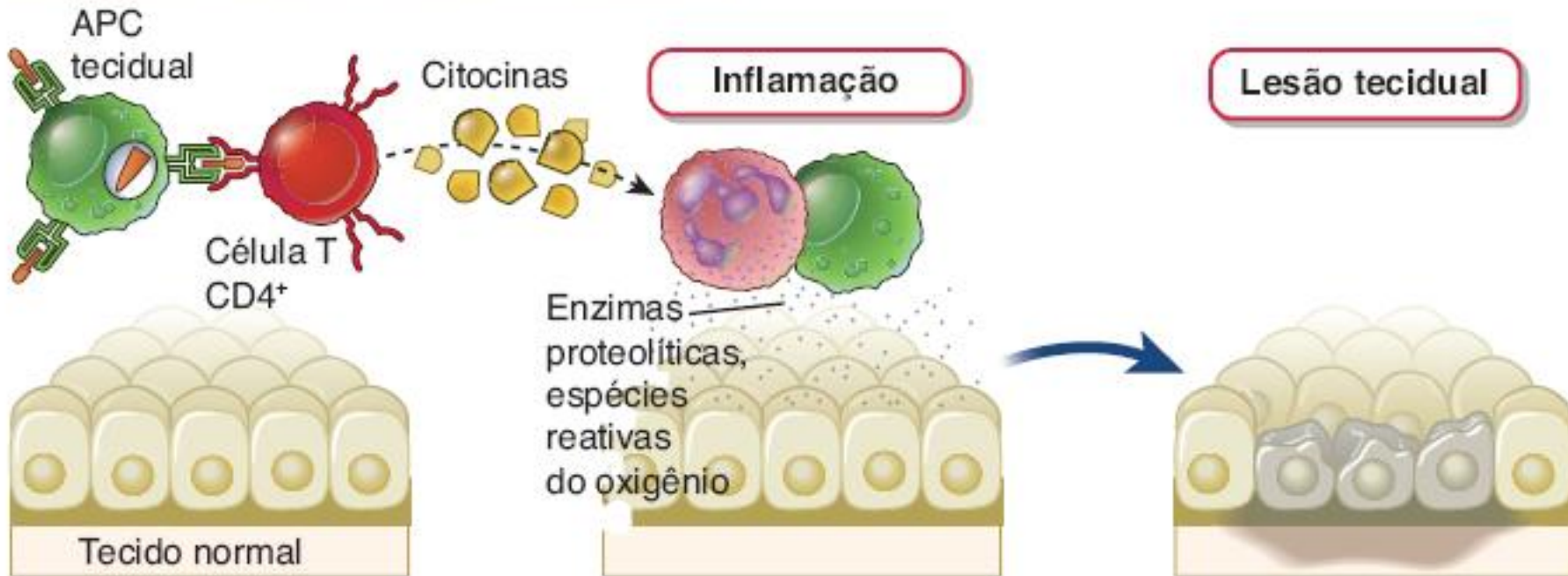
C. Mediada por células Th17

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:

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

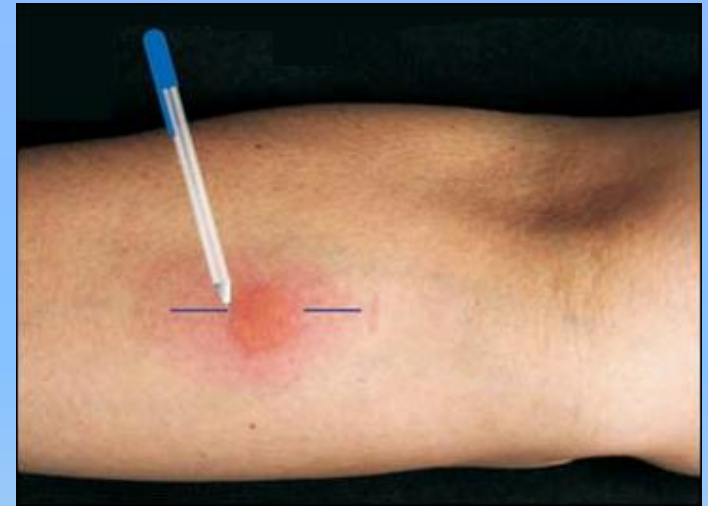
Hipersensibilidade Tipo IV

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.



Reação positiva:

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

Teste tuberculínico (PPD) - Tuberculose

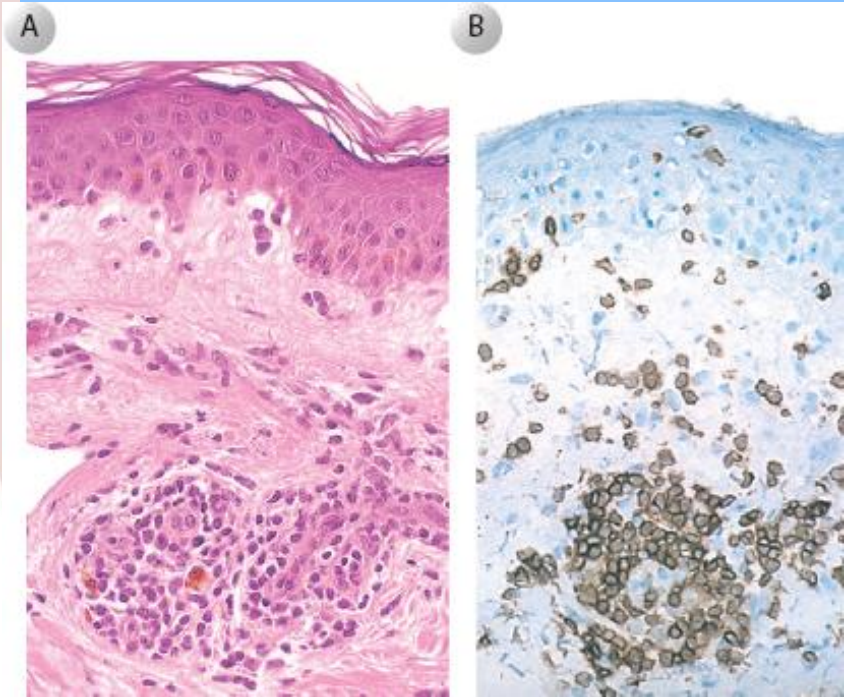
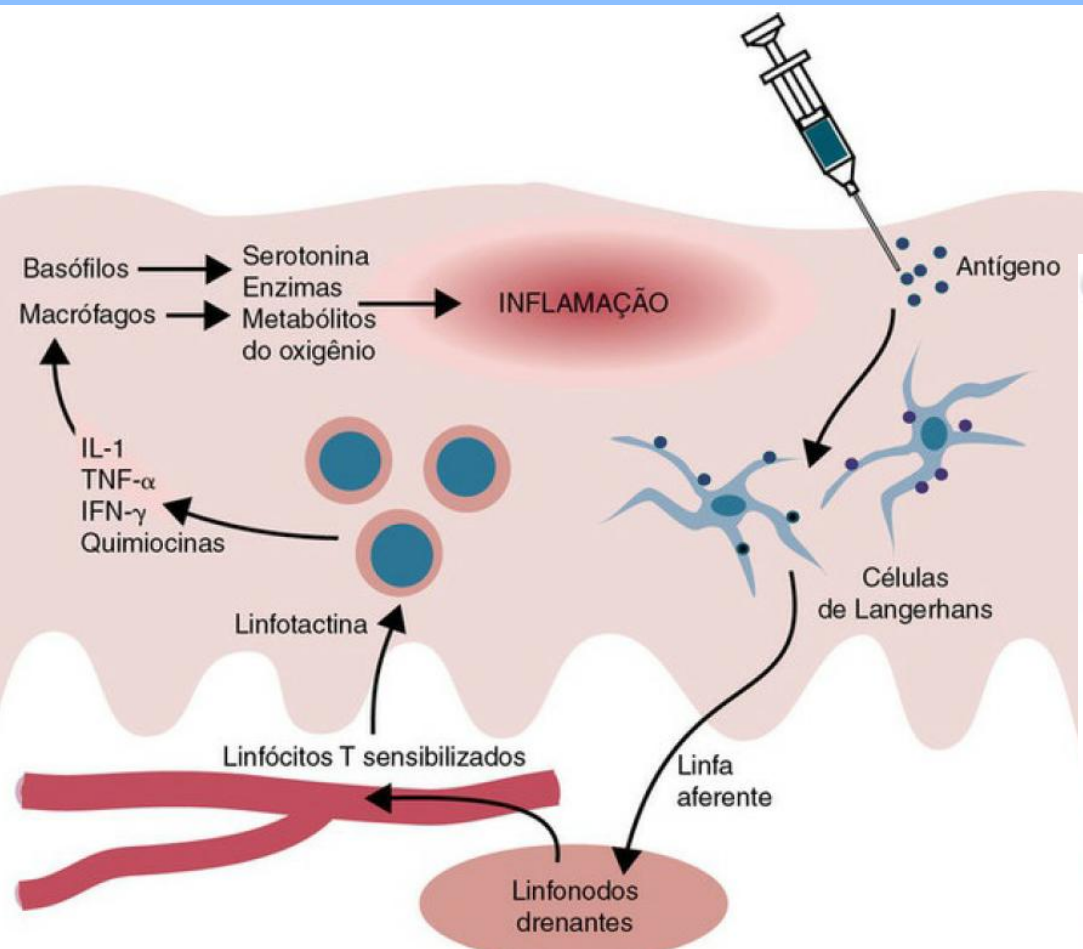
Teste de Machado Guerreiro – Chagas

Teste de Matsuda – Hanseníase

Teste de Montenegro - Leishmaniose

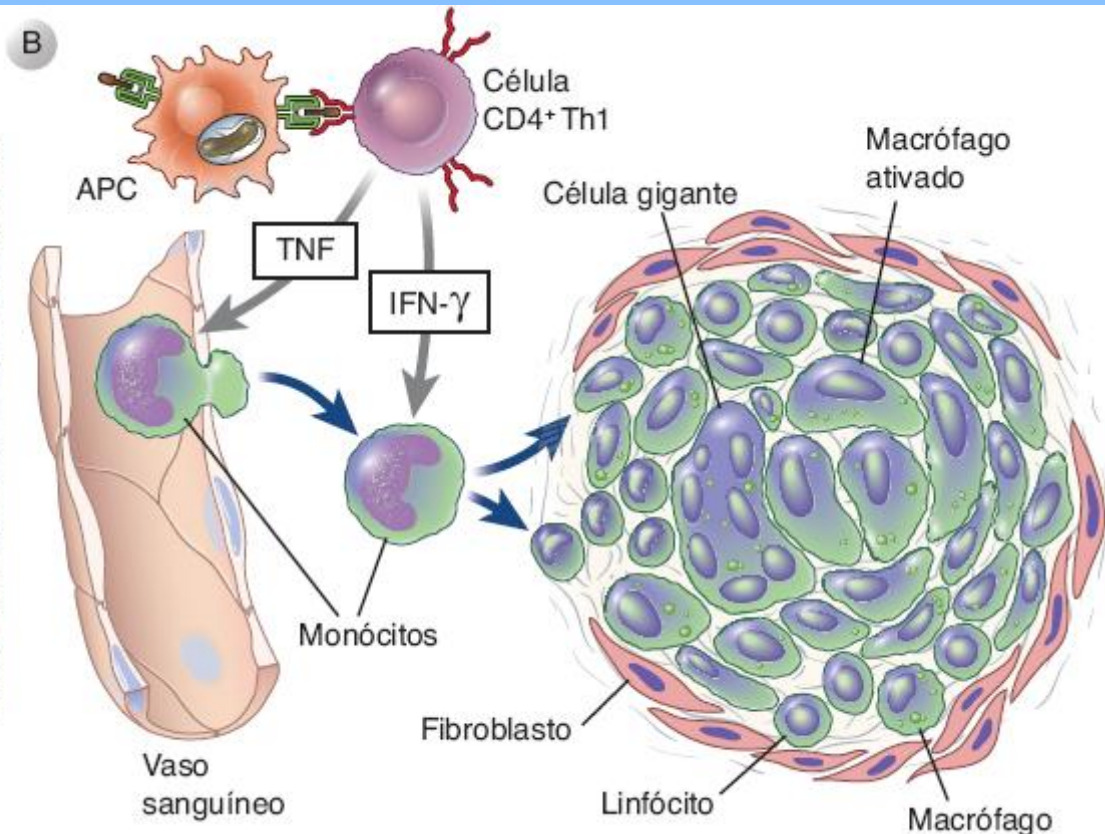
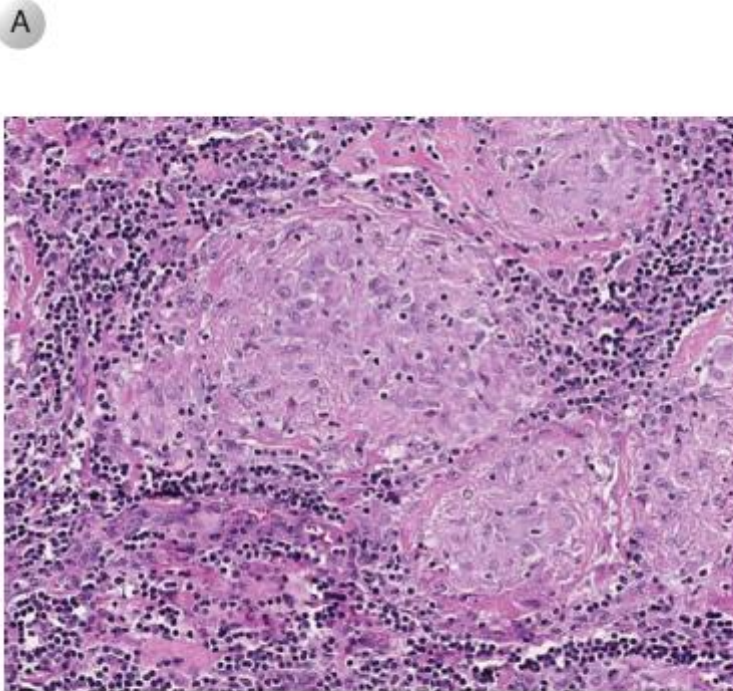
Hipersensibilidade Tipo IV

Sequência de Eventos



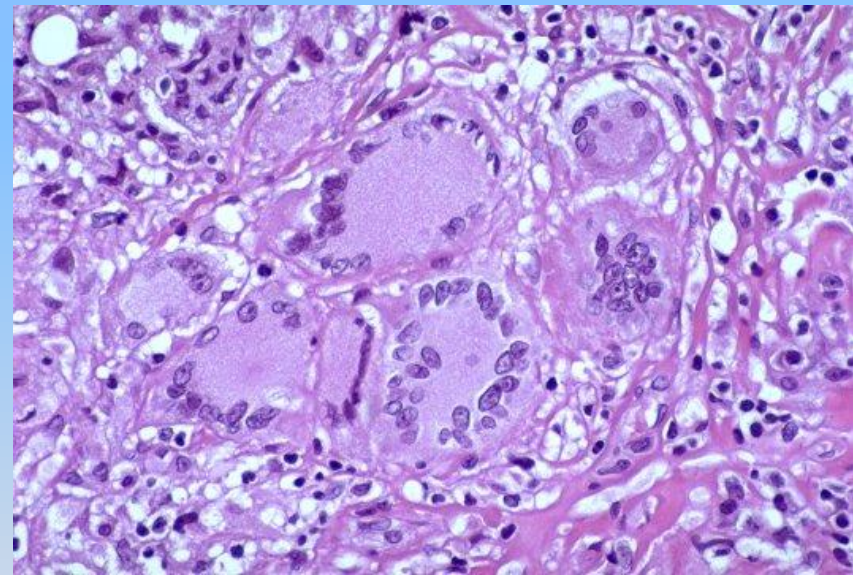
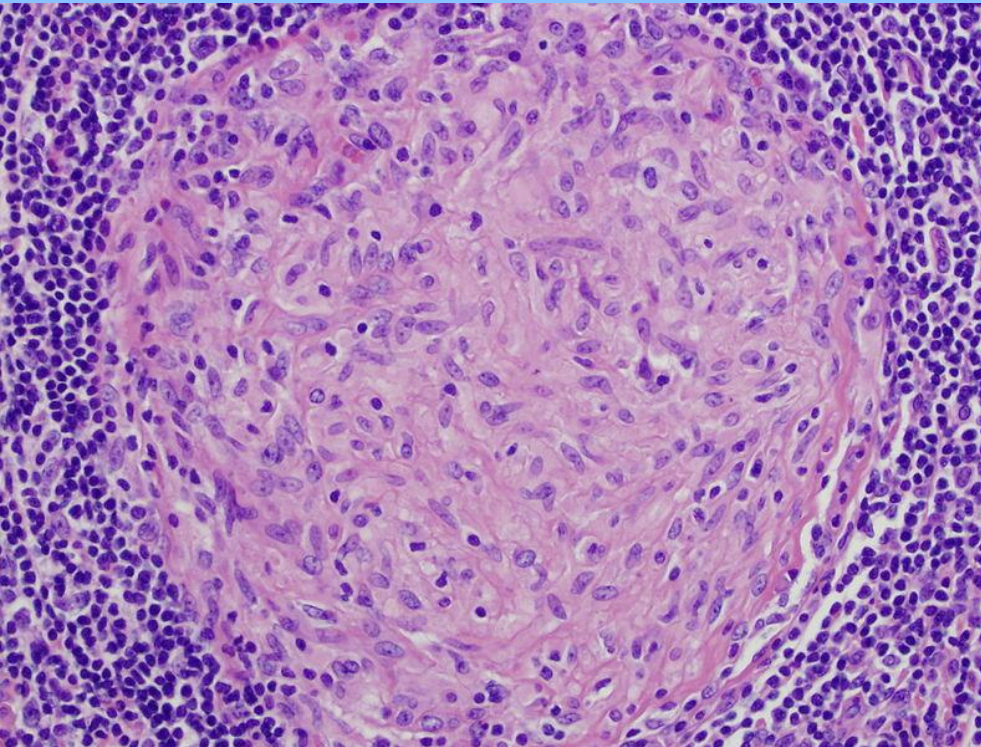
Hipersensibilidade Tipo IV

Reação Granulomatosa Th1



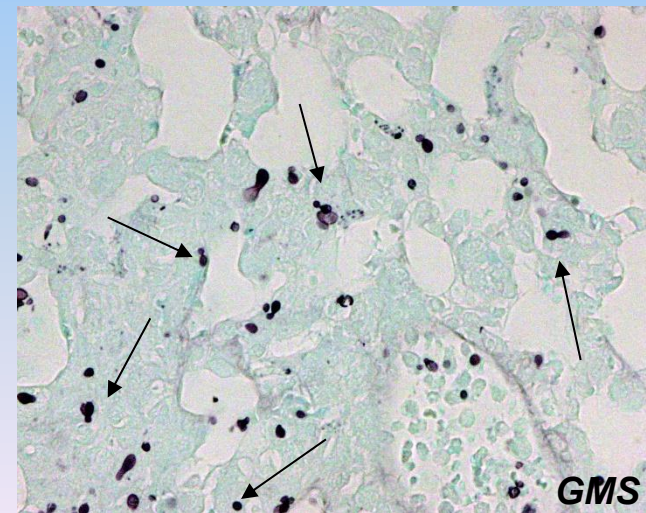
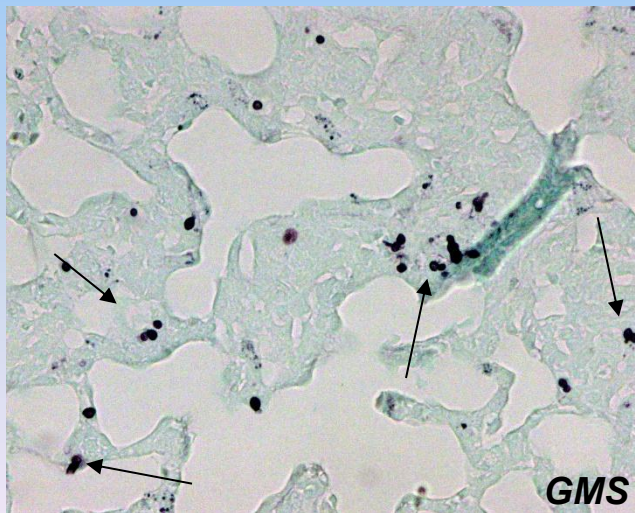
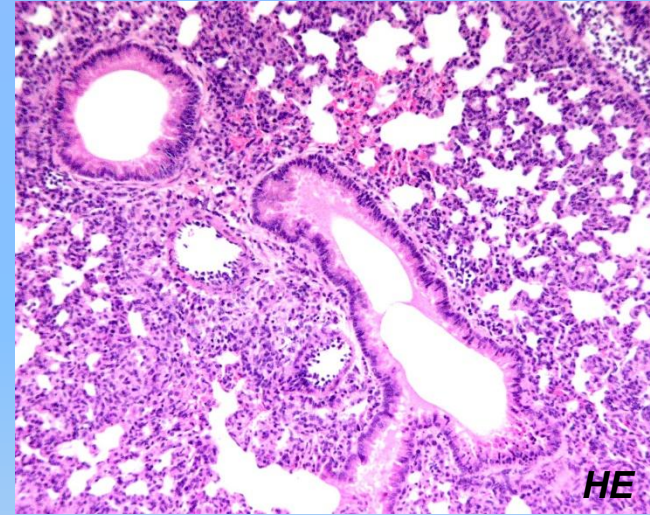
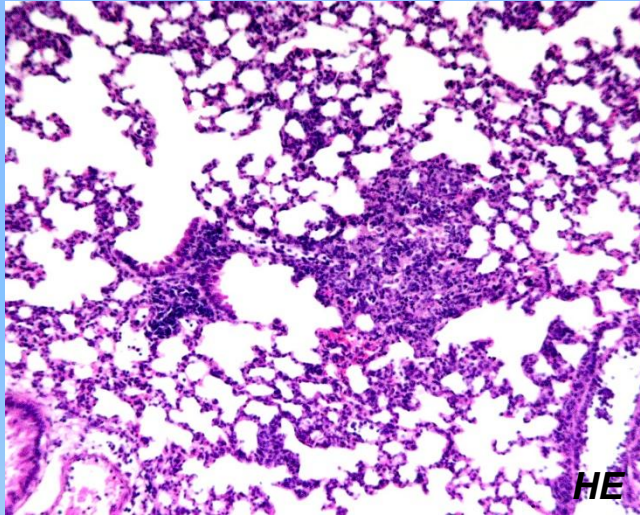
Hipersensibilidade Tipo IV

Granuloma e Células Gigantes Multinucleadas



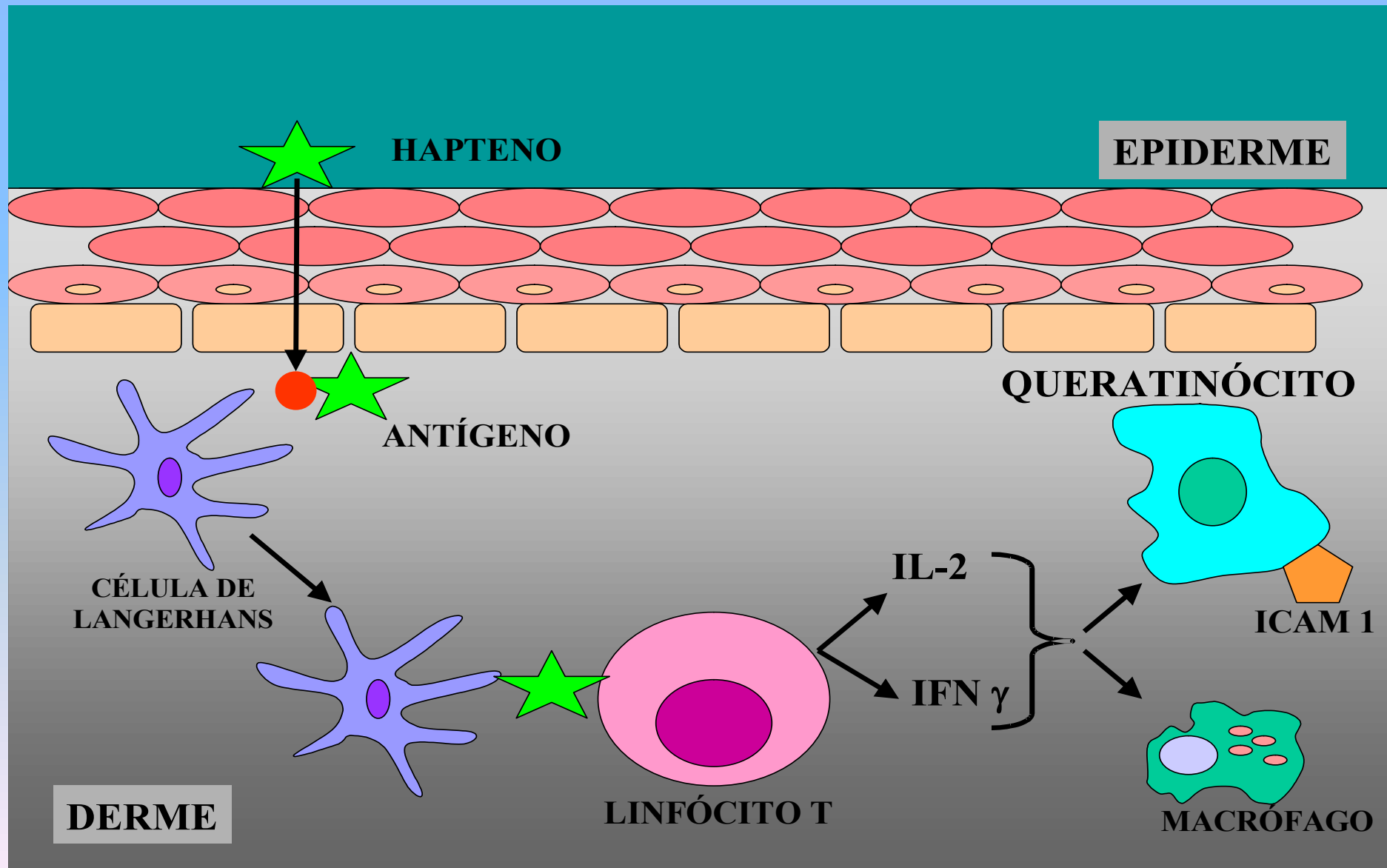
Hipersensibilidade Tipo IV

Histoplasmosse Experimental Murina



Hipersensibilidade Tipo IV

Dermatite de Contato - Fisiopatologia



Hipersensibilidade Tipo IV Dermatite de Contato



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

<https://pediatriasemstress.net/tag/dermatite-de-contato/>

Hipersensibilidade Tipo IV

Dermatite de Contato



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.callagold.com/education/nickel-allergy-white-metal-choices/>

Hipersensibilidade Tipo IV

Dermatite de Contato



POISON IVY



POISON OAK



POISON SUMAC

Image Credit: hubspot.net

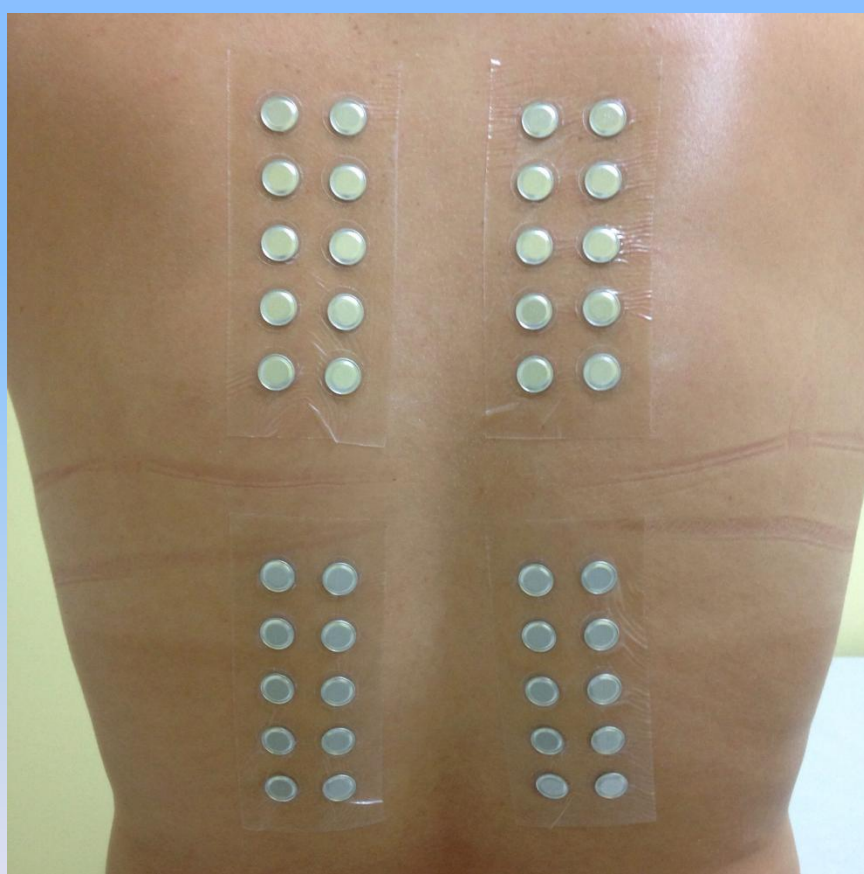
Causa: urushiol (tipo de óleo)



Hipersensibilidade Tipo IV Dermatite de Contato



Teste de contato (Patch Test)

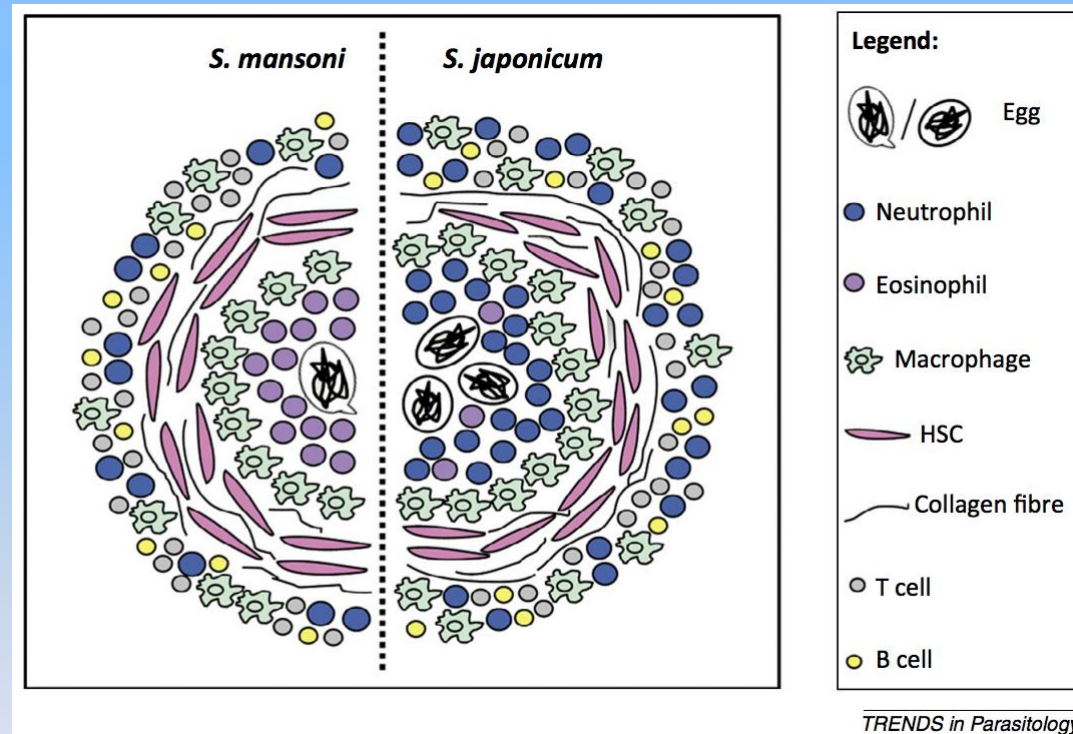
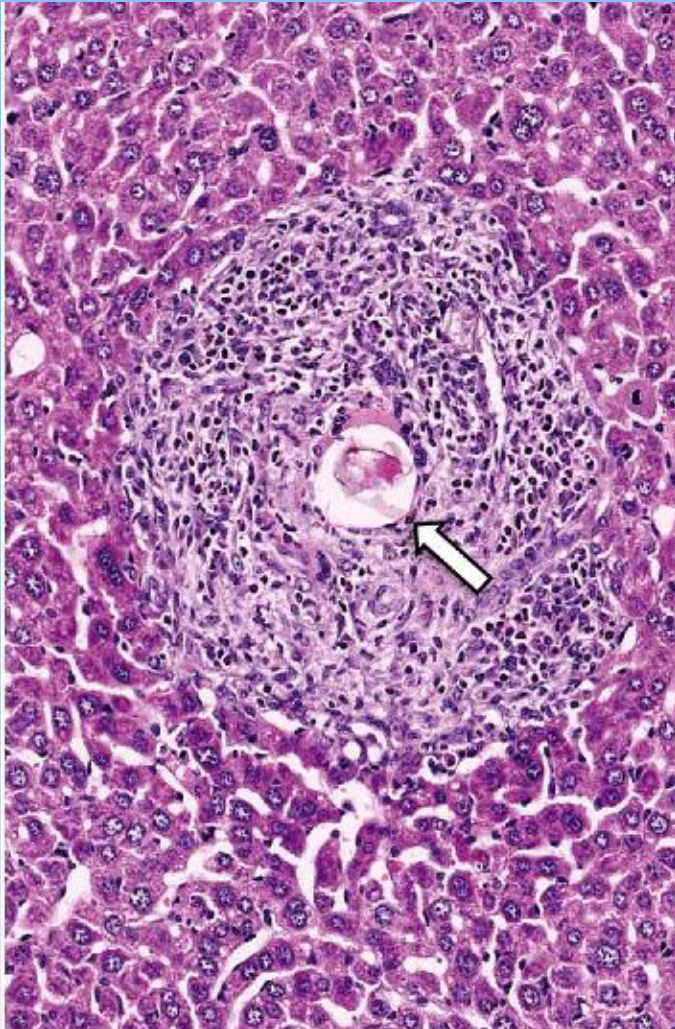


<http://www.priscillafilippo.com.br/testes-em-alergia-imunologia/>



<http://www.policliniconews.it/ricerca-e-cura/curiamo-bene-le-nostre-mani/>

Hipersensibilidade Tipo IV Reação Granulomatosa Th2



Hipersensibilidade Tipo IV Mediada por Células Th17

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



Psoríase em placas



Psoríase palmar



Psoríase generalizada

Outras:

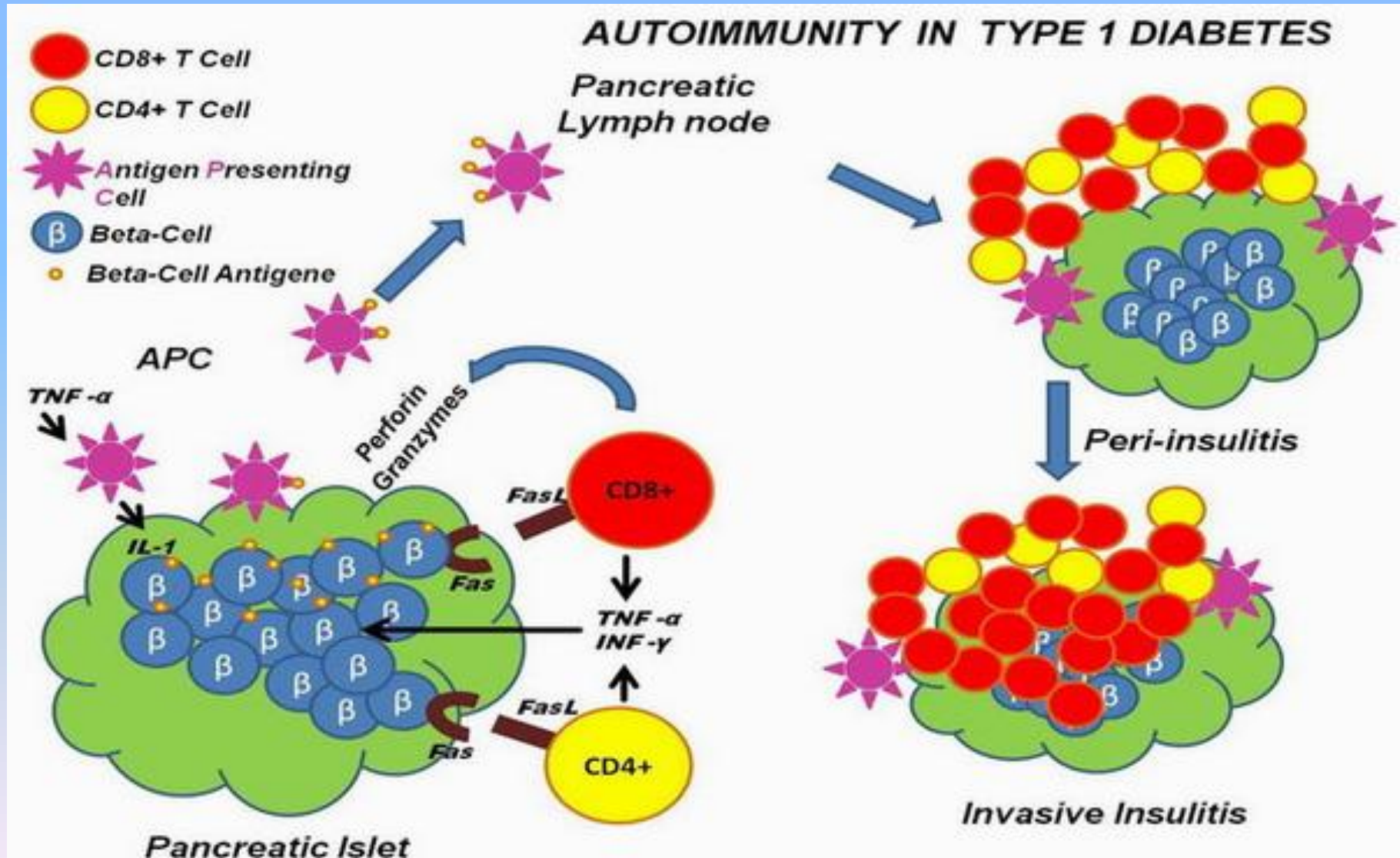
- ***Doenças inflamatórias intestinais***
- ***Artrite reumatoide (Th1/Th17)***
- ***Esclerose múltipla (Th1/Th17)***

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

Características	Tipo I (Imediata)	Tipo II (Antígenos celulares ou teciduais)	Tipo III (Imunocomplexos)	Tipo IV (Tardia)
Anticorpo envolvido	IgE	IgG, IgM	IgG (mais), IgM (menos)	Nenhum
Antígeno desencadeante	Exógeno (alérgeno)	Superfície celular	Solúvel	Tecidos e órgãos
Tempo de resposta (pode variar)	15-30 minutos (às vezes menos)	Minutos-horas	3-8 horas	48-72 horas (às vezes semanas)
Manifestações clínicas	Efeitos imediatos, reação pápula-eritema, inflamação	Neutralizante, estimuladora, citotóxica	Eritema, edema, necrose	Eritema, inflamação crônica, destruição tecidual
Achados histológicos	Mastócitos e basófilos	Anticorpo e complemento	Anticorpo, complemento e neutrófilos	Linfócitos, macrófagos, eosinófilos, neutrófilos
Transferido com	Anticorpos	Anticorpos	Anticorpos	Células T
Exemplos	Asma, diferentes tipos de alergia, febre do feno, choque anafilático	Eritroblastose fetal, Síndrome de Goodpasture, Miastenia Gravis, Doença de Graves, Anemia perniciosa autoimune	Lupus eritematoso sistêmico, doença do soro, Doença reumatoide pós-estreptocócica	Testes de hipersensibilidade tardia (ex.: tuberculina), hera venenosa, granuloma, dermatite de contato, Enteropatia inflamatória