

# **Reações de hipersensibilidade**

# Efeitos das respostas imunitárias

Benéficos → Eliminação patógeno

Patológicos { Dano tecidual  
Reação excessiva contra patógeno/Ag self

## **Hipersensibilidades**

**Dano é causado por mecanismos imunológicos “normais”**

# Hipersensibilidades

causas { Reações antimicrobianas excessivas  
Autoimunidade (reação contra o self)  
Reação anômala contra Ag ambientais

caraterísticas { AC e Linfócitos T  
Inflamação

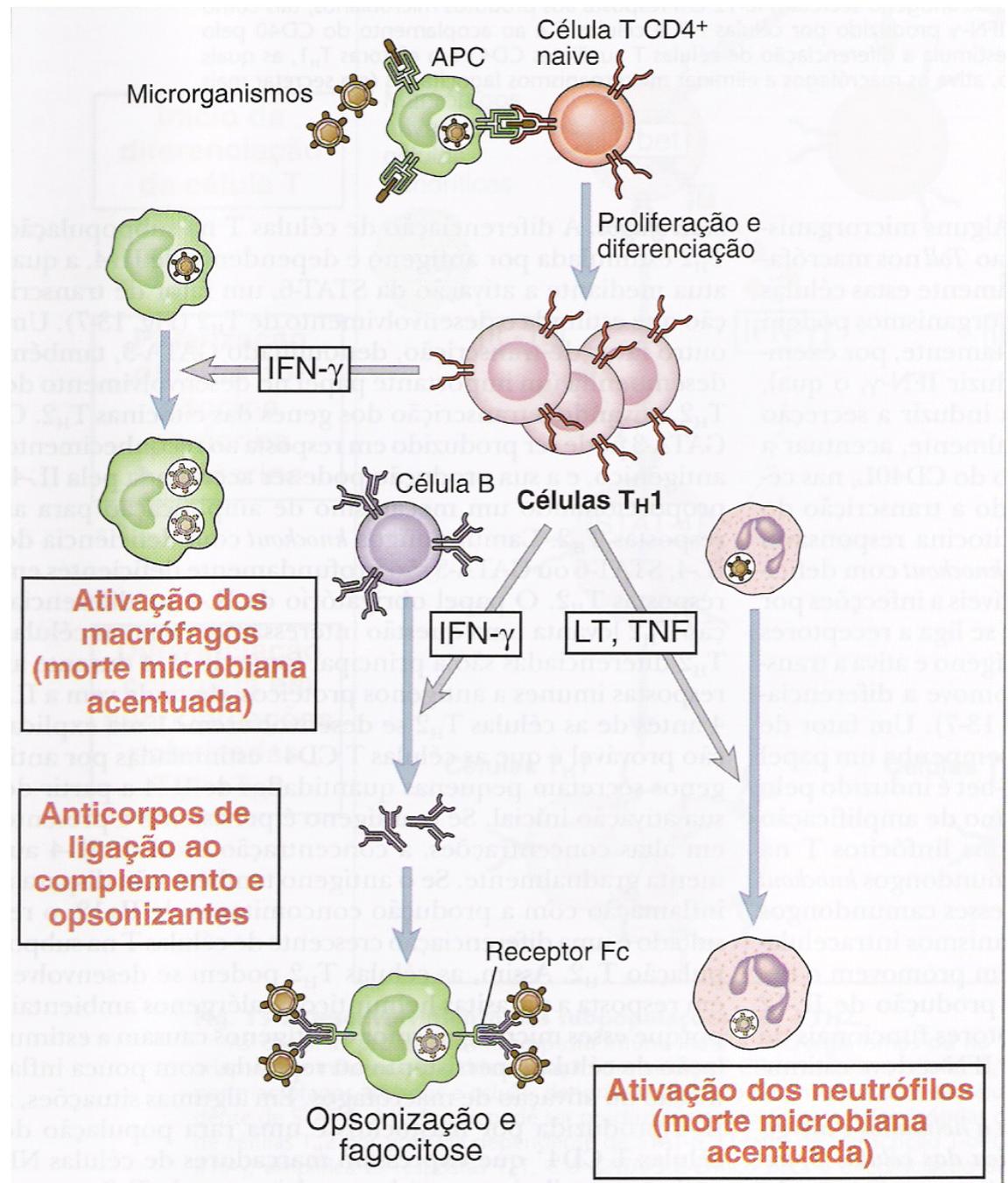
**Doenças inflamatórias imuno-mediadas**

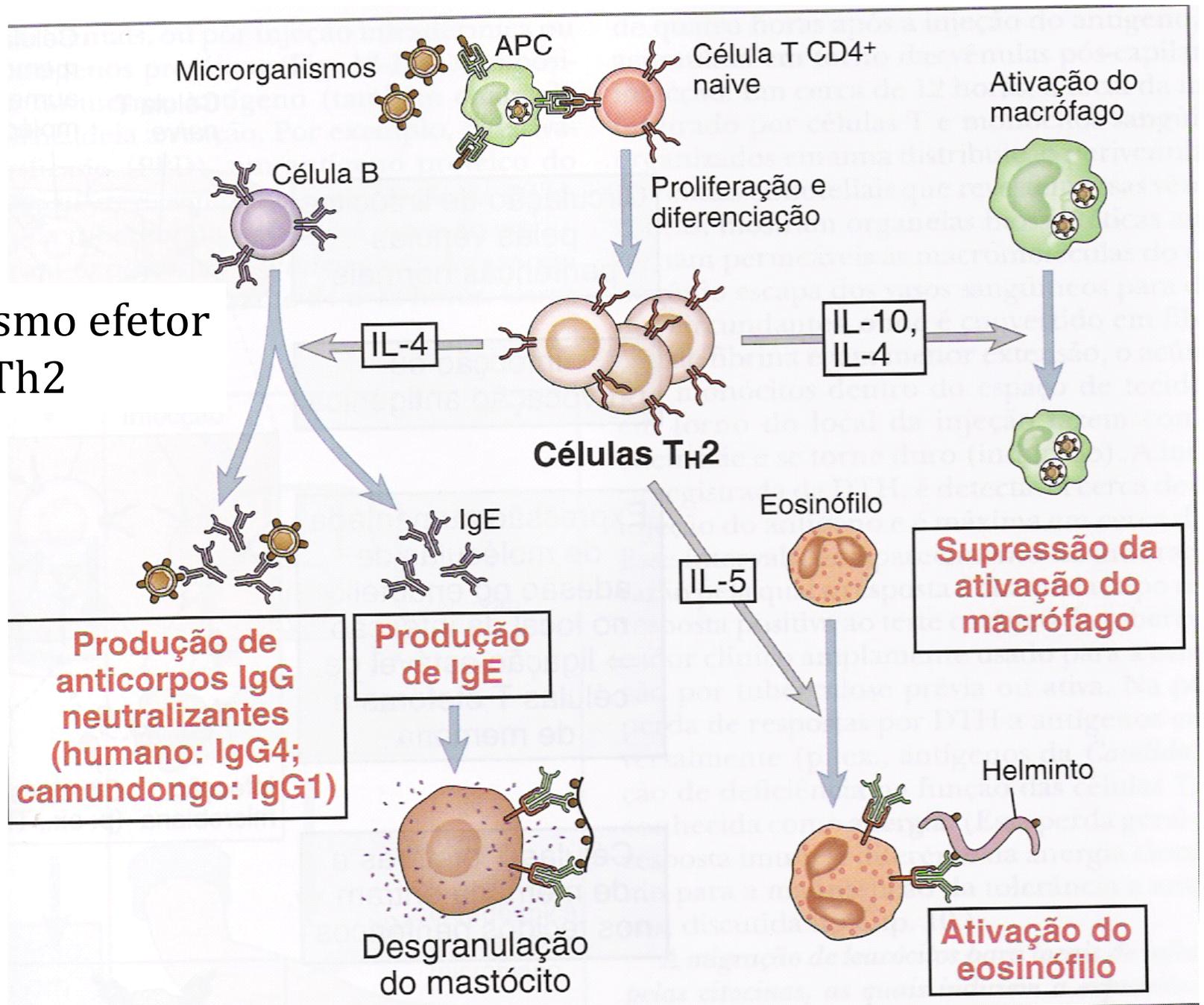
*Tendência a ser crônicas e progressivas*

# Mecanismo efetor Th1

-Produção de Igs que ativam complemento

-Ativação de neutrófilos e macrófagos





# Hipersensibilidades

- Distúrbios causados por respostas inapropriadas do sistema imune
- Tipos: I, II, III e IV
- Alvos:
  - Auto-antígenos: doenças autoimunes
  - Patógenos
  - Substâncias não infecciosas: antibióticos

# Hipersensibilidades

- Tipo I (atopia/ alergia)
  - IgE
- Tipo II
  - Antígenos sobre uma superfície ou células
- Tipo III
  - Depósitos de Imunocomplexos (Ag solúveis)
- Tipo IV ou tardio
  - Ativação de células T CD4+/CD8+

# CARACTERÍSTICAS GERAIS Tipo I

Predisposição genética

Antígenos são chamados de alérgenos

Ativação de células T<sub>H</sub>2

Reações vasculares e do músculo liso

Acompanhada de uma fase tardia

**Manifestações Clínicas:** Alergia das mucosas

Alergias alimentares

Asma

Anafilaxia sistêmica



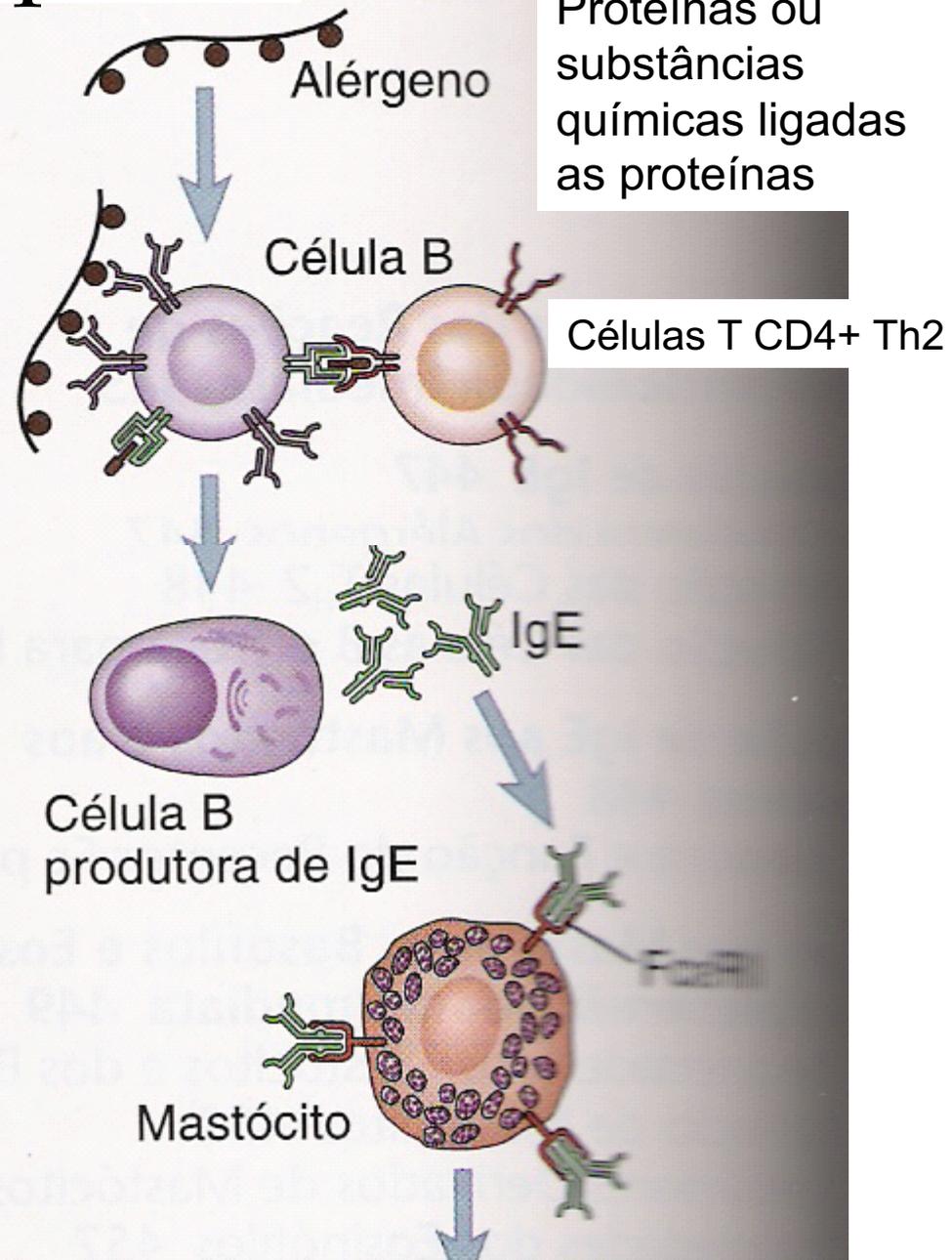
# Tipo I

Primeira exposição  
ao alérgeno

Ativação antigênica  
de células  $T_H2$  e  
estimulação da  
troca da classe IgE  
em células B

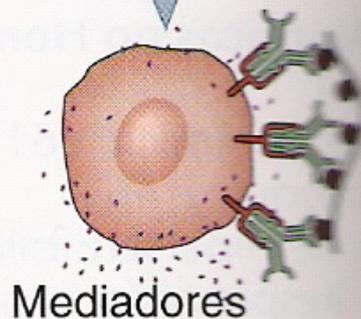
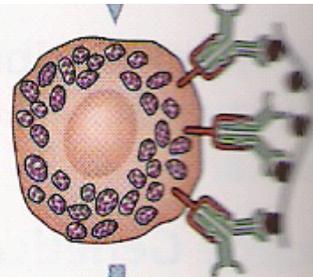
Produção de IgE

Ligação de IgE aos  
 $Fc\epsilon R1$  nos  
mastócitos



Exposição repetida  
ao alérgeno

Ativação de  
mastócitos:  
liberação  
de mediadores



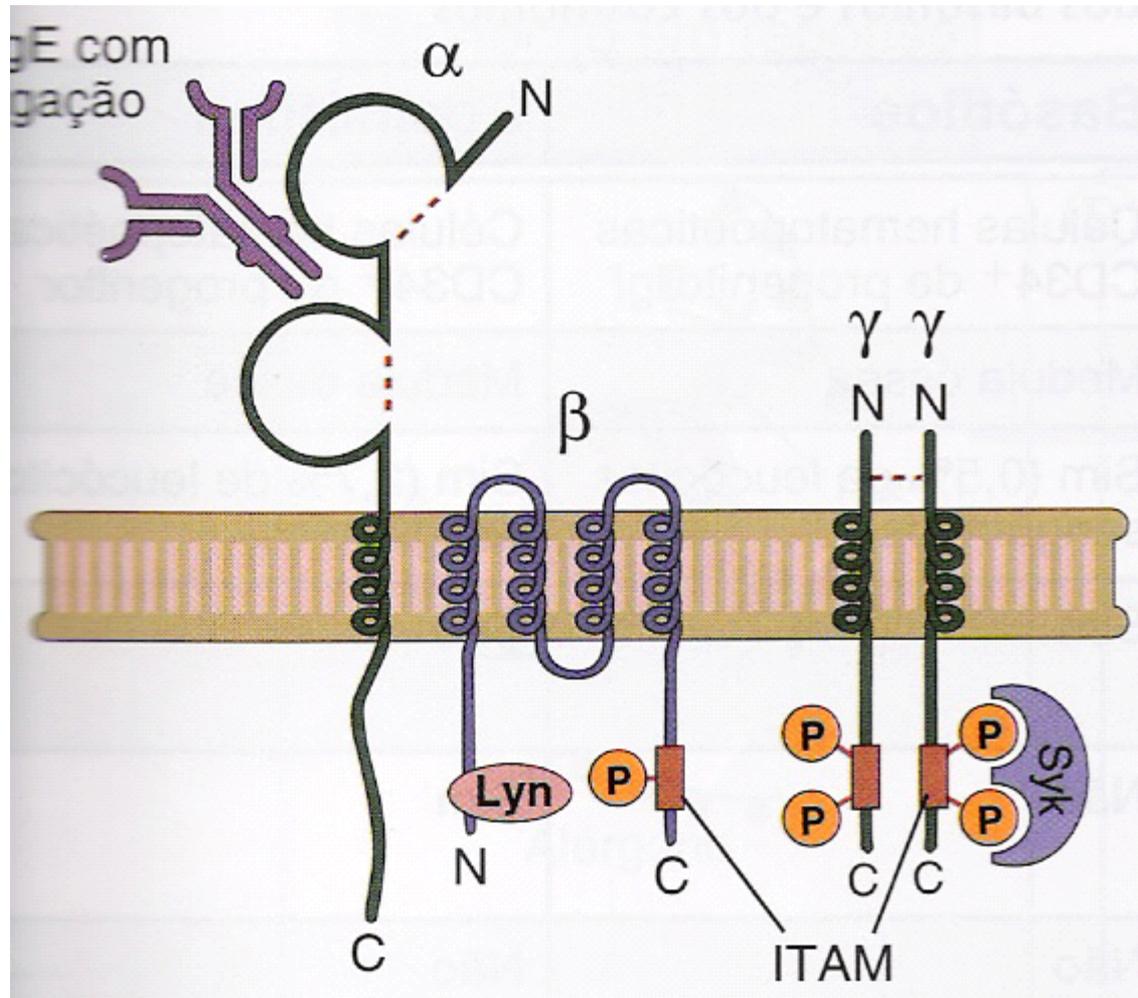
Aminas vasoativas,  
mediadoras de lipídios

Citocinas

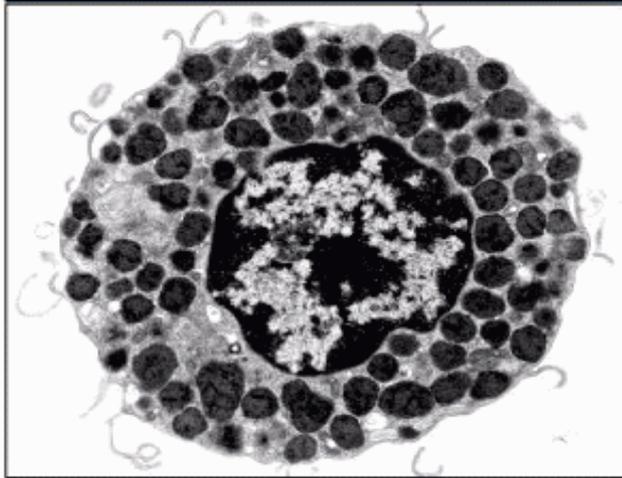
**Reação de  
hipersensibilidade  
imediate (minutos  
após exposição  
repetida ao alérgeno)**

Reação tardia  
(2 a 4 horas após  
a exposição  
repetida ao  
alérgeno)

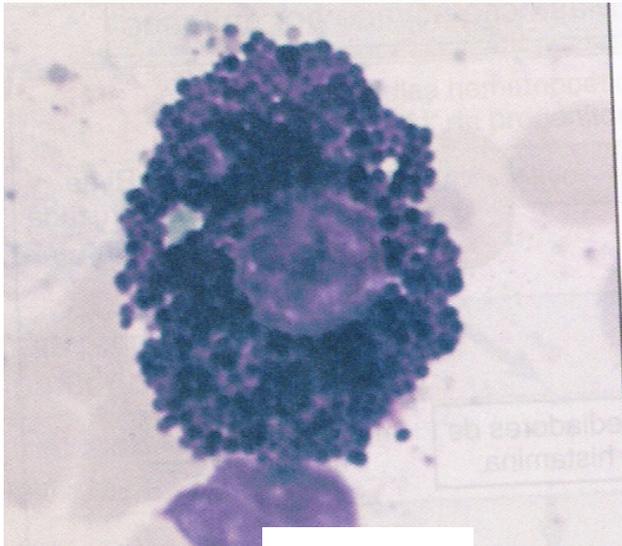
# Receptor para IgE



# Células da Hipersensibilidade Tipo I



Mastócito

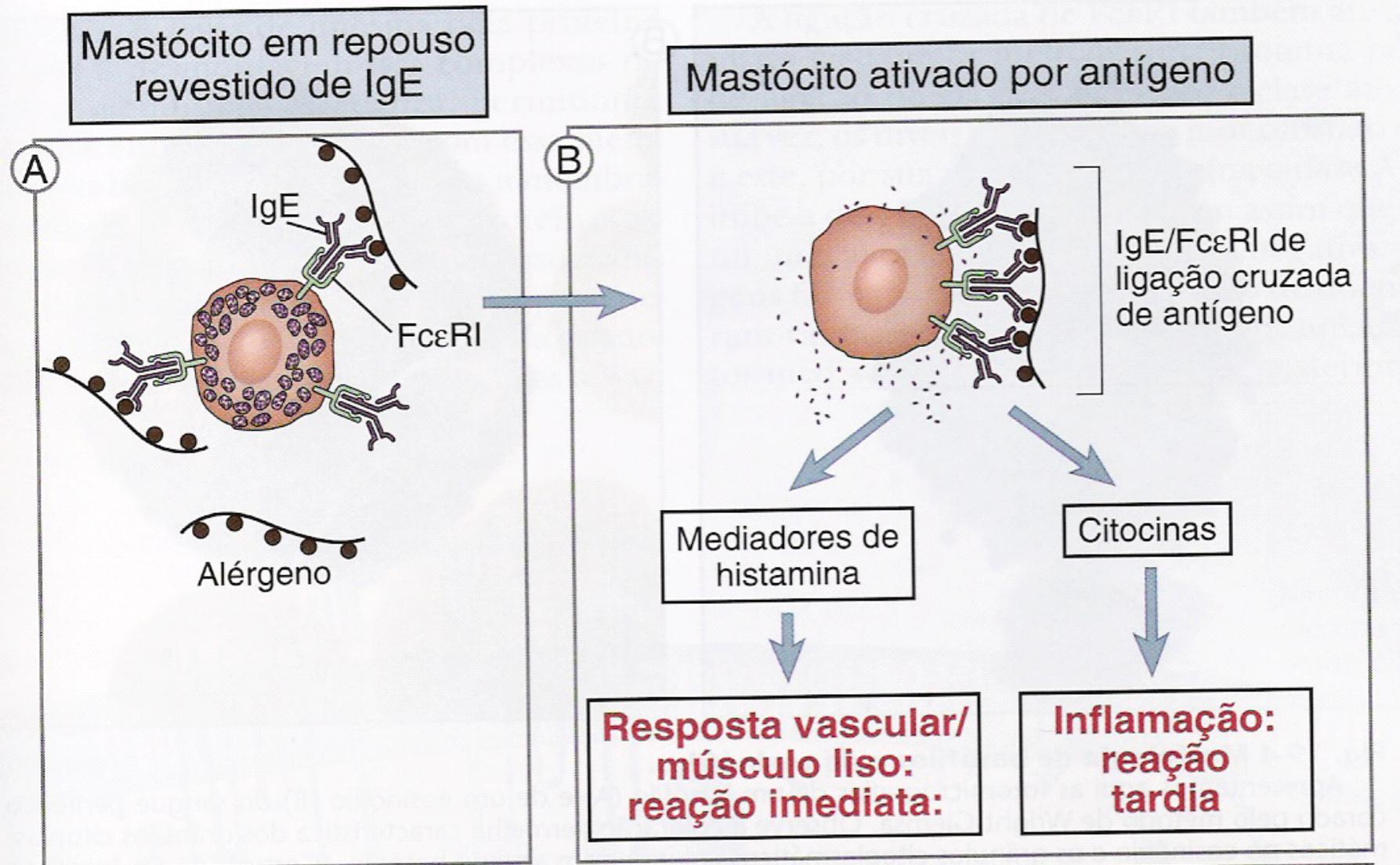


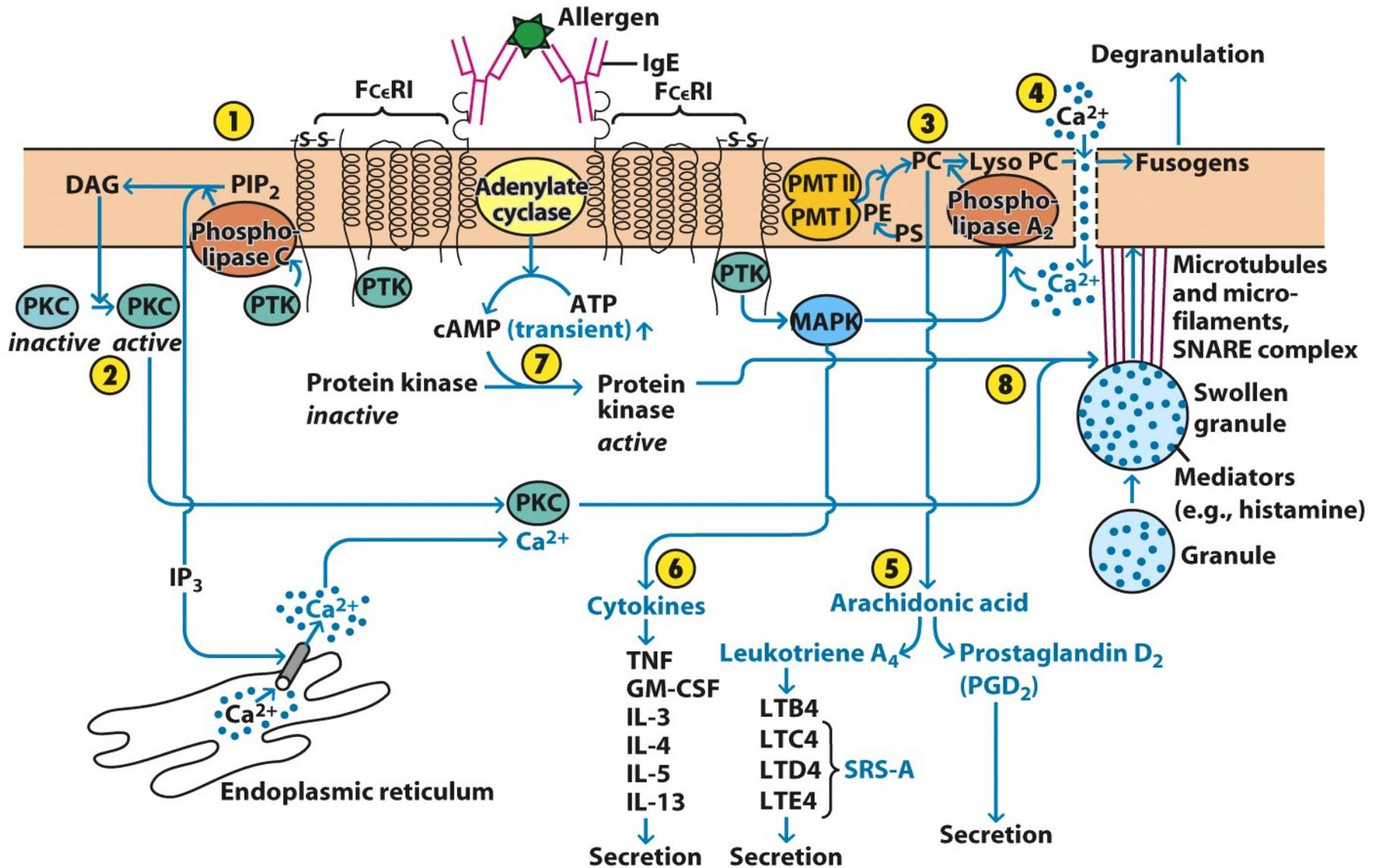
Basófilo



Eosinófilo

# Mastócitos





**Figure 15-6**  
 Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition  
 © 2007 W.H. Freeman and Company

# MEDIADORES dos mastócitos

## HISTAMINA (pré-formados)

Atua em receptores específicos H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub> e H<sub>4</sub>

Causa

- Contração das células endoteliais e extravasamento de plasma
- Vasodilatação – induz a liberação de PGI<sub>2</sub> e NO
- Aumento de Peristaltismo
  - Provoca o broncoespasmo

# **MEDIADORES (neoformados)**

## **Leucotrienos :**

Quimiotaxia para neutrófilos e basófilos  
broncoconstrição prolongada

## **Prostaglandinas:**

Vasodilatação, broncoconstrição, quimiotaxia para neutrófilos

## **PAF (fator ativador de plaquetas):**

Agregação plaquetária, broncoconstrição direta,  
contração das células endoteliais



# EOSINÓFILOS

Presentes na **fase tardia**

São ativados por IL-5

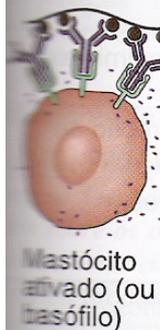
Mediadores: peroxidases

Proteína catiônica

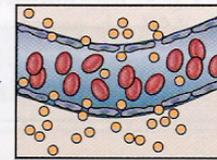
Proteína Básica Principal (MBP)



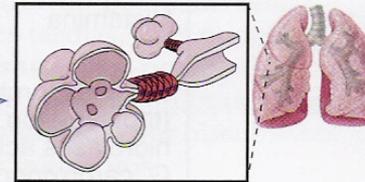
**LESÃO TECIDUAL**



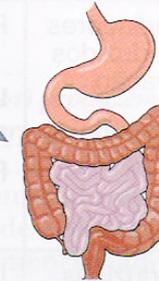
Aminas biogênicas  
(p. ex., histaminas)  
Mediadores de lipídios  
(p. ex., PAF, PGD<sub>2</sub>, LTC<sub>4</sub>)



**Permeabilidade  
vascular**

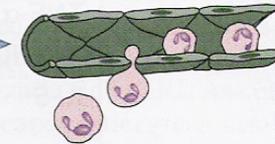


**Bronco-  
constricção**



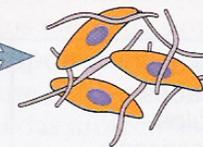
**Hipermotilidade  
intestinal**

Citocinas  
(p. ex., TNF)  
Mediadores de lipídios  
(p. ex., PAF, PGD<sub>2</sub>, LTC<sub>4</sub>)



**Inflamação**

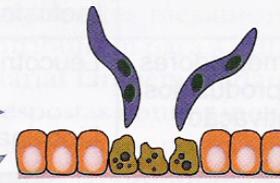
Enzimas  
(p. ex., triptase)



**Danos ao  
tecido**

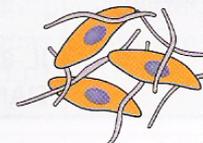


Proteínas catiônicas de  
grânulos (p. ex., proteína  
básica principal, proteína  
catiônica de eosinófilos)



**Eliminação de  
parasitas e de  
células do  
hospedeiro**

Enzimas (p. ex.,  
peroxidase eosinofílica)



**Remodelação  
de tecidos**

Imediata

Reação tardia

Exposição  
alérgeno



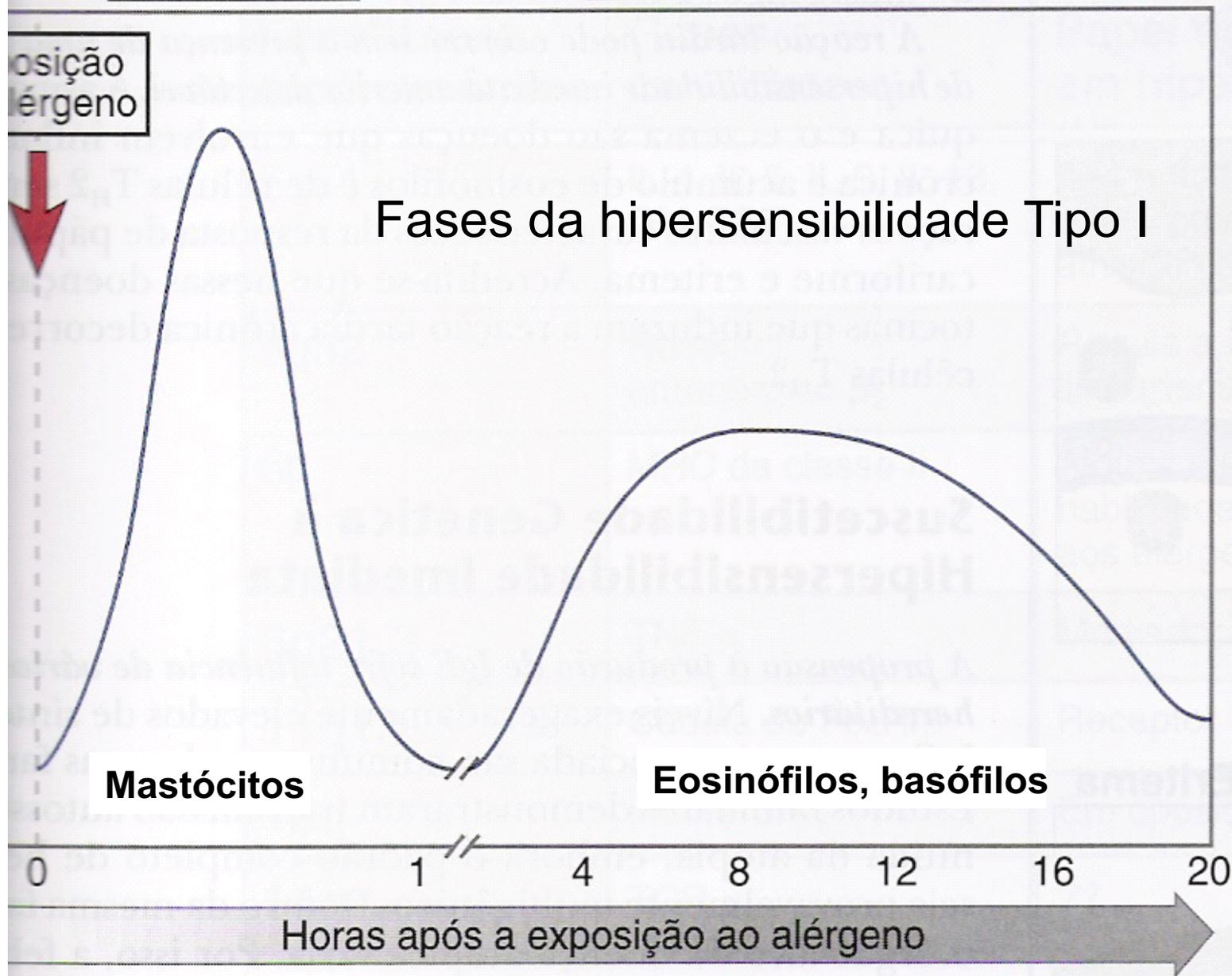
## Fases da hipersensibilidade Tipo I

Mastócitos

Eosinófilos, basófilos

0 1 4 8 12 16 20

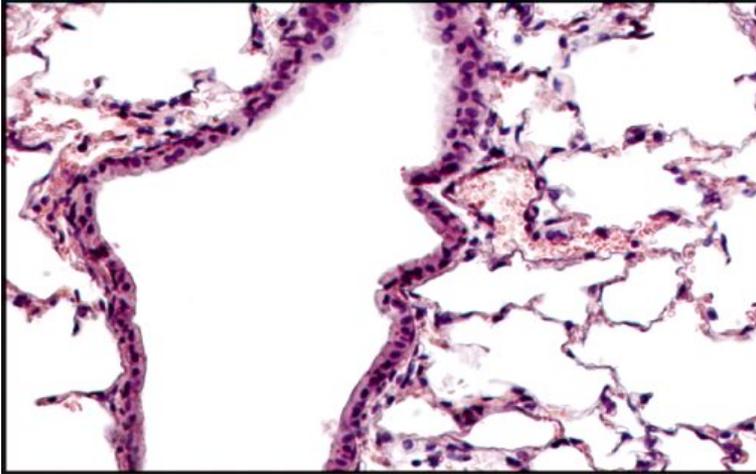
Horas após a exposição ao alérgeno



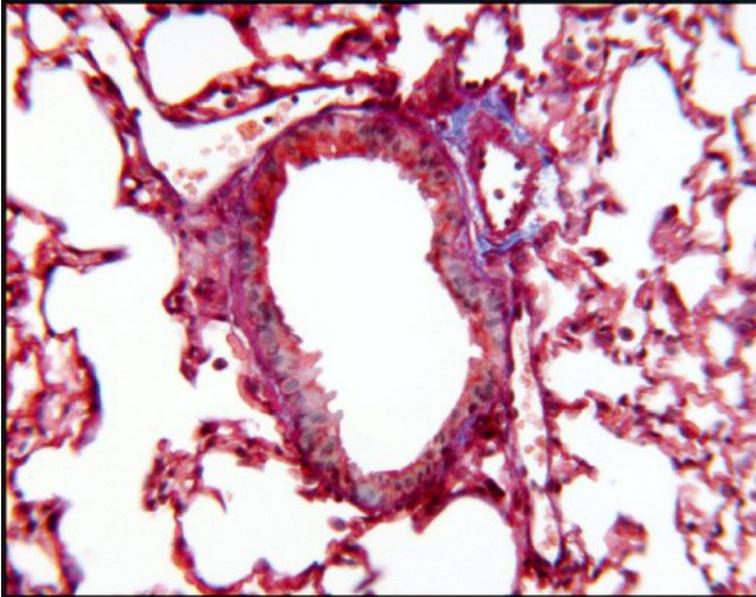
# Manifestações Clínicas



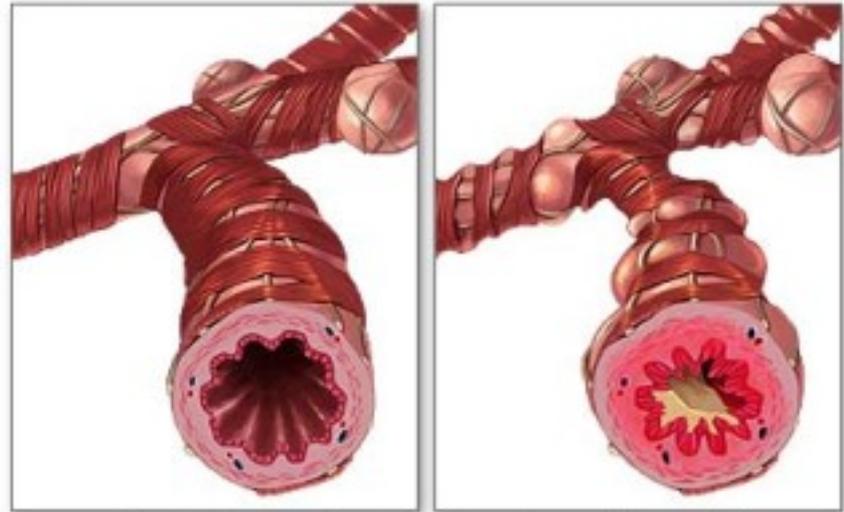
Normal lung biopsy



Normal airway



# Asma brônquica



Bronquiolo normal

Bronquiolo asmático

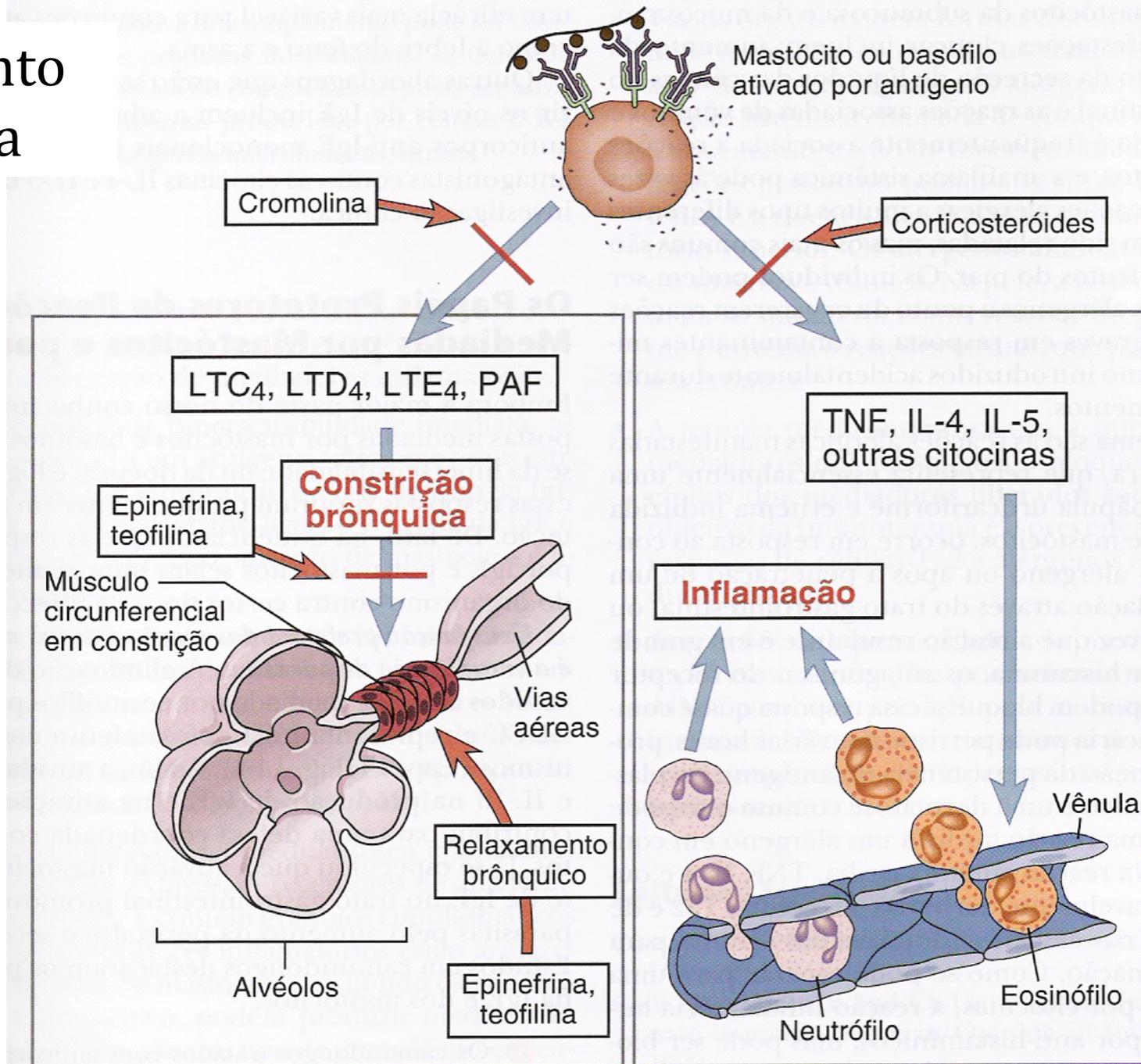
- Broncoespasmo
- Reatividade brônquica
- Secreção de muco
- Infiltrado de células: neutrófilos, eosinófilos

**TABLE 15-4****Mechanism of action of some drugs used to treat type I hypersensitivity**

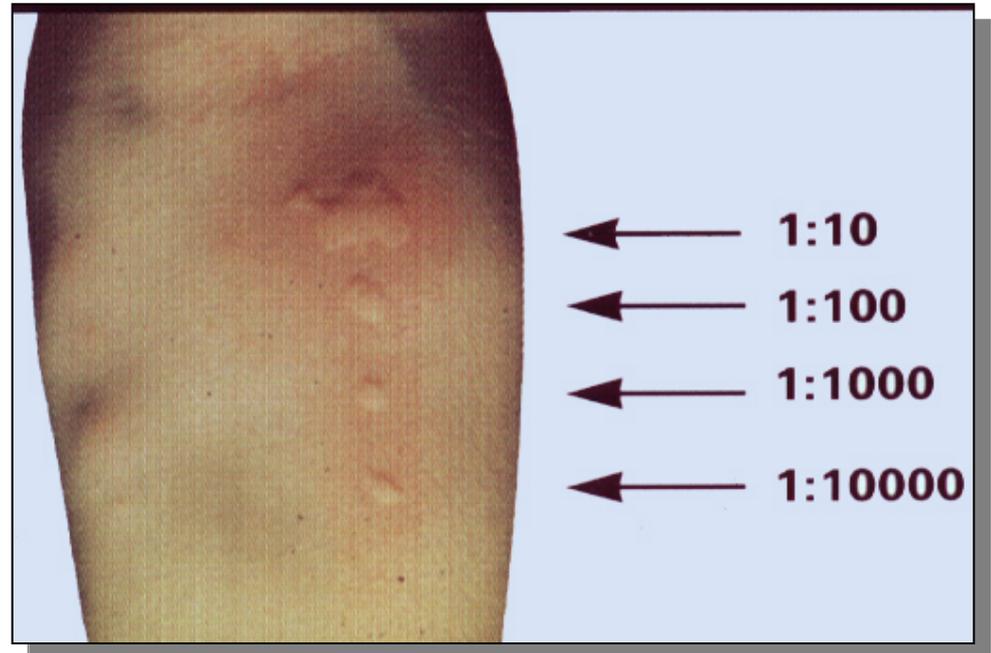
<b>Drug</b>	<b>Action</b>
<b>Antihistamines</b>	<b>Block H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub> receptors on target cells</b>
<b>Cromolyn sodium</b>	<b>Blocks Ca<sup>2+</sup> influx into mast cells</b>
<b>Theophylline</b>	<b>Prolongs high cAMP levels in mast cells by inhibiting phosphodiesterase, which cleaves cAMP to 5'-AMP*</b>
<b>Epinephrine (adrenaline)</b>	<b>Stimulates cAMP production by binding to β-adrenergic receptors on mast cells*</b>
<b>Cortisone</b>	<b>Reduces histamine levels by blocking conversion of histidine to histamine and stimulates mast-cell production of cAMP*</b>

**\*Although cAMP rises transiently during mast-cell activation, degranulation is prevented if cAMP levels remain high.**

# Tratamento na asma



# Teste para determinar o Alérgeno



- ← 1:10
- ← 1:100
- ← 1:1000
- ← 1:10000



# Resumo

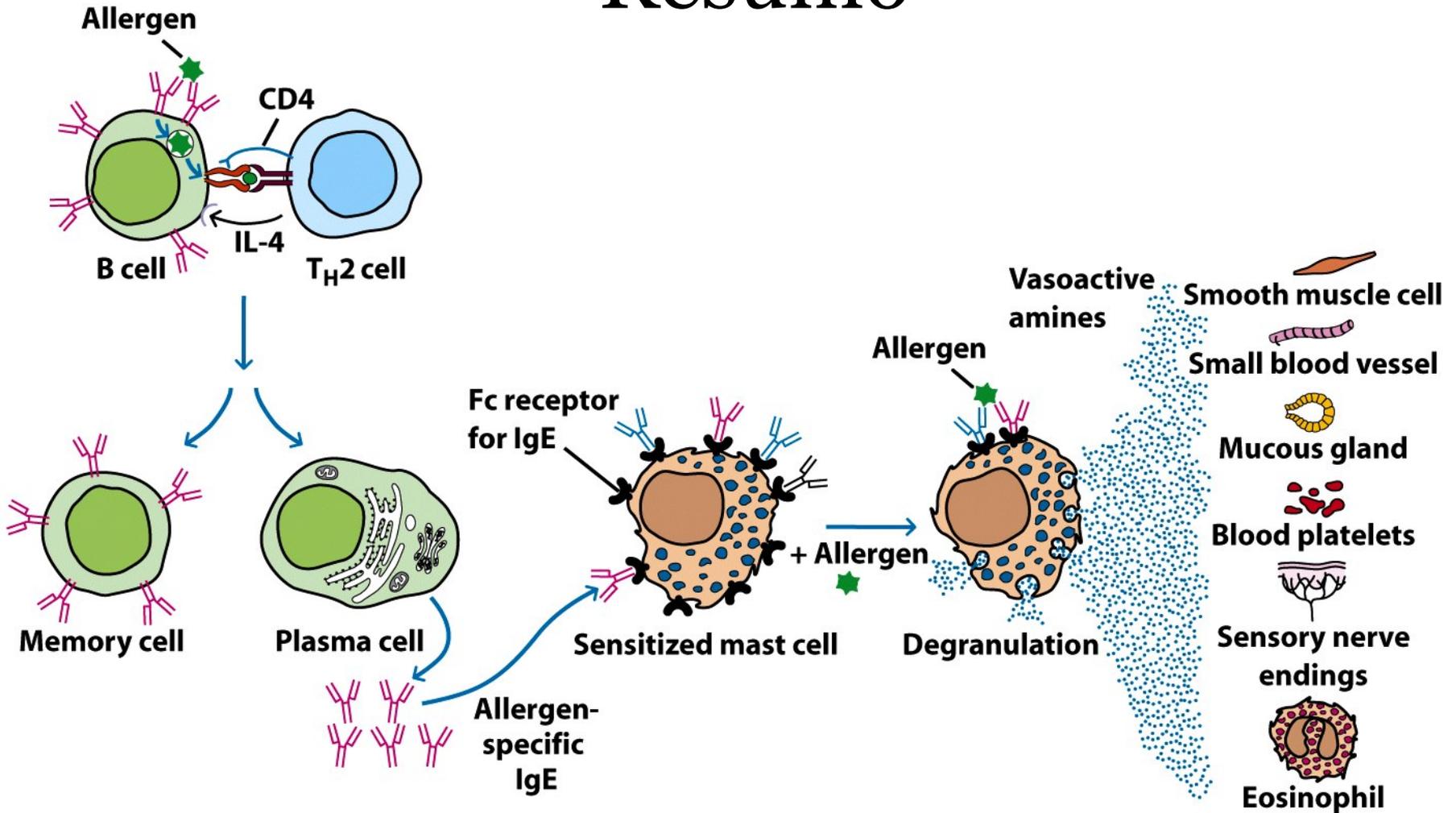
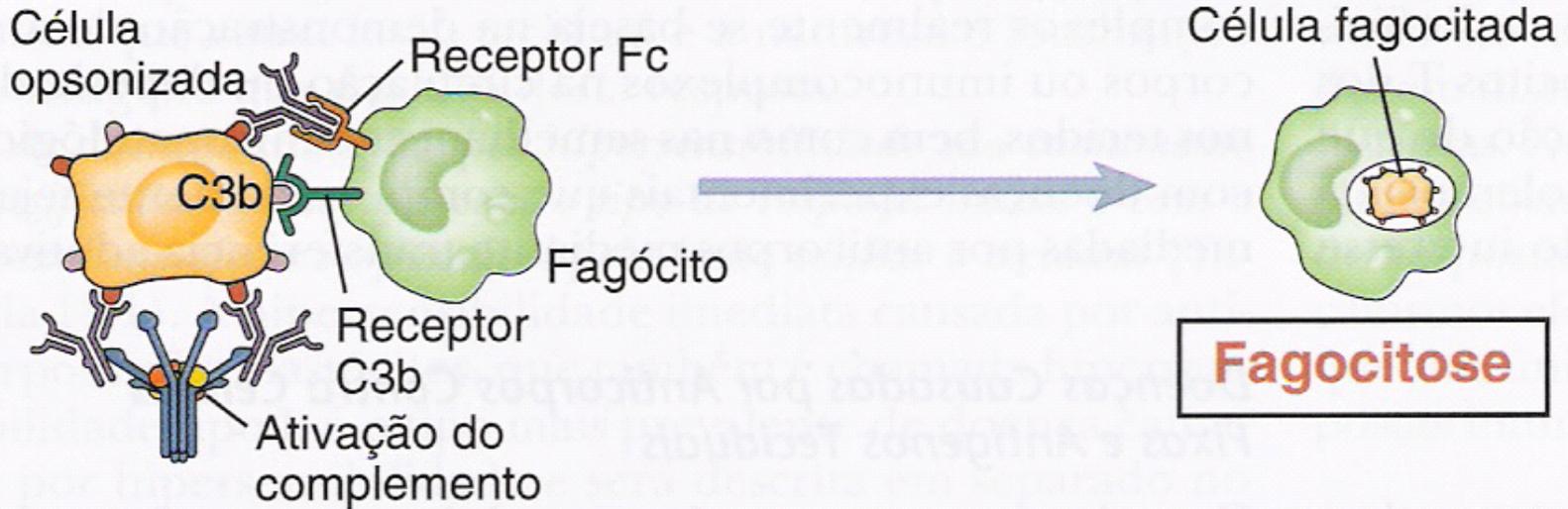


Figure 15-2  
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition  
© 2007 W. H. Freeman and Company

# HIPERSENSIBILIDADE DO TIPO II

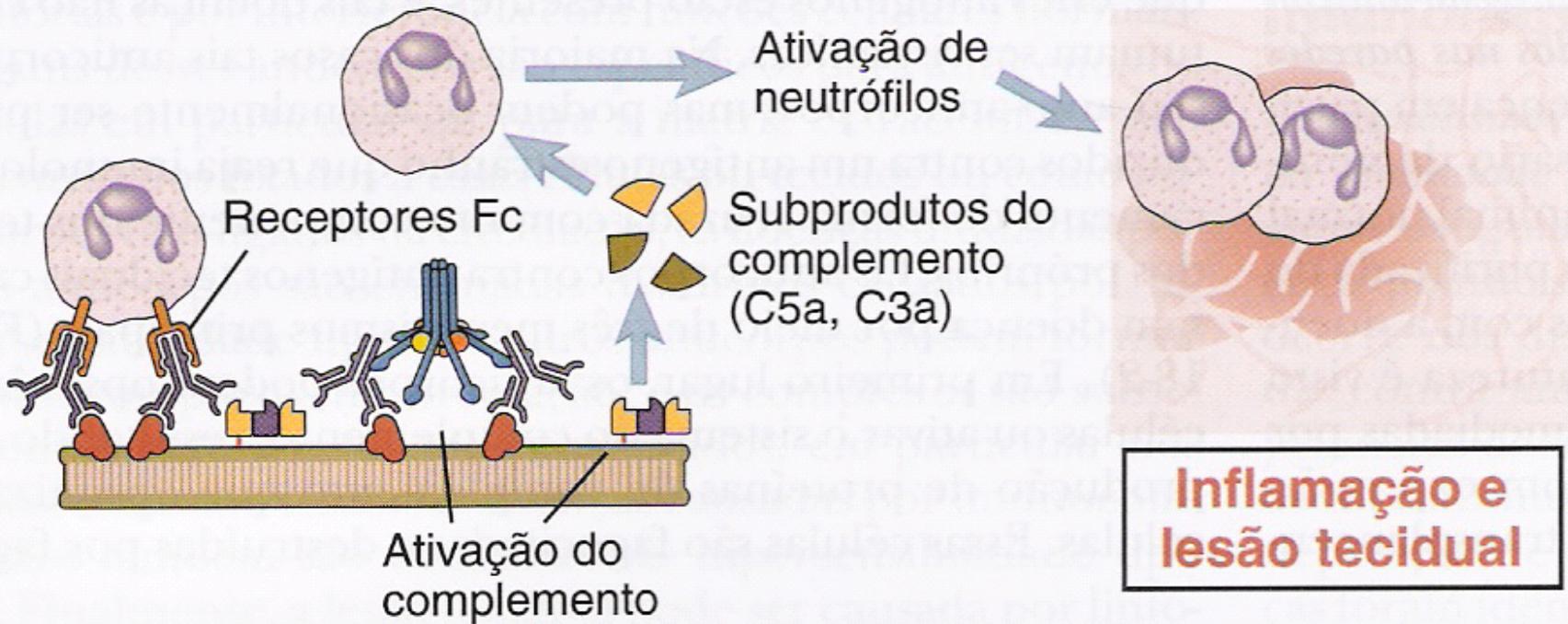
## A Oponização e fagocitose



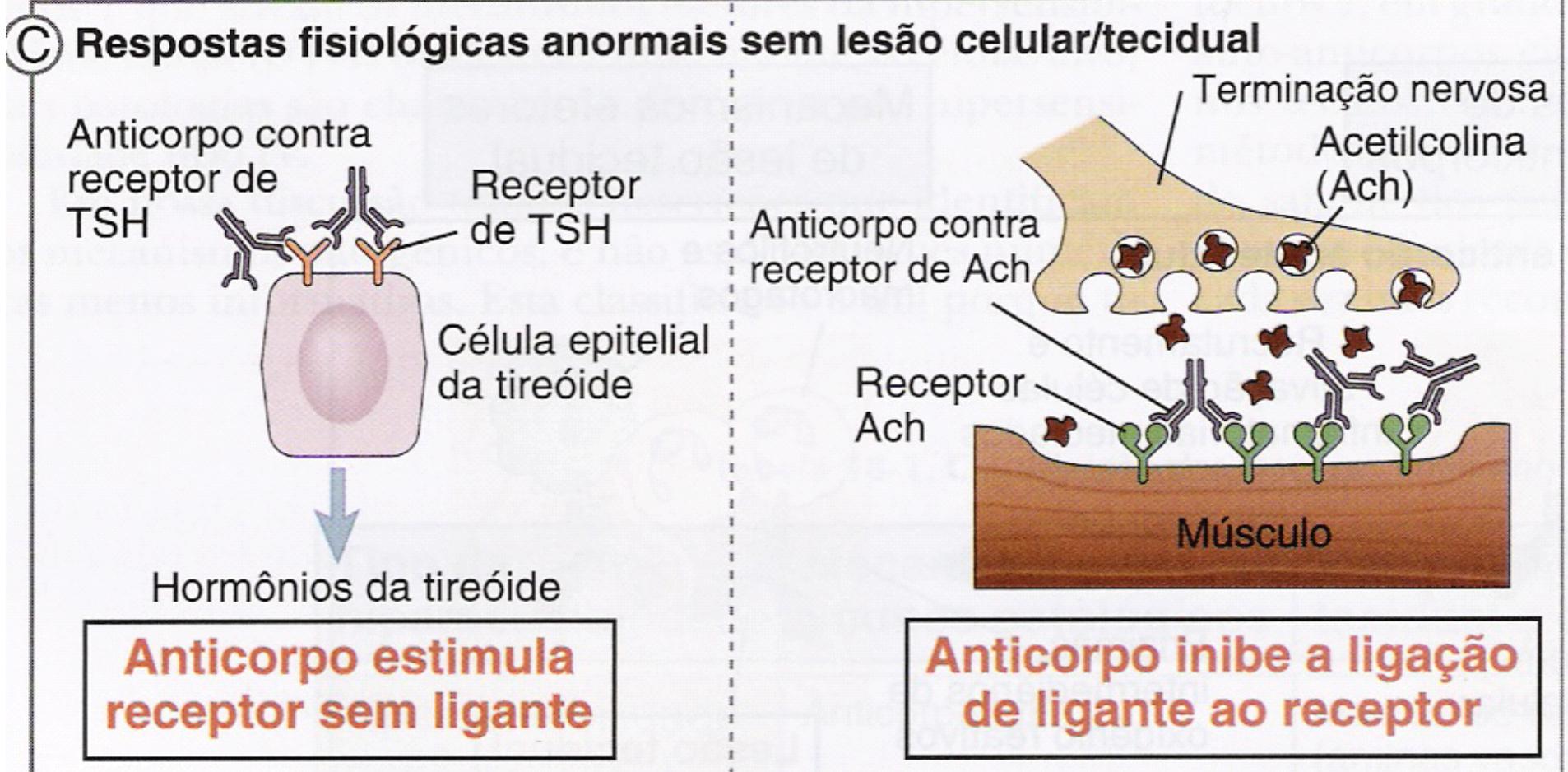
1. Anticorpos contra antígenos **fixados** nas células ou tecidos próprios
2. Normalmente não ocorre de maneira sistêmica
3. Pode ocorrer por reação cruzada entre antígenos não próprios e componentes próprios

# HIPERSENSIBILIDADE DO TIPO II

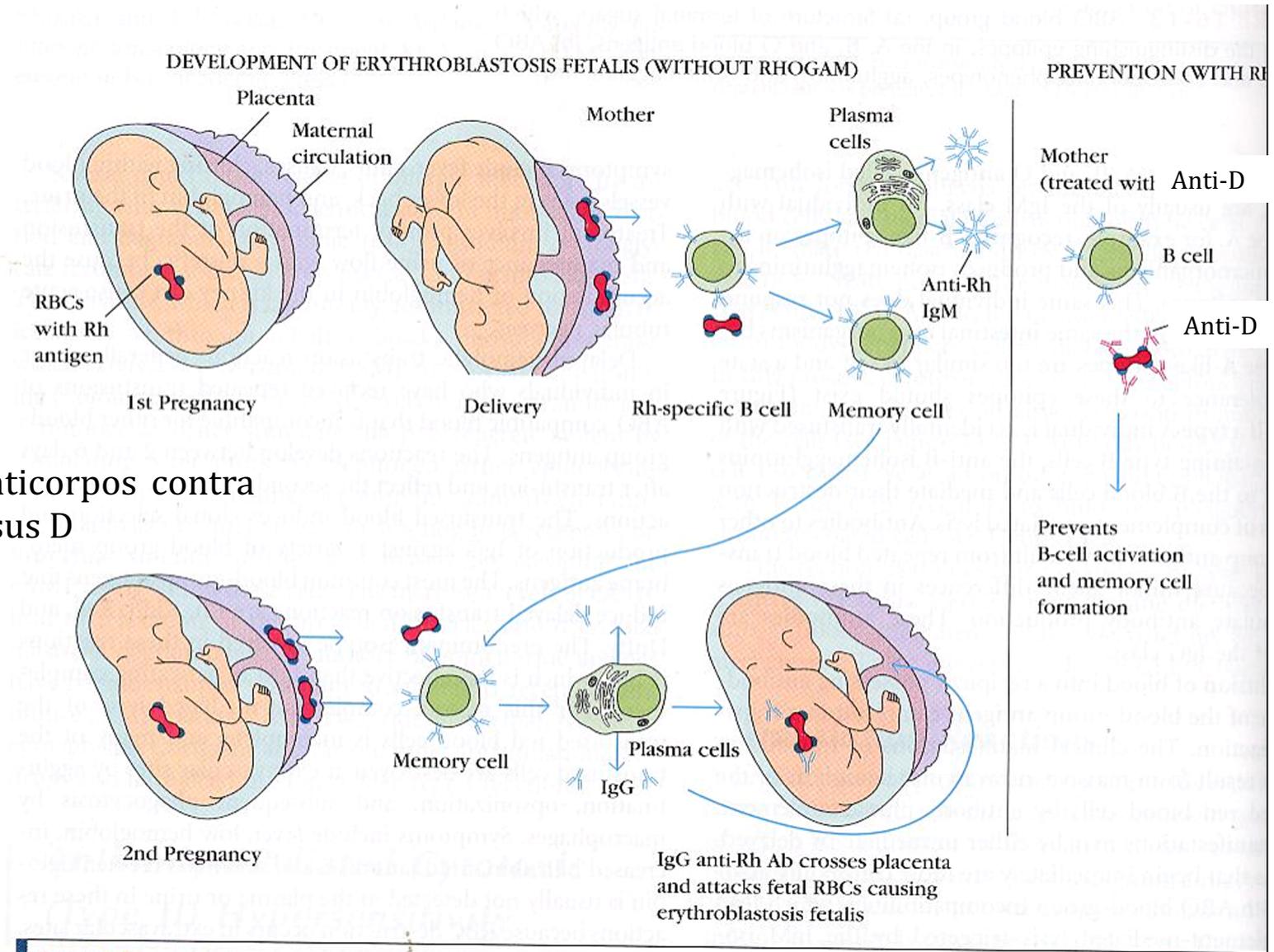
## B Inflamação mediada por complemento e receptor Fc



# HIPERSENSIBILIDADE DO TIPO II

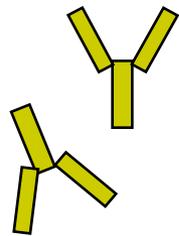


# DOENÇA HEMOLITICA DO RECÉM-NASCIDO



A mãe faz anticorpos contra antígeno rhesus D

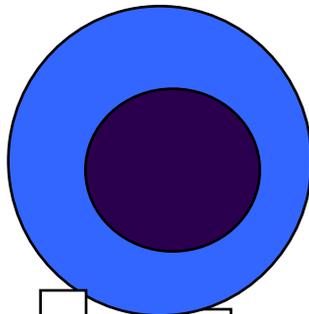
# Hipersensibilidade tipo II - citotoxico -



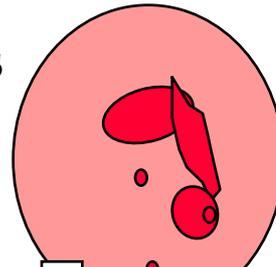
anticorpos  
IgG ou IgM

○ Ag membrana

célula NK



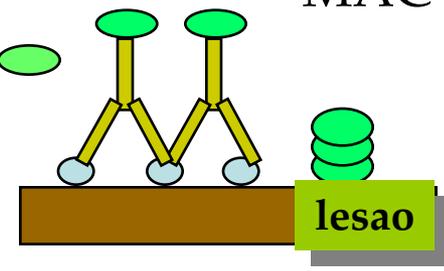
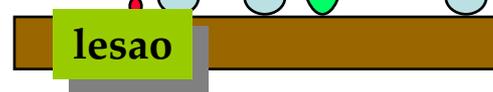
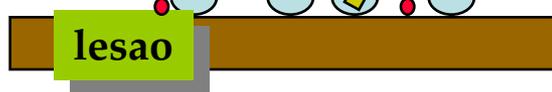
fagocitos



enzimas

enzimas

perforina



ADCC

■ FcR

■ CR

● complemento

MAC

lesao

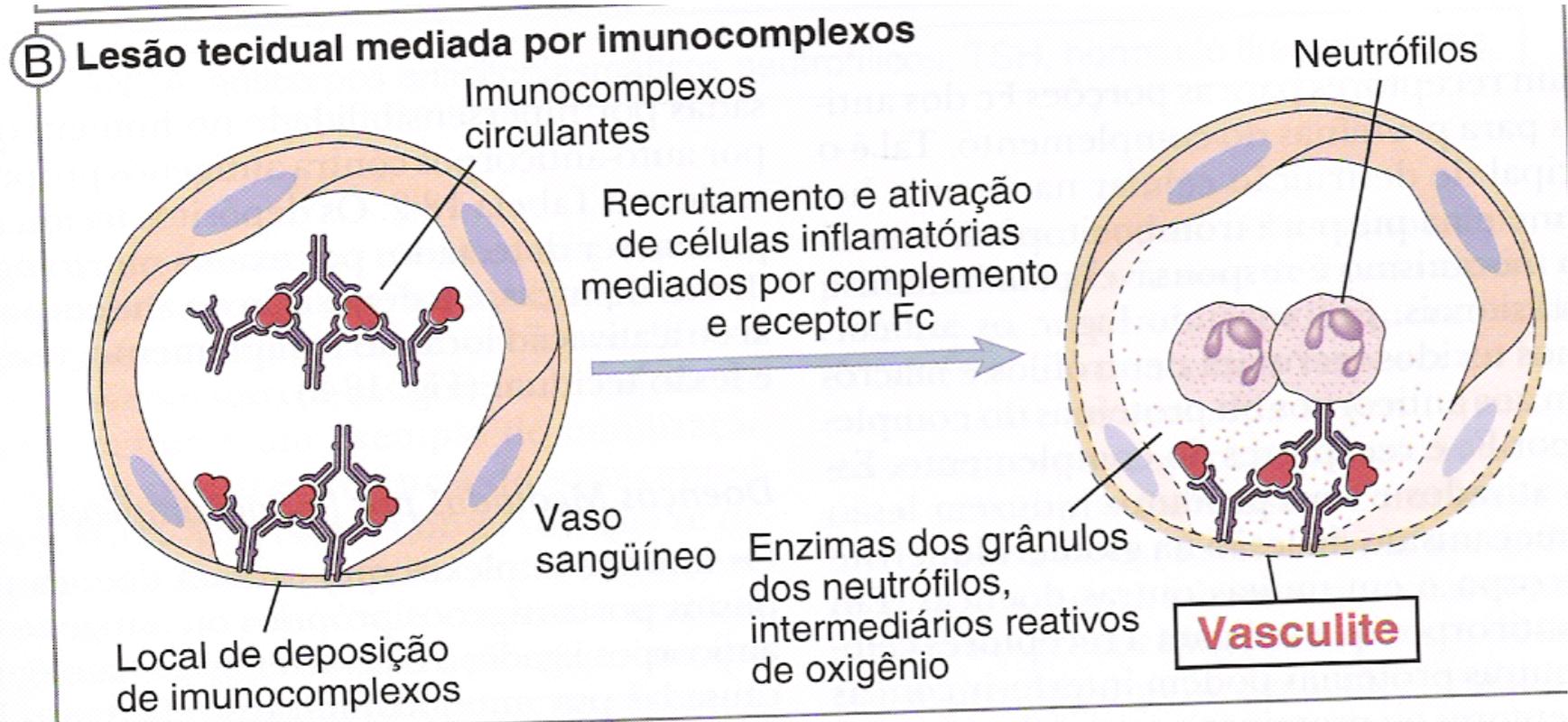
lesao

lesao

# HIPERSENSIBILIDADE DO TIPO III

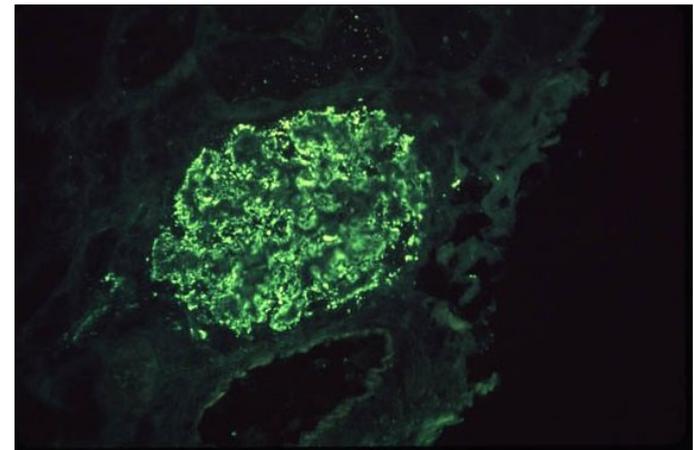
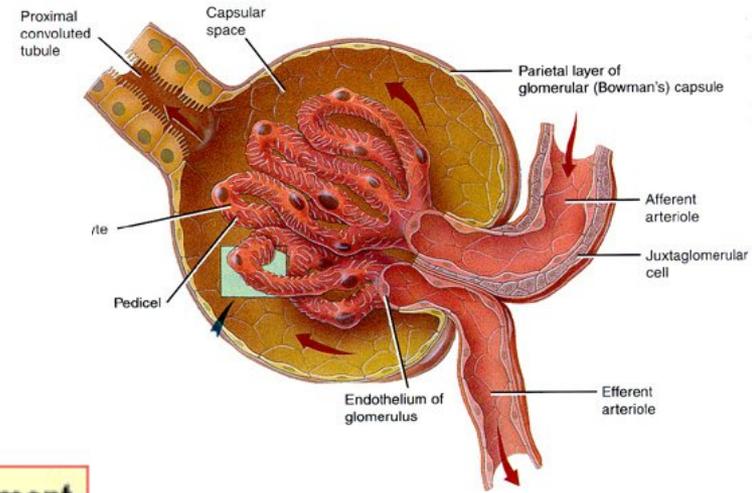
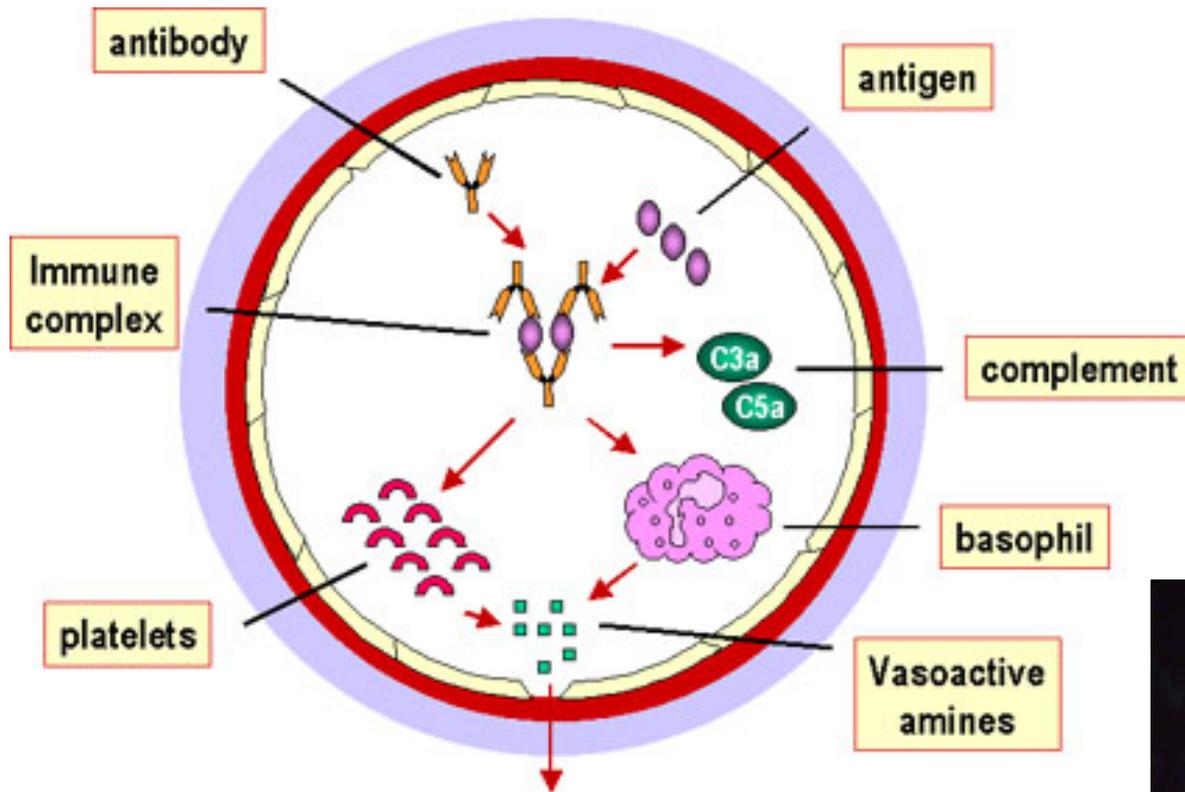
1. Causada por **Imunocomplexos**
2. Anticorpos ligados a antígenos podem ser próprios ou não próprios
3. O local da deposição de imunocomplexos está associado as características patológicas e clínicas
4. As doenças mediadas por imunocomplexos tendem a ser de natureza sistêmica

# Tipo III (mediada por anticorpos)





# HIPERSENSIBILIDADE DO TIPO III



# HIPERSENSIBILIDADE DO TIPO III

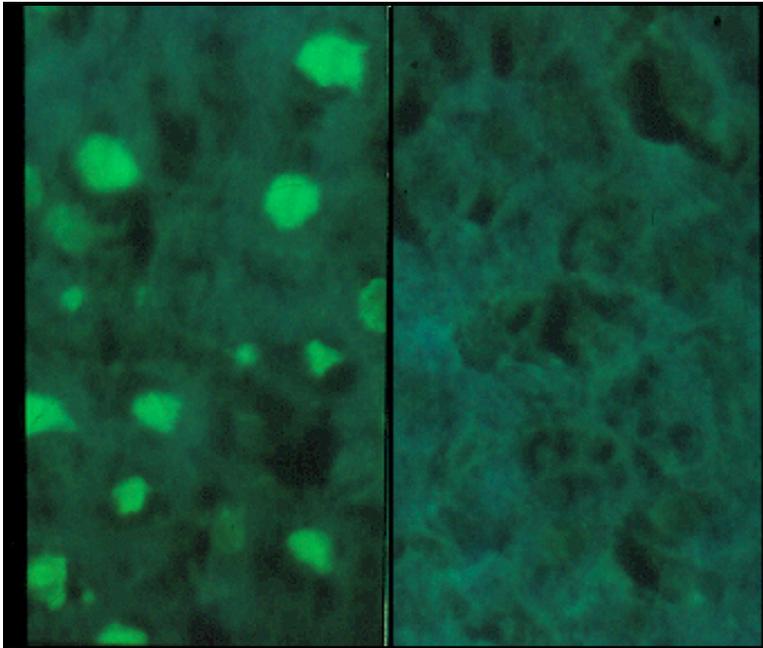


Vasculite



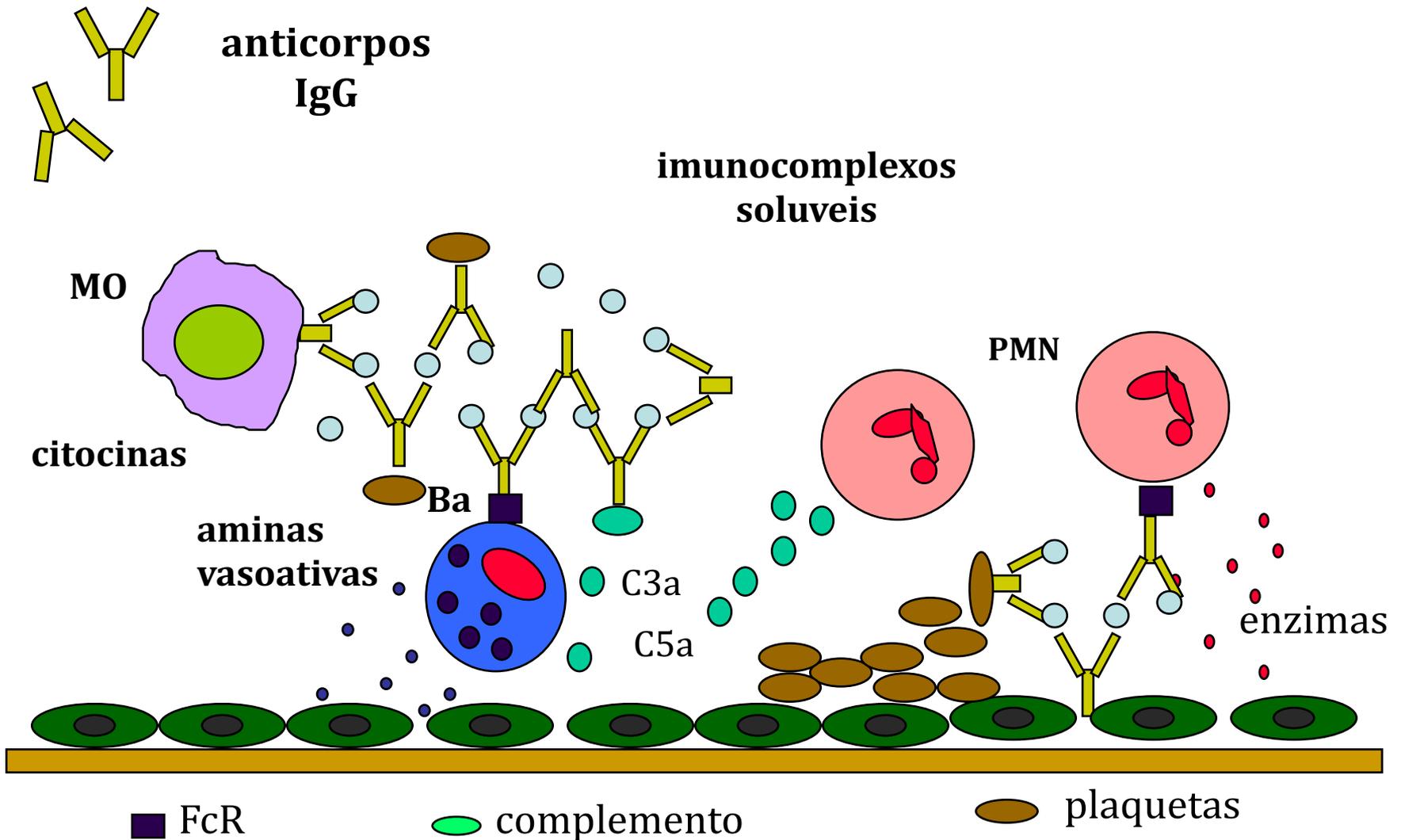
# HIPERSENSIBILIDADE DO TIPO III

Lupus Eritematoso Sistêmico



# Hipersensibilidade tipo III

## - imunocomplexos -



# HIPERSENSIBILIDADE DO TIPO IV

➤ Hipersensibilidade do tipo tardia (HTT)

36-48 horas

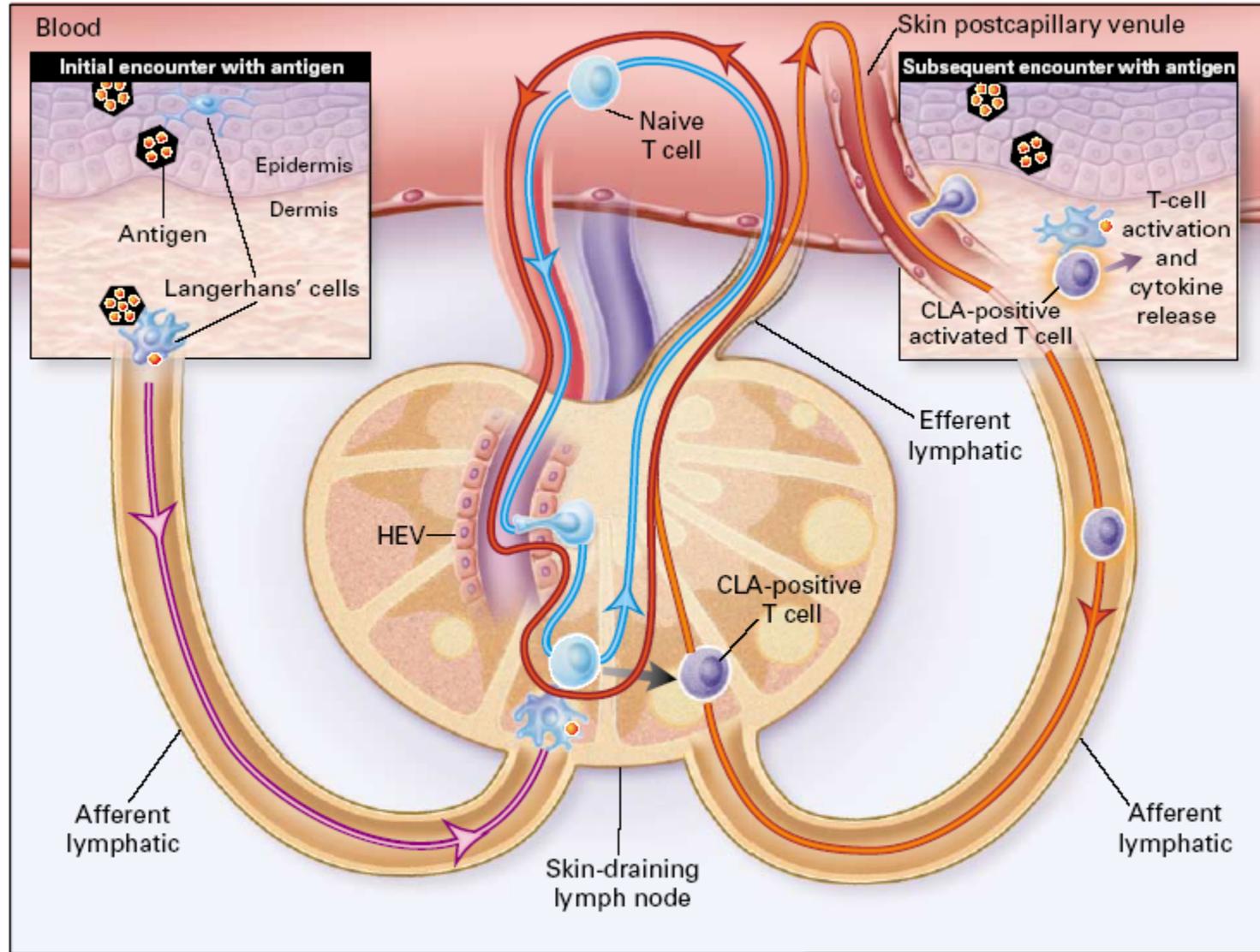
Caracterizada por endurecimento e eritema

➤ Causadas por células T CD4<sup>+</sup> (T<sub>H</sub>1) e T CD8<sup>+</sup>

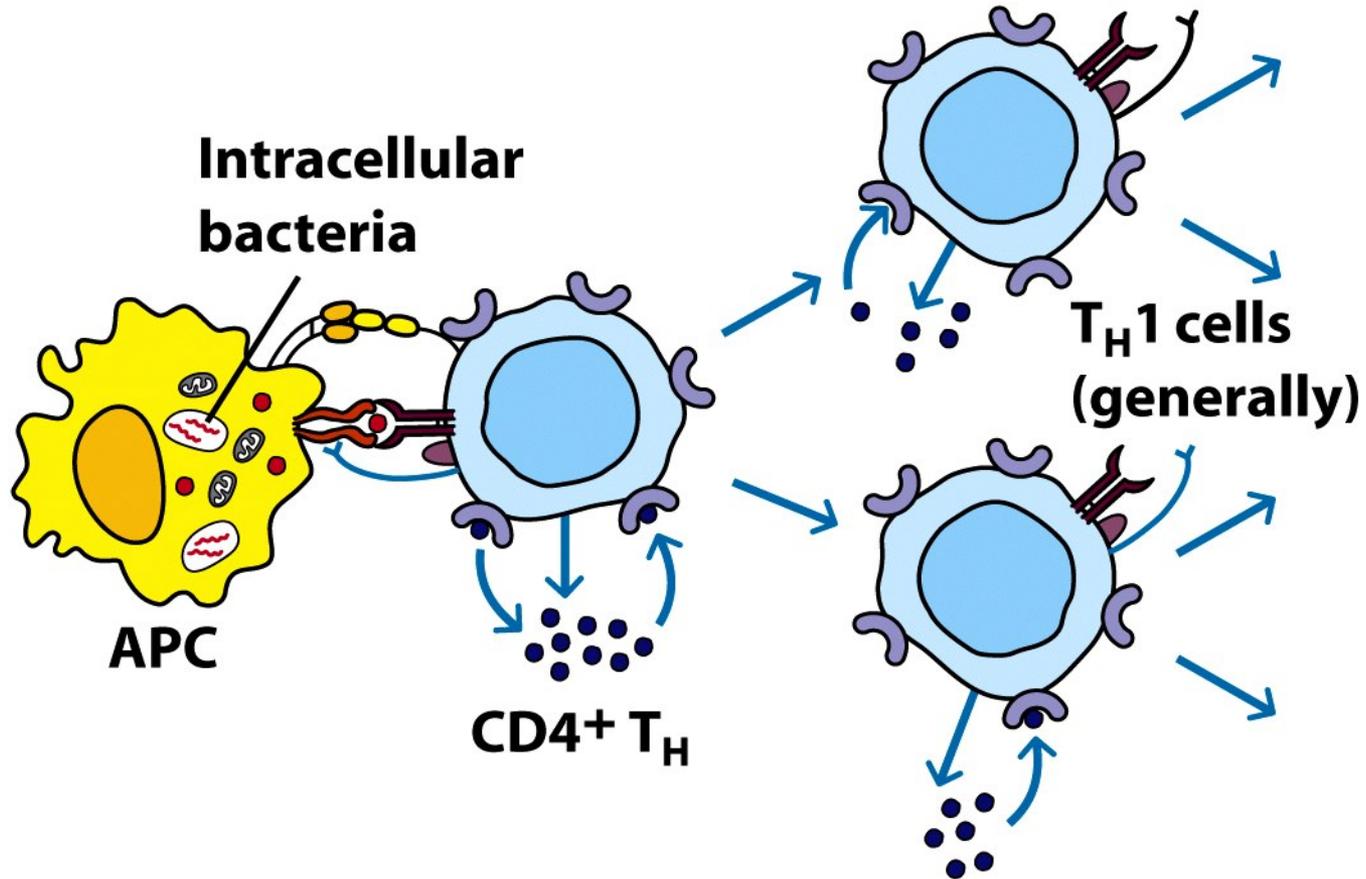
➤ Frequentemente ocorre fibrose como resultado de secreção de citocinas e fatores de crescimento para macrófagos

Inata

Adquirida



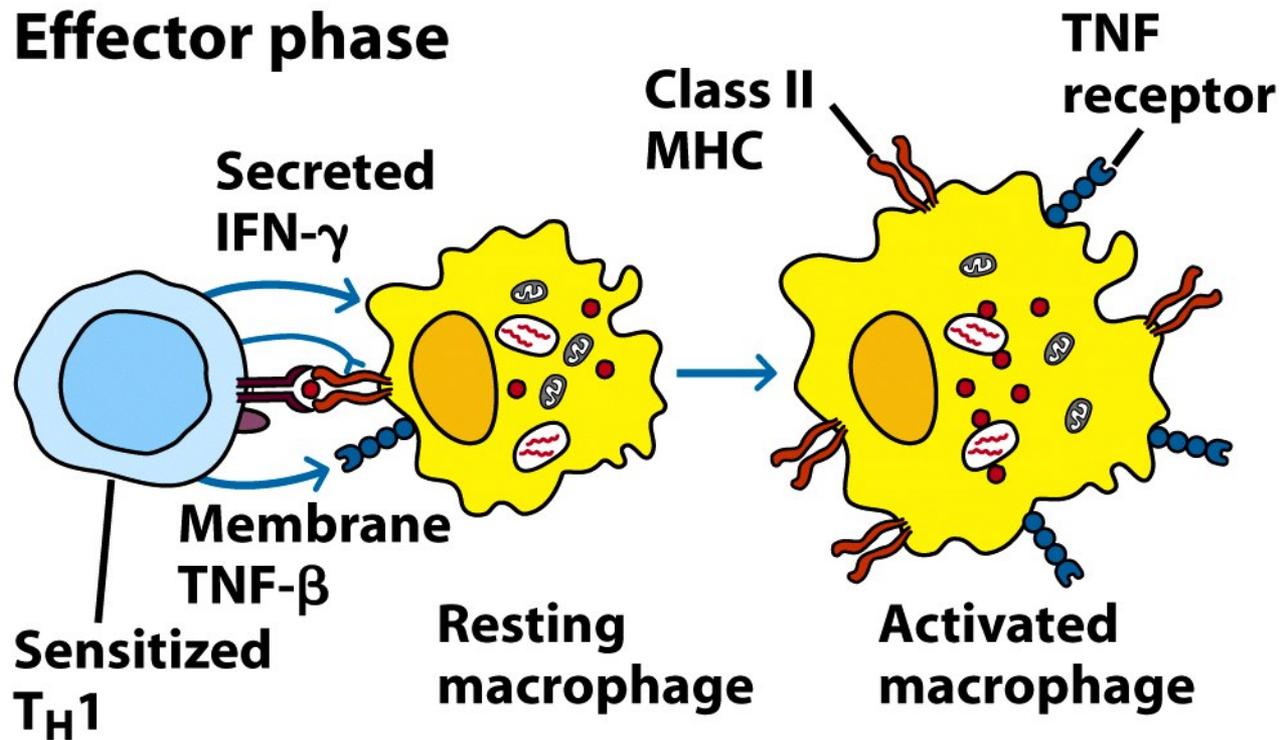
# Sensitization phase



**Antigen-presenting  
cells: Macrophages  
Langerhans cells**

**DTH-mediating cells:  
T<sub>H</sub>1 cells generally  
CD8 cells occasionally**

# Effector phase



## T<sub>H</sub>1 secretions:

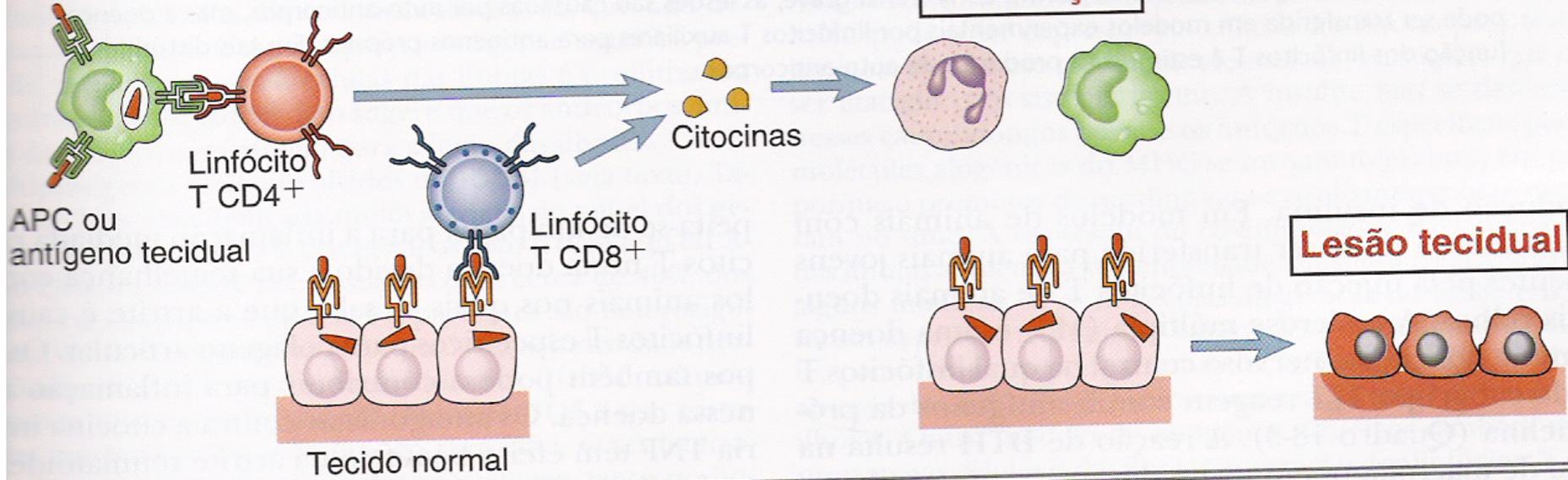
**Cytokines:** IFN- $\gamma$ , TNF- $\beta$ ,  
IL-2,  
IL-3, GM-CSF, MIF  
**Chemokines:** IL-8/CXCL8,  
MCP-1/CCL2

## Effects of macrophage activation:

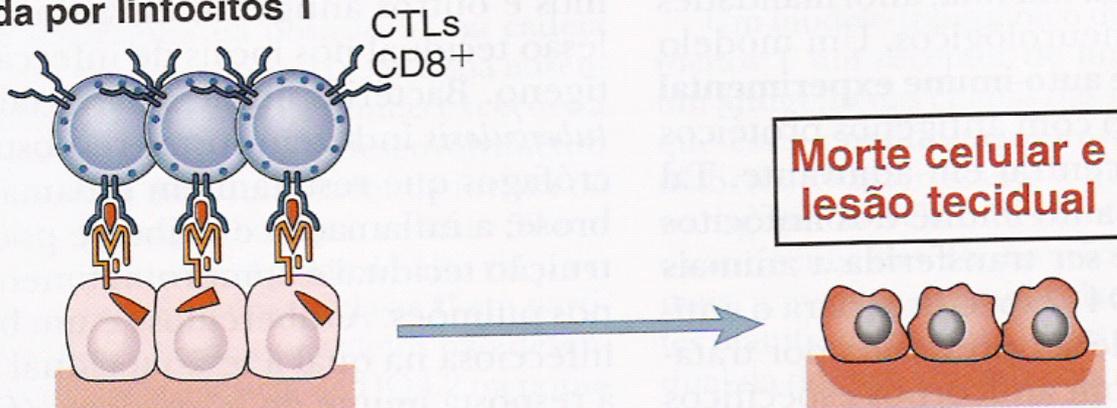
↑ **Class II MHC**  
molecules  
↑ **TNF receptors**  
↑ **Oxygen radicals**  
↑ **Nitric oxide**



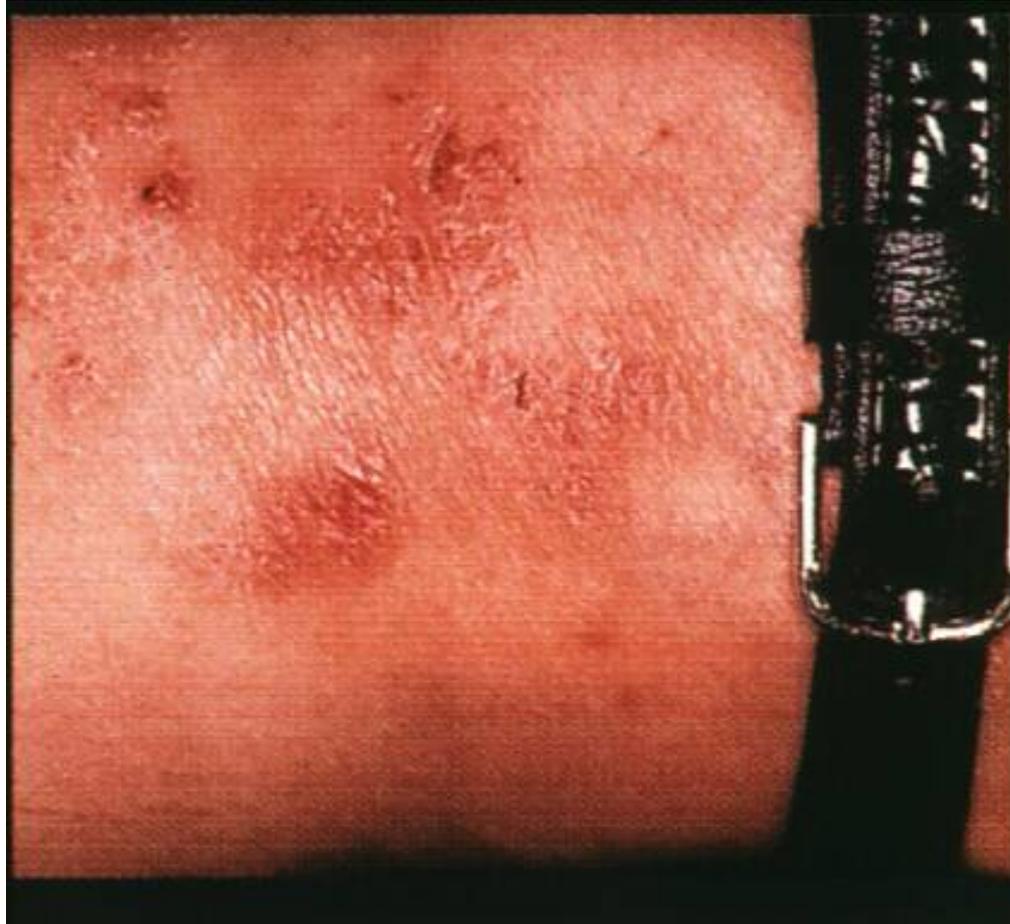
## Hipersensibilidade do tipo tardio



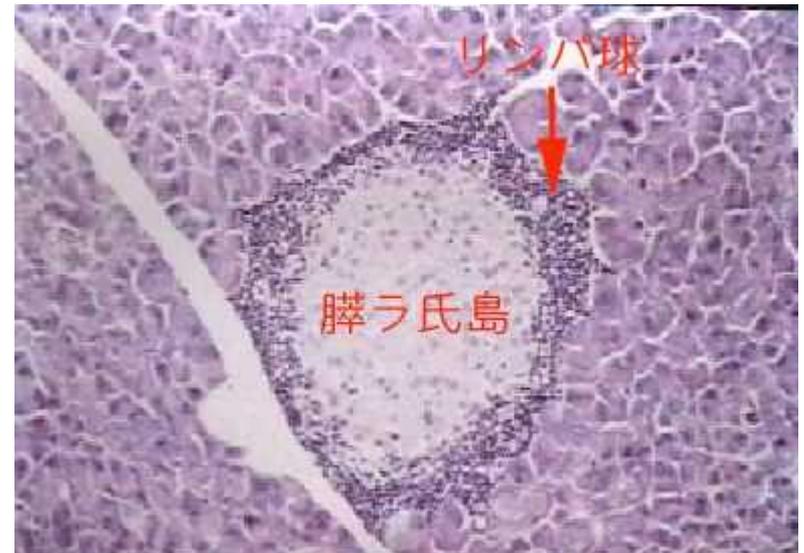
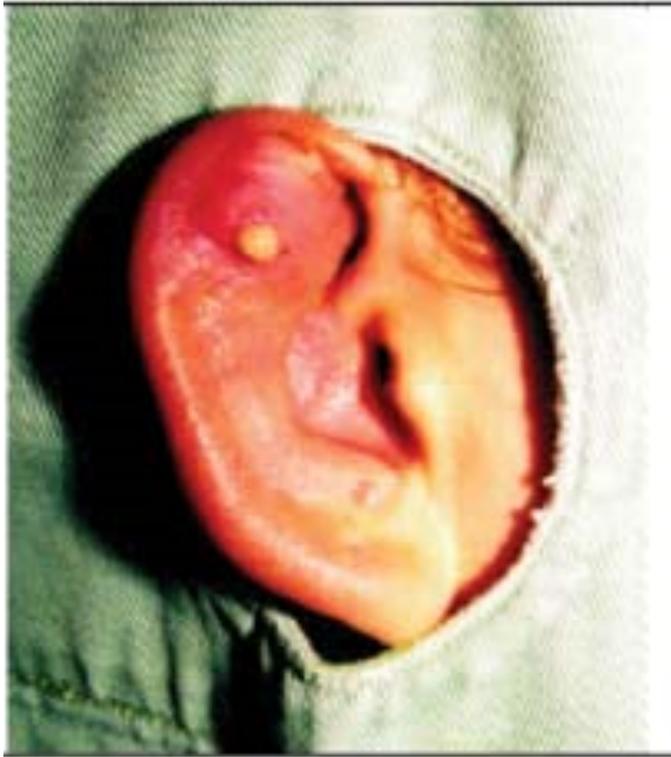
## Citólise mediada por linfócitos T

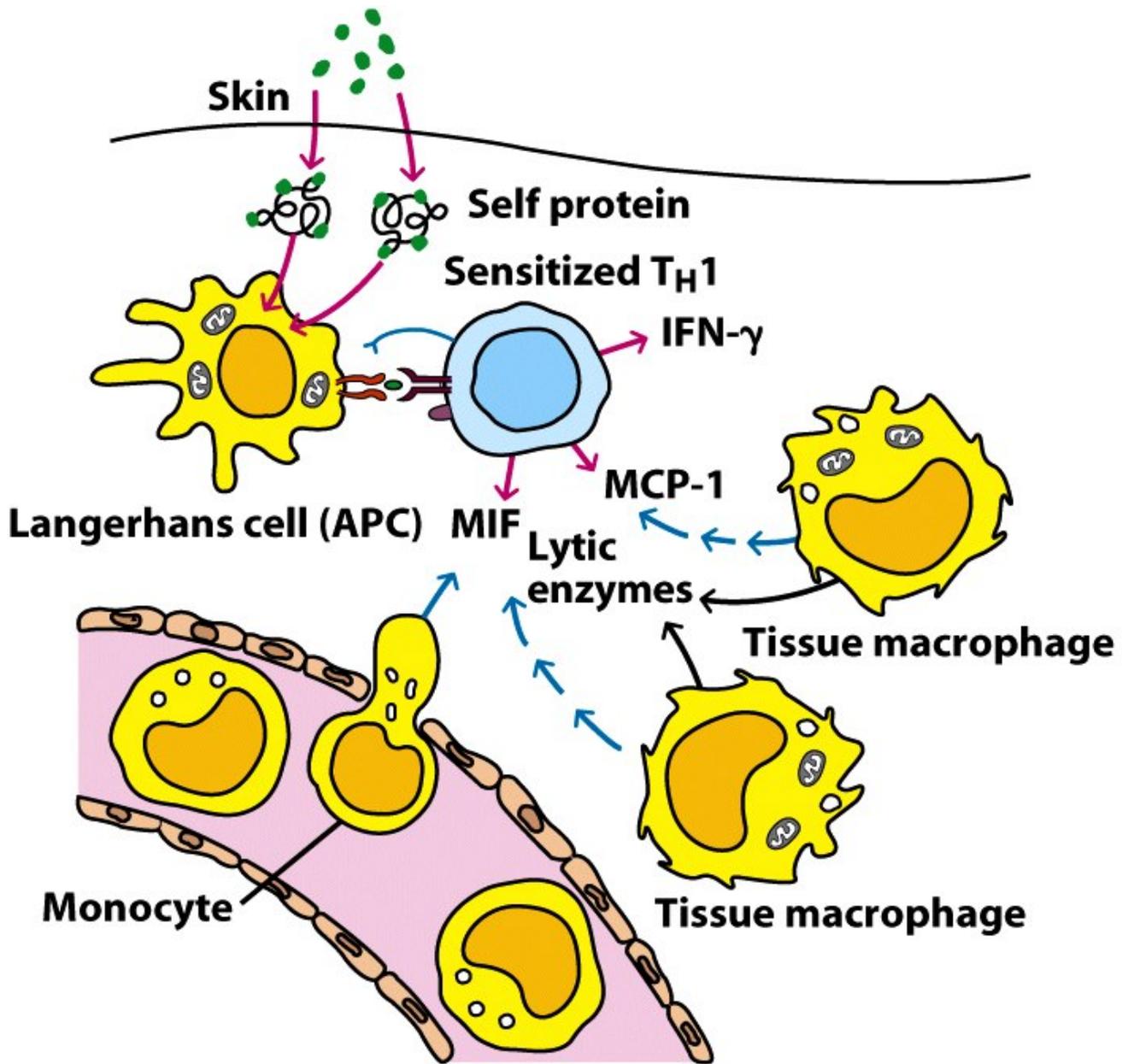


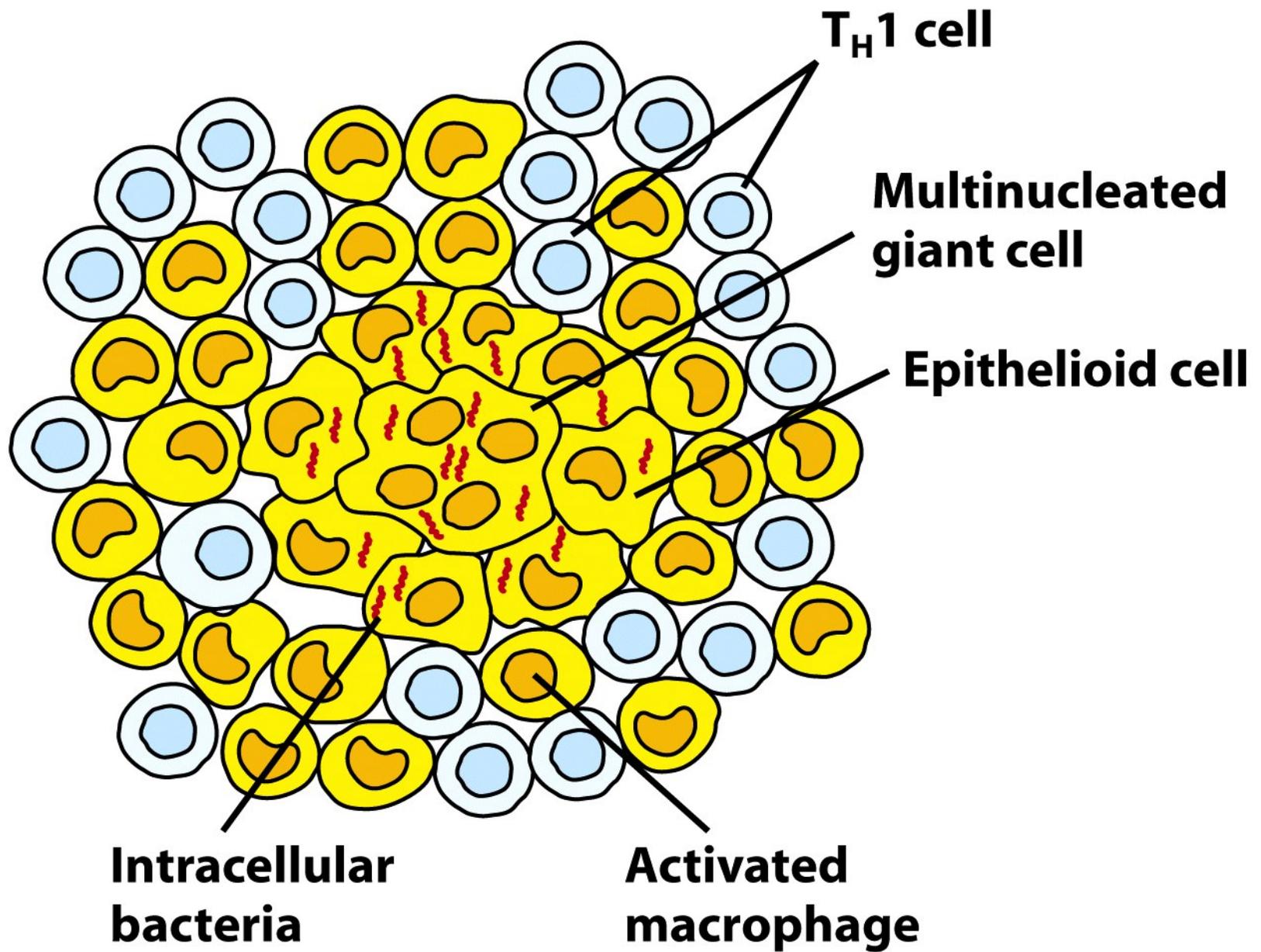
# Dermatite de contato



# Dermatite de contato

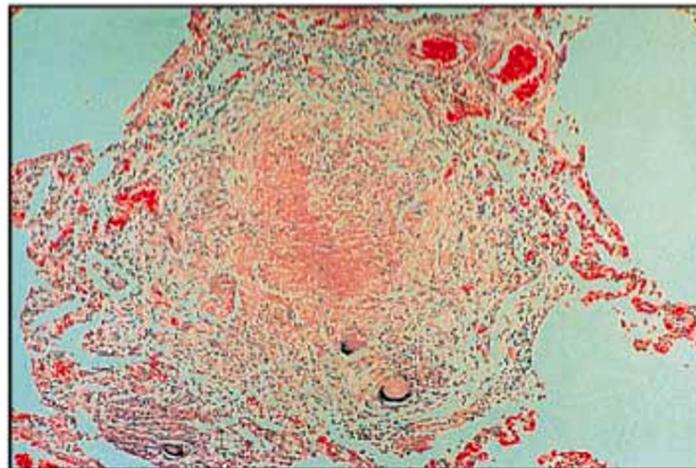
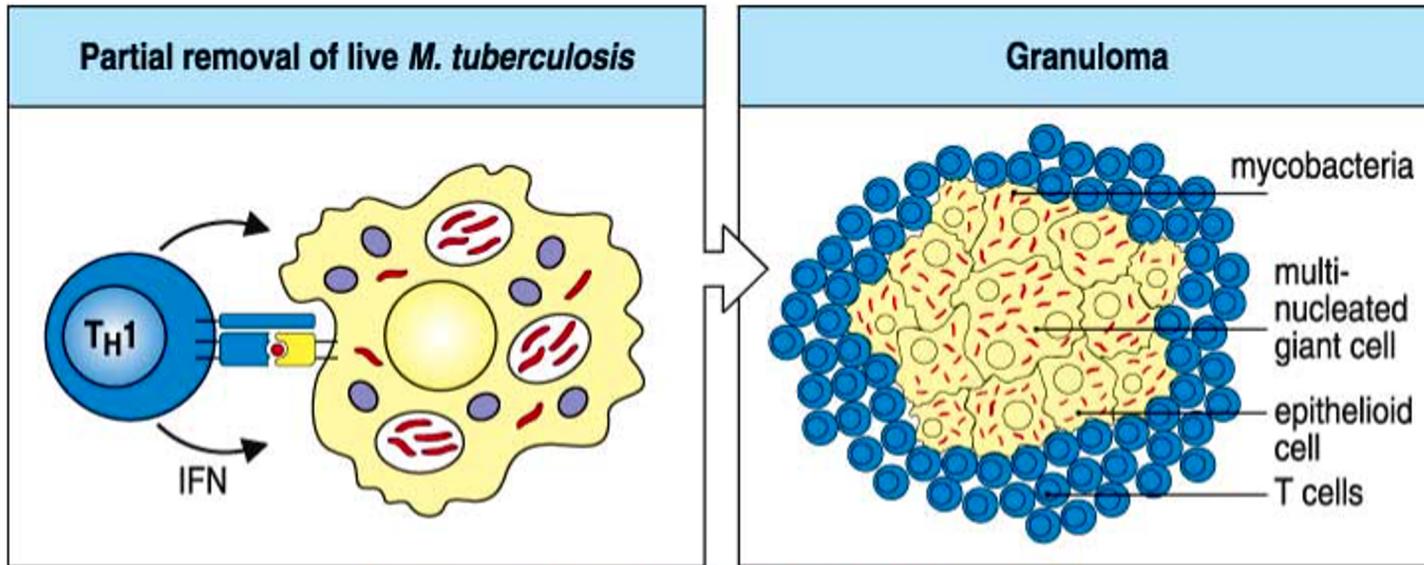






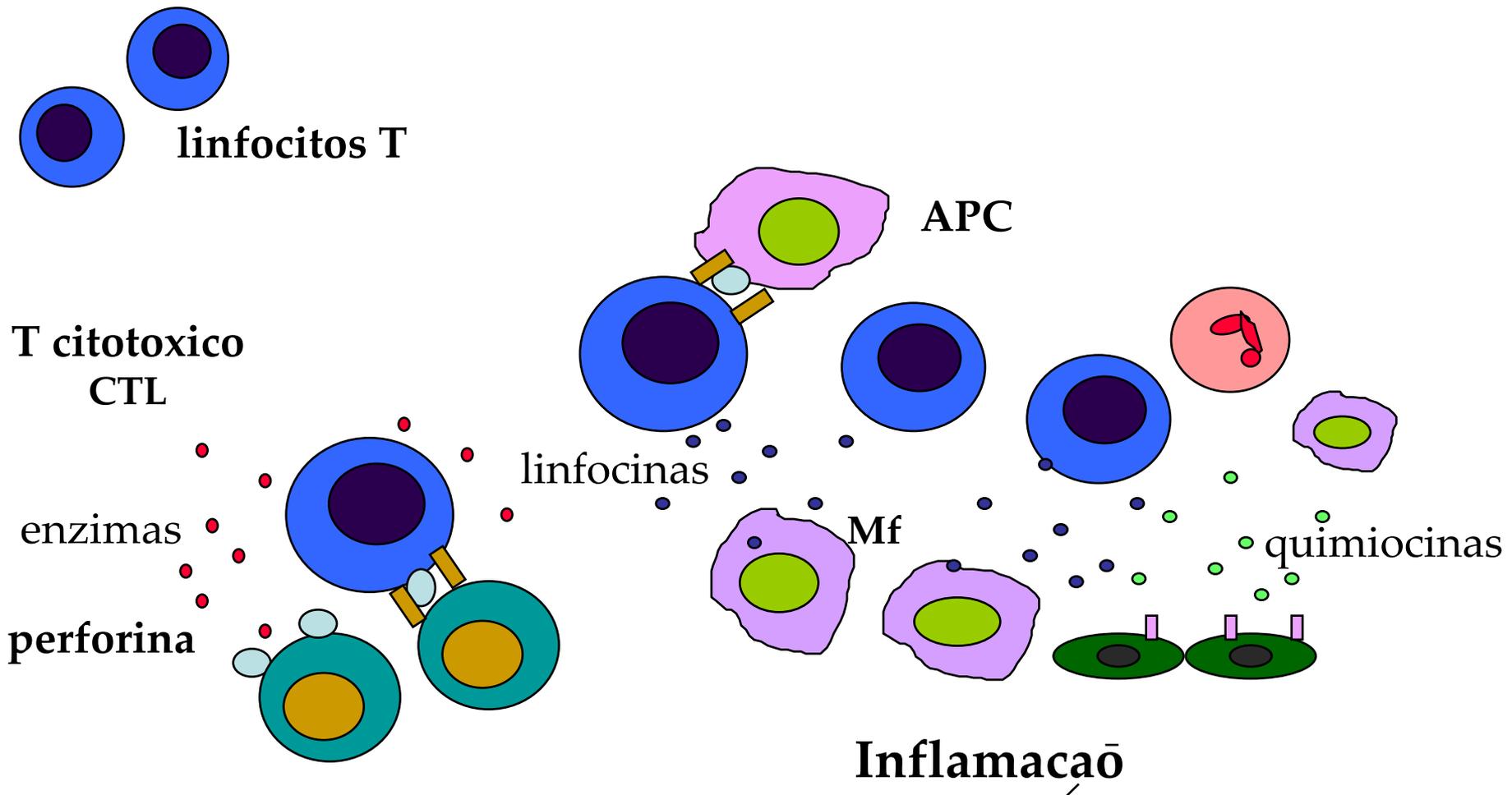
**Figure 15-18**  
*Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition*  
© 2007 W.H. Freeman and Company

# Formação de Granuloma

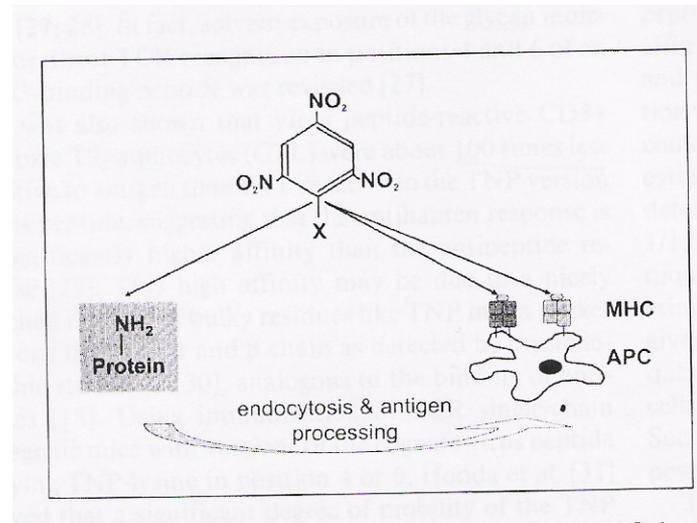


# Hipersensibilidade tipo IV

- tardia -



# Haptenos e pró-haptenos



< 1000 Da

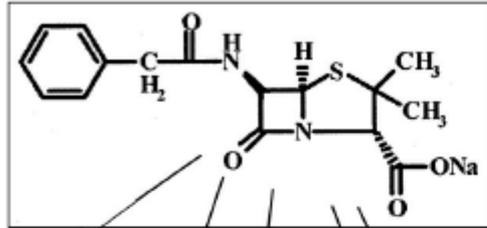
Quimicamente reativos

(ligação covalente com peptídeos/proteínas= **imunógeno**)

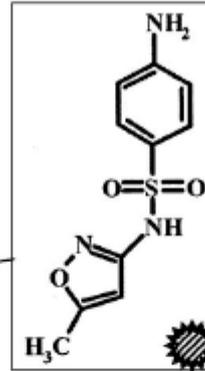
Induzem maturação de DC



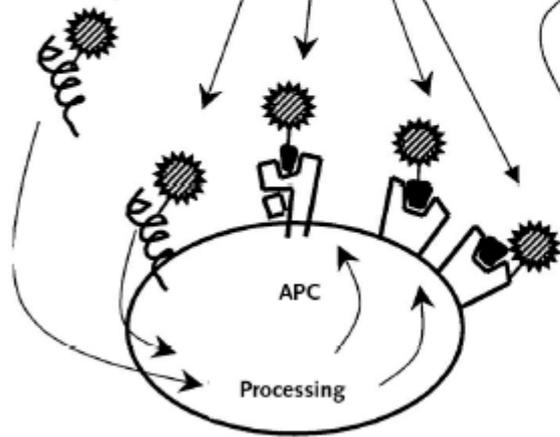
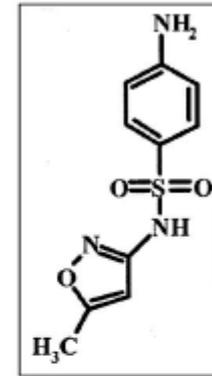
Hapten  
(penicillin)



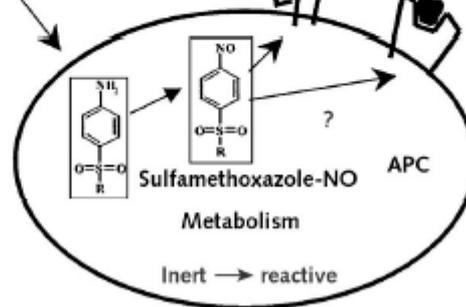
Prohapten  
(sulfamethoxazole)



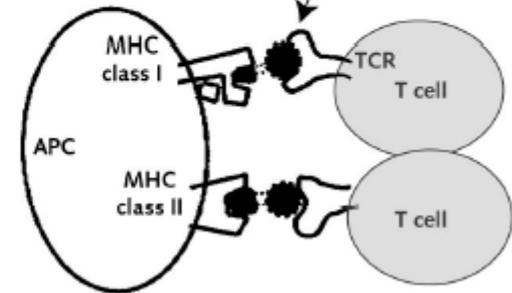
Nonhapten  
(direct interaction  
with TCR)



Direct modification of  
proteins (soluble, cell bound)  
or of MHC-peptide  
complexes

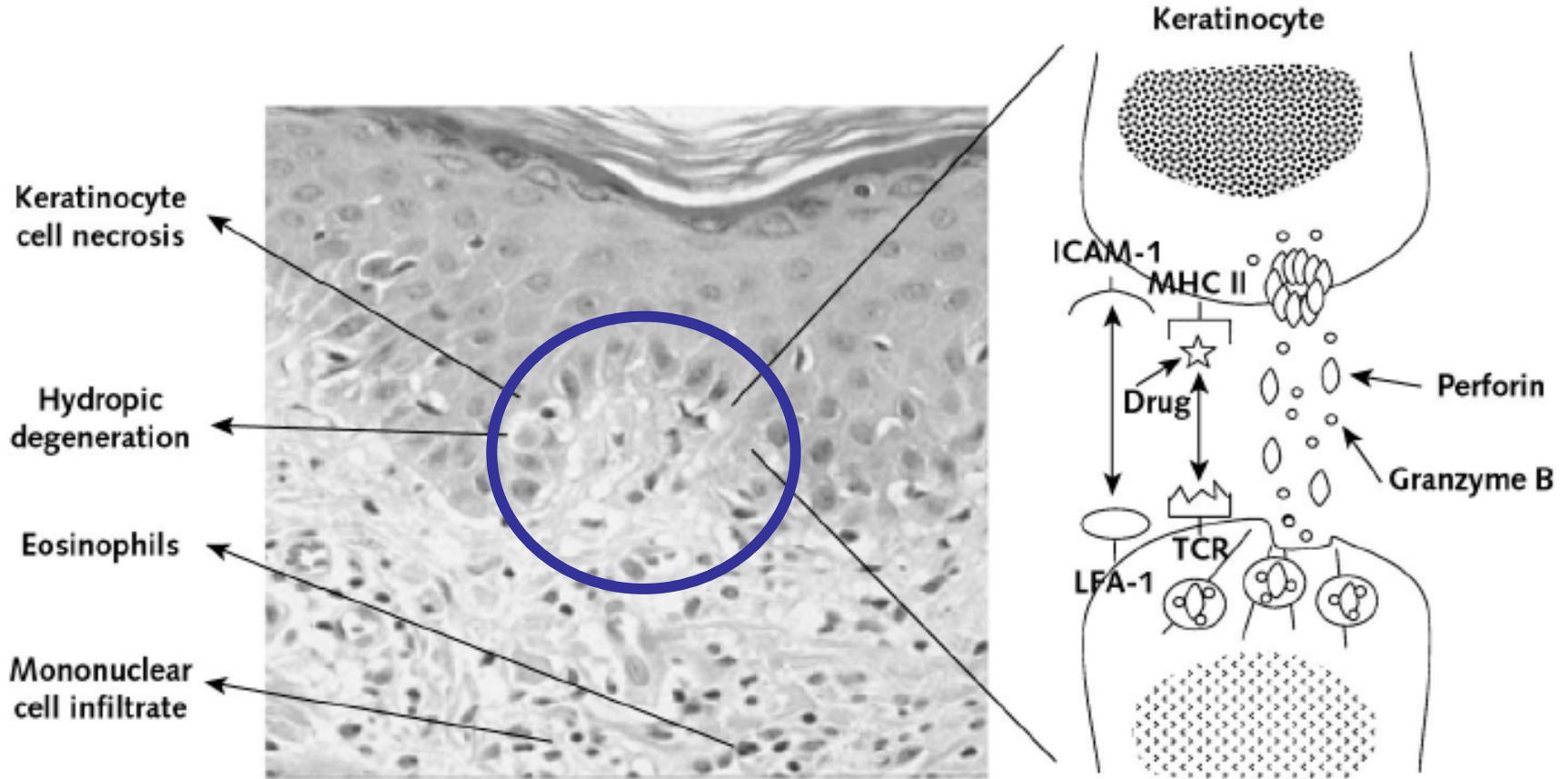


Metabolism leads to  
reactive compounds



Labile binding of drugs to TCR and  
MHC-peptide interaction

# Dermatite: lesão maculo-papular



Tanto Th1 como Th2: eosinófilos

# Enxantemas: alguns LTT e outras drogas LTB

## Maculopapular

A



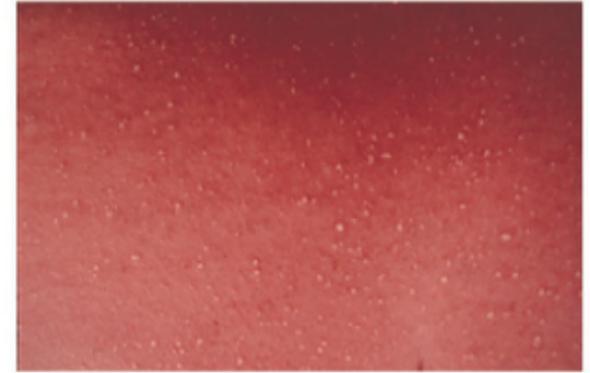
## Bolhoso

B

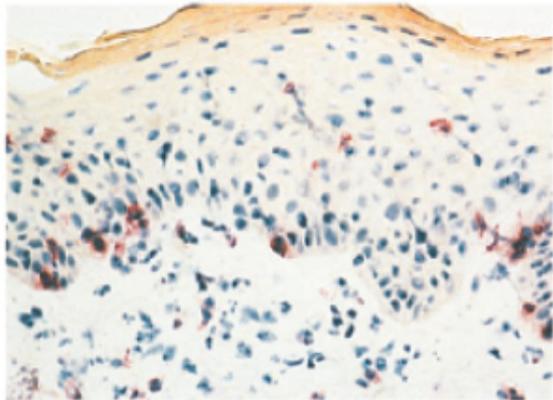


## Pustuloso

C

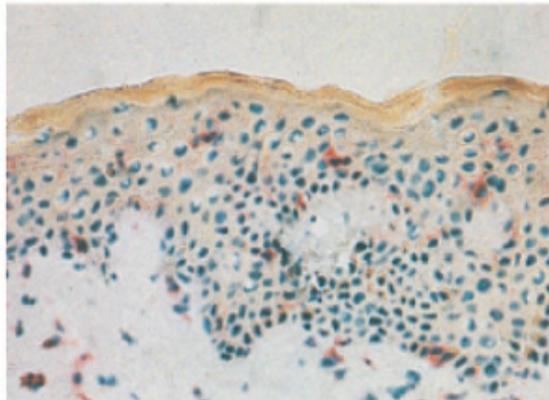


D



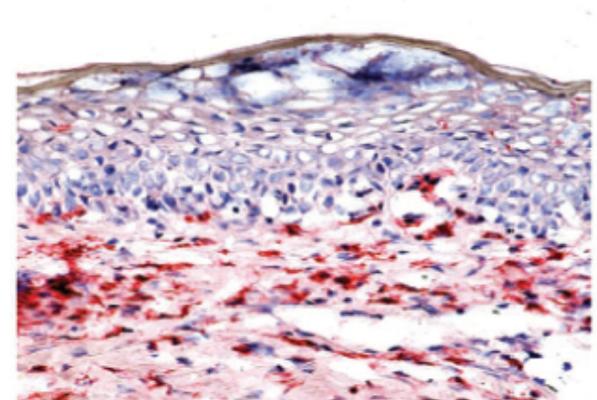
**CD4+**

E



**CD8+: Por que dominante?**

F



**CD8+ e CD4+**

# Síndrome de Stevens Johnson



Clones de LTT reativos a drogas podem reagir a peptídeo próprio: DAI

# Comparação entre as reações de hipersensibilidades

característica	Tipo-I	Tipo-II	Tipo-III	Tipo-IV
imunoglobulina	IgE	IgG, IgM	IgG, IgM	nenhuma
antígeno	Exogenos	Fixado a célula ou tecido	soluvel	celular
Tempo de resposta	15-30 min.	Min.-hrs	3-8 horas	48-72 horas ou mais
sintomas	Papula e eritema	Lise e necrose	Eritema e edema	Eritema e endurecimento
histologia	baso- e eosinofilos	Ac e complemento	PMN e complemento	Monocitos e linfócitos
exemplos	anafilaxia, asma	Goodpasture	LES	Tuberculina, granuloma

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	<p>Opsonização e fagocitose de células</p> <p>Recrutamento e ativação de leucócitos (neutrófilos, macrófagos) mediados por complemento e receptor Fc</p> <p>Anormalidades nas funções celulares, p.ex., sinalização de receptores de hormônios</p>
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	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Linfócitos T CD4+ (hipersensibilidade do tipo tardio)</li> <li>2. CTLs CD8+ (citólise mediada por linfócitos T)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ativação de macrófagos, inflamação mediada por citocinas</li> <li>2. Dirigir a destruição de células-alvo, inflamação mediada por citocinas</li> </ol>

Obrigado!

[niels@icb.usp.br](mailto:niels@icb.usp.br)