

<http://pathmicro.med.sc.edu/Portuguese/immuno-port-chapter17.htm>

# IMUNOLOGIA – CAPÍTULO DEZESSETE

## REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE

Dr Abdul Ghaffar

Tradução PhD Myres Hopkins

[EM INGLÊS](#)

[ALBANIAN](#)

[CONTATO](#)

[BUSCA](#)

[COMPARTILHE ESTE FAVORITO IMPRIMA ESTA PÁGINA](#)

[<< Previous](#)

[Next >>](#)

Male et al. *Immunology*  
23-26

### OBJETIVOS

- Compreender a classificação de reações de hipersensibilidade
- Saber sobre as doenças associadas com as reações de hipersensibilidade
- Compreender os mecanismos de danos em reações de hipersensibilidade
- Conhecer os métodos para diagnóstico de condições devidas a hipersensibilidade
- Saber os modos de tratar doenças devidas a hipersensibilidade e suas razões

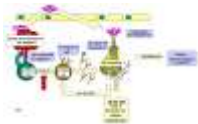


Figura 1 Indução e mecanismos efetores em hipersensibilidade

Hipersensibilidade se refere às reações excessivas, indesejáveis (danosas, desconfortáveis e às vezes fatais) produzidas pelo sistema imune normal. Reações de hipersensibilidade requerem um estado pré-sensibilizado (imune) do hospedeiro. Reações de hipersensibilidade podem ser divididas em quatro tipos: tipo I, tipo II, tipo III e tipo IV, baseados nos mecanismos envolvidos e tempo levado para a reação.

Frequentemente, uma condição clínica particular (doença) pode envolver mais de um tipo de reação.

## **HIPERSENSIBILIDADE TIPO I**

Hipersensibilidade tipo I é também conhecida como imediata ou hipersensibilidade anafilática. A reação pode envolver pele (urticária e eczema), olhos (conjuntivite), nasofaringe (rinorréia, rinite), tecidos broncopulmonares (asma) e trato gastrointestinal (gastroenterite). A reação pode causar uma variedade de sintomas desde inconveniências mínimas até a morte. A reação normalmente leva 15 - 30 minutos para o período de exposição ao antígeno, embora às vezes possa ter início mais demorado (10 - 12 horas).

Hipersensibilidade imediata é mediada por IgE. O componente primário celular nessa hipersensibilidade é o mastócito ou basófilo. A reação é amplificada e/ou modificada pelos plaquetas, neutrófilos e eosinófilos. Uma biópsia do local da reação demonstra principalmente mastócitos e eosinófilos.

O mecanismo da reação envolve produção preferencial de IgE, em resposta a certos antígenos (alergenos). IgE tem muito elevada afinidade por seu receptor em mastócitos e basófilos. Uma exposição subsequente ao mesmo alérgeno faz reação cruzada com IgE ligado a células e dispara a liberação de várias substâncias farmacologicamente ativas (figura 1). Ligação cruzada do receptor Fc de IgE é importante para a estimulação de mastócitos. A degranulação de mastócitos é precedida pelo aumento do influxo de  $Ca^{++}$ , que é um processo crucial; ionóforos que aumentam  $Ca^{++}$  citoplasmático também promovem degranulação, enquanto agentes que depletam  $Ca^{++}$  citoplasmático suprimem degranulação.

Os agentes liberados dos mastócitos e seus efeitos estão listados na Tabela 1. Mastócitos podem ser iniciados por outros estímulos tais como exercício, stress emocional, agentes químicos (ex. meio de revelação fotográfica, ionóforos de cálcio, codeína, etc.), anafilotoxinas (ex. C4a, C3a, C5a, etc.). Essas reações, mediadas por agentes sem interação IgE-alérgeno, não são reações de hipersensibilidade embora elas produzam os mesmos sintomas.

**Tabela 1. Mediadores Farmacológicos da Hipersensibilidade Imediata****MEDIADOR****Mediadores preformados em grânulos**

histamina	broncoconstrição, secreção de muco, vasodilatação, permeabilidade vascular
triptase	proteólise
Cininogenase	Cininas e vasodilatação, permeabilidade vascular, edema
ECF-A (tetrapeptídios)	atrai eosinófilos e neutrófilos

**Mediadores recém formados**

leukotrieno B <sub>4</sub>	atraente de basófilos
leukotrieno C <sub>4</sub> , D <sub>4</sub>	mesmo que histamina mas 1000x mais potente
prostaglandinas D <sub>2</sub>	edema e dor
PAF	agregação plaquetária e liberação de heparina: microtrombos

A reação é amplificada por PAF (fator ativador de plaquetas) que causa agregação plaquetária e liberação de histamina, heparina e aminas vasoativas. Fator quimiotático eosinofílico de anafilaxia (ECF-A) e fatores quimiotáticos de neutrófilos atraem eosinófilos e neutrófilos, respectivamente, que liberam várias enzimas hidrolíticas que provocam necrose. Eosinófilos podem também controlar a reação local pela liberação de arilsulfatase, histaminase, fosfolipase-D e prostaglandina-E, embora este papel dos eosinófilos seja questionado.

Nucleotídeos cíclicos parecem ter papel significativo na modulação da reação de hipersensibilidade imediata, embora sua função exata ainda não seja compreendida. Substâncias que alteram os níveis de AMPc e GMPc alteram significativamente os sintomas alérgicos. Assim, substâncias que aumentam AMPc intracelular parecem aliviar os sintomas alérgicos, particularmente os bronco-pulmonares, e são usados terapêuticamente (Tabela 2). Contrariamente, agentes que diminuem AMPc ou estimulam GMPc agravam essas condições alérgicas.

**Tabela 2 - Relação entre sintomas alérgicos e nucleotídeos cíclicos**

<b>Diminuição de AMP-cíclico</b>	<b>Elevação de AMP-cíclico</b>
estimulação de receptor $\alpha$ -adrenérgico (norepinefrina, fenil-epinefrina)	estimulação de receptor $\beta$ -adrenérgico (epinefrina, isoproterenol)
ou	bloqueio de receptor $\alpha$ -adrenérgico (fenoxibenzamina)
bloqueio de receptor $\beta$ -adrenérgico (propranolol)	inibição de fosfodiesterase (teofilina)
<b>elevação de GMP-cíclico</b>	ligação de histamina-2 ou PGE a seus receptores
estimulação de receptor $\gamma$ -colinérgico (acetilcolina, carbacol)	
<b>AGRAVAMENTO DOS SINTOMAS</b>	<b>MELHORA DOS SINTOMAS</b>

Testes diagnósticos para hipersensibilidade imediata incluem testes de pele (perfuração e intradérmico) (fig. 1A), medida de anticorpos IgE totais e anticorpos IgE específicos contra os suspeitos alérgenos. Anticorpos IgE totais e anticorpos IgE específicos são medidos por uma modificação do ensaio imunoenzimático (ELISA). Níveis aumentados de IgE são indicativos de uma condição atópica, embora IgE deva estar aumentado em algumas doenças não atópicas (ex., mielomas, infecções helmínticas, etc.).

Ao que parece há uma predisposição genética a doenças atópicas e há evidências de associação a HLA (A2).

Tratamento sintomático é conseguido com anti-histamínicos que bloqueiam receptores de histamina. Cromolina sódica inibe a degranulação de mastócitos, provavelmente pela inibição do influxo de  $Ca^{++}$ . O início tardio de sintomas alérgicos, particularmente bronco constrição que é mediada por leucotrienos, são tratados com bloqueadores de receptores de leucotrieno (Singulair, Accolate) ou inibidores de cicloxigenase (Zileuton). Alívio sintomático, embora de curta duração, da broncoconstrição é oferecido por broncodilatadores (inaladores) tais como derivados de isoproterenol (Terbutalina, Albuterol). Teofilina eleva AMPc pela inibição da AMPc-fosfodiesterase e inibe a liberação intracelular de  $Ca^{++}$  é também usada para aliviar sintomas broncopulmonares.

O uso de anticorpos IgG contra as porções Fc de IgE que se ligam a mastócitos tem sido aprovado no tratamento de certas alergias, visto que bloqueia a sensibilização de mastócitos. Hiposensibilização (imunoterapia ou dessensibilização) é outra modalidade de tratamento que é bem sucedida em algumas alergias, particularmente a venenos de insetos e, até certo ponto, pólenes. O mecanismo não é claro, mas existe uma correlação entre o aparecimento de

anticorpos (bloqueadores) de IgG e o alívio de sintomas. Células T supressoras que inibem especificamente anticorpos IgE também participam.



de teste intradérmico com múltiplas respostas  
alergênicas positivas Arquivo de imagem da © Bristol Biomedical. Usado com permissão

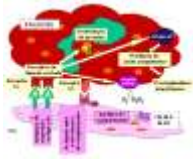


Figura 2. Mecanismo de citotoxicidade tipo II

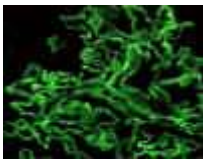


Figura 3A Coloração imunofluorescente de imunoglobulina G (IgG)  
mostrando padrão linear na síndrome de Goodpasture Arquivo de imagem da © Bristol Biomedical. Usado com permissão



Figura 3B Imunofluorescência para penfigo vulgar Arquivo de imagem da © Bristol Biomedical.

## HIPERSENSIBILIDADE TIPO II

Hipersensibilidade tipo II também é conhecida como hipersensibilidade citotóxica e pode afetar uma variedade de órgãos e tecidos. Os antígenos são normalmente endógenos, embora agentes químicos exógenos (haptenos) que podem se ligar a membranas celulares podem também levar a hipersensibilidade tipo II. Anemia hemolítica induzida por drogas, granulocitopenia e trombocitopenia são exemplos. O tempo de reação é minutos a horas. A hipersensibilidade tipo II é primariamente mediada por anticorpos das classes IgM ou IgG e complemento (Figura 2). Fagócitos e células K também participam (ADCC).

A lesão contém anticorpos, complemento e neutrófilos. Testes diagnósticos incluem detecção de anticorpos circulantes contra tecidos envolvidos e a presença de anticorpos e complemento na lesão (biópsia) por imunofluorescência. O padrão de coloração é normalmente suave e linear, tal como visto na nefrite de Goodpasture (membrana basal renal e pulmonar) (figura 3A) e pênfigo (proteína intercelular da pele, desmossomo) (figura 3B).

Tratamento envolve agentes anti-inflamatórios e imunossupressores.

## HIPERSENSIBILIDADE TIPO III

Hipersensibilidade tipo III é também conhecida como hipersensibilidade imune complexa. A reação pode ser geral (ex. doença do soro) ou envolve órgãos individuais incluindo pele (ex. lupus eritematoso sistêmico, reação de Arthus), rins (ex. nefrite do lupus), pulmões (ex. aspergilose), vasos sanguíneos (ex. poliarterite), juntas (ex. artrite reumatóide) ou outros órgãos. Esta reação pode ser o mecanismo patogênico de doenças causadas por muitos microrganismos.

A reação deve levar 3 - 10 horas após exposição ao antígeno (como na reação de Arthus). É mediada por complexos imunes solúveis. São na maioria de classe IgG, embora IgM possa estar também envolvida. O antígeno pode ser exógeno (bacteriano crônico, viral ou infecções parasitárias), ou endógeno (autoimunidade não órgão-específica: ex. lupus eritematoso sistêmico, LES). O antígeno é solúvel e não ligado ao órgão envolvido. Componentes primários são complexos imunes solúveis e complementos (C3a, 4a e 5a). O dano é causado por plaquetas e neutrófilos (Figura 4). A lesão contém primariamente neutrófilos e depósitos de complexos imunes e complemento. Macrófagos infiltrantes em estágios avançados podem estar envolvidos no processo de recuperação.

A afinidade do anticorpo e tamanho dos complexos imunes são importantes na produção de doença e na determinação do tecido envolvido. O diagnóstico envolve exame de biópsias do tecido para depósitos de Ig e complemento por imunofluorescência. A coloração imunofluorescente na hipersensibilidade tipo III é granular (ao contrário da linear no tipo II como visto na síndrome de Goodpasture). A presença de complexos imunes no soro e diminuição do nível do complemento também são diagnósticos. Turbidez mediada por polietileno-glicol (nefelometria), ligação de C1q e teste celular de Raji são utilizados para detectar complexos imunes. O tratamento inclui agentes anti-inflamatórios.

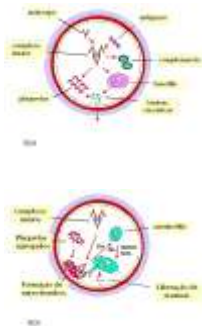


Figura 4. Mecanismo de dano em hipersensibilidade imune complexa



Figura 5  
Teste intradérmico Mantoux para tuberculose

## HIPERSENSIBILIDADE TIPO IV

Hipersensibilidade tipo IV é também conhecida como mediada por células ou hipersensibilidade tardia. O exemplo clássico dessa hipersensibilidade é a reação (Mantoux) tuberculínica (figura 5) que atinge um pico em 48 horas após a injeção do antígeno (PPD ou antiga tuberculina). A lesão é caracterizada por calosidade e eritema.

Tabela 3 - Reações de hipersensibilidade tardia				
Tipo	Tempo da reação	Aparência clínica	Histologia	Antígeno e local
contato	48-72 hr	eczema	linfócitos, seguido por macrófagos; edema de epiderme	epiderme (agentes químicos orgânicos, hera venenosa, metais pesados, etc.)
tuberculina	48-72 hr	calosidade local	linfócitos, monócitos, macrófagos	intraderme (tuberculina, lepromina, etc.)
granuloma	21-28 days	endurecimento	macrófagos, células epitelióides e células gigantes, fibrose	antígeno persistente ou presença de corpo estranho (tuberculose, lepra, etc.)

A hipersensibilidade tipo IV está envolvida na patogênese de muitas doenças autoimunes e infecciosas (tuberculose, lepra, blastomicose, histoplasmose, toxoplasmose, leishmaniose, etc.) e granulomas devido a infecções e antígenos estranhos. Uma outra forma de hipersensibilidade tardia é a dermatite de contato (hera venenosa (figura 6), agentes químicos, metais pesados, etc.) nos quais as lesões são mais papulares. Hipersensibilidade tipo IV pode ser classificada em três categorias dependendo do tempo de início e apresentação clínica e histológica (Tabela 3).



Figura 6 Hera venenosa CDC

Os mecanismos de dano na hipersensibilidade tardia incluem linfócitos T e monócitos e/ou macrófagos. Células T citotóxicas causam danos diretos enquanto que células auxiliares T (TH1) secretam citocinas que ativam células T citotóxicas e recrutam e ativam monócitos e macrófagos, que causam a maioria das lesões (figura 4). As lesões da hipersensibilidade tardia contém principalmente monócitos e algumas células T.

Linfocinas importantes envolvidas na reação da hipersensibilidade tardia incluem fator quimiotático dos monócitos, interleucina-2, interferon-gama, TNF alpha/beta, etc.

Testes diagnósticos in vivo incluem reação cutânea tardia (ex. teste Mantoux (figura 5) e teste local (para dermatite de contato). Testes in vitro para hipersensibilidade tardia incluem resposta mitogênica, linfo-citotoxicidade e produção de IL-2.

Corticosteróides e outros agentes imunossupressores são usados no tratamento.

**Tabela 4 - 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



**Você aprendeu sobre:**

Distinções entre diferentes tipos de hipersensibilidade.

Mecanismos de danos mediados pelo sistema imune.

Exemplos de tipos diferentes de hipersensibilidade e combinações entre eles.

Testes diagnósticos para doenças de hipersensibilidade e tratamentos.