HC FMUSP

MEDICINA USP

Instituto Central HCFMUSP

Alergia & Imunologia

Aplicação Clínica

2ª edição

Coordenador
Jorge Kalil

Editores
Antonio Abílio Motta | Rosana Câmara Agondi



Atheneu

ALERGIA & IMUNOLOGIA

Aplicação Clínica

ICHC-FMUSP

2ª Edição

ALERGOLOGIA E IMUNOLOGIA

Outros Livros de Interesse

A Didática Humanista de um Professor de Medicina – Decourt

A Questão Ética e a Saúde Humana – Segre

A Saúde Brasileira Pode Dar Certo – Lottenberg

Alergia e Imunologia na Infância e na Adolescência 2ª ed. – Grumach

Alergias Alimentares – De Angelis

Antibióticos e Quimioterápicos para o Clínico 2ª ed. – Walter Tavares

As Lembranças que não se Apagam – Wilson Luiz Sanvito

Artigo Científico – do Desafio à Conquista – Enfoque em Testes e Outros Trabalhos Acadêmicos – Victoria Secaf

A Vida por um Fio e por Inteiro – Elias Knobel

Células-tronco – Zago

Coluna: Ponto e Vírgula 7ª ed. – Goldenberg

Como Ter Sucesso na Profissão Médica – Manual de Sobrevivência 4ª ed. – Mário Emmanual Novais

Dicionário de Ciências Biológicas e Biomédicas – Vilela Ferraz

Dicionário Médico Ilustrado Inglês-Português – Alves

Dor – O que Todo Médico Deve Saber – Drummond

Epidemiologia 2ª ed. – Medronho

Fitoterapia – Bases Científicas e Tecnológicas – Viana Leite

Gestão Estratégica de Clínicas e Hospitais – Adriana Maria André

Guia de Consultório – Atendimento e Administração – Carvalho Argolo

Imunologia Clínica – Júlio Cesar Voltarelli

Imunologia da Mucosa Intestinal – Da Bancada ao Leito – Elia e Siffert

Manual do Clínico para o Médico Residente – Atala – UNIFESP

Medicina: Olhando para o Futuro – Protásio Lemos da Luz

Medicina, Saúde e Sociedade – Jatene

Memórias Agudas e Crônicas de uma UTI – Knobel

Nem só de Ciência se Faz a Cura 2ª ed. – Protásio da Luz

O que Você Precisa Saber sobre o Sistema Único de Saúde – APM-SUS

Prescrição de Medicamentos em Enfermaria – Brandão Neto

Série Atualizações Pediátricas – SPSP (Soc. Ped. SP)

Vol. 7 – Alergia, Imunologia e Pneumologia – Leone

Tratado de Alergia e Imunologia – ASBAI

Um Guia para o Leitor de Artigos Científicos na Área da Saúde – Marcopito Santos



ALERGIA & IMUNOLOGIA

Aplicação Clínica

ICHC-FMUSP

2ª Edição

Coordenador

Jorge Kalil

Editores

Antonio Abílio Motta

Rosana Câmara Agondi

Atheneu

Rio de Janeiro • São Paulo

2021

EDITORA ATHENEU

São Paulo — Rua Avanhandava, 126 – 8º andar
Tel.: (11) 2858-8750
E-mail: atheneu@atheneu.com.br

Rio de Janeiro — Rua Bambina, 74
Tel.: (21) 3094-1295
E-mail: atheneu@atheneu.com.br

CAPA: Equipe Atheneu
PRODUÇÃO EDITORIAL: ASA Produções Gráficas e Editorial

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

A358
2. ed.

Alergia e imunologia: aplicação clínica/coordenador Jorge Kalil; editores Antonio Abílio Motta, Rosana Câmara Agondi. – 2. ed. – Rio de Janeiro: Atheneu, 2021.
544 p.: il.; 24 cm.

Inclui bibliografia e índice
ISBN 978-65-5586-211-9

1. Medicina clínica. 2. Alergia. 3. Imunologia. I. Kalil, Jorge. II. Motta, Antonio Abílio. III. Agondi, Rosana Câmara.

21-70350 CDD: 616.97
CDU: 616-022

Camila Donis Hartmann – Bibliotecária – CRB-7/6472

09/04/2021 12/04/2021

MOTTA A.A., AGONDI R.C., KALIL J.
Alergia & Imunologia – Aplicação Clínica – ICHC-FMUSP – 2ª Edição

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU – Rio de Janeiro, São Paulo, 2021.

PARTE

1

Introdução à Alergia e à Imunologia

1

Introdução à Alergia e à Imunopatologia

Pedro Giavina-Bianchi ■ Jorge Kalil

Introdução

A evolução do sistema imunológico possibilitou a adaptação e o relacionamento harmonioso do homem com o meio ambiente. Por meio desse sistema, o organismo pode diferenciar o que é "próprio" do que é "alheio, estranho", viabilizando sua defesa contra outros seres e contra substâncias nocivas. Em 1798, Edward Jenner começava o desenvolvimento da vacina contra varíola, podendo-se considerar que naquele momento a ciência *imunologia* nascia como um ramo da microbiologia, propondo-se a estudar e a entender as respostas do corpo humano diante das substâncias externas. Com a descoberta de Jenner, surge também o conceito da profilaxia, que significa "a favor da proteção".

Pesquisadores têm demonstrado interesse crescente na Imunologia Clínica e Alergia, que, conjuntamente com a genética, vem sendo palco de estudos de extrema importância, alguns deles agraciados com prêmios Nobel nas últimas décadas. Com o avanço das pesquisas, observou-se que nem todas as respostas do sistema imunológico eram benéficas para o organismo. Em 1902, Richet e Portier relataram a ocorrência de anafilaxia em cães imunizados com toxina de caravela-portuguesa (*Physalia physalis*), organismo do grupo dos cnidários. Contrapondo-se à profilaxia, a anafilaxia significa "contra a proteção".

Posteriormente, em 1963, Gell e Coombs classificaram os mecanismos de hipersensibilidade em quatro tipos (I-II-III-IV). A reação de hipersensibilidade do tipo I é mediada pelo anticorpo IgE e está envolvida na anafilaxia, na urticária, na rinite e asma alérgicas. Tanto a reação de hipersensibilidade do tipo II, também denominada citotoxicidade celular desencadeada por anticorpos, quanto a do tipo III, que é induzida por imunocomplexos, são mediadas por anticorpos das classes IgG e IgM. As citopenias e a doença do soro são exemplos de reações de hipersensibilidade dos tipos II e III, respectivamente. A reação de hipersensibilidade do tipo IV compreende as reações celulares tardias, como a dermatite de contato, as dermatites exantemáticas, a síndrome de Stevens-Johnson, a necrólise epidérmica tóxica (NET) etc. Nos dias atuais, essa classificação ainda é um alicerce didático para o ensino e o estudo da fisiopatogenia das alergias, embora em muitas doenças ocorra mais de um mecanismo de hipersensibilidade envolvido, como na dermatite atópica (mecanismos tipos I e IV).

Para a compreensão da gênese de uma resposta imune protetora ou de uma resposta alérgica, foi fundamental a descrição de duas subpopulações de linfócitos T auxiliares em camundongos, realizada por Mosmann *et al*., em 1986.[1] De uma maneira didática, porém simplista, afirma-se que enquanto a resposta Th1 seria responsável pela defesa contra microrganismos intracelulares e de ex-

trema importância na resposta antitumoral, a resposta Th2 estaria envolvida nos processos alérgicos e na proteção contra verminoses. Na verdade, não há uma dicotomia da resposta imune nos perfis Th1 e Th2, mas pode haver polarização para um determinado perfil, dependendo das características da interação entre o sistema de defesa e os antígenos envolvidos e do microambiente onde a resposta imune está ocorrendo. Diversos grupos de pesquisadores têm procurado determinar quais seriam os fatores que levariam alguns clones de células T a montar uma resposta imune com um padrão predominantemente Th1 e outros clones com um padrão predominantemente Th2. Dentre esses fatores, pode-se citar: a genética do indivíduo; a natureza, a quantidade e a estrutura do antígeno; a porta de entrada do antígeno; as células que estão apresentando e a afinidade e a densidade de apresentação do antígeno; a presença no local da resposta imune de hormônios, citocinas, prostaglandinas e outros mediadores.[2-4] O sistema imune deve apresentar um balanço entre os polos de resposta imune Th1/Th2, o que depende da genética do indivíduo e da influência de fatores ambientais. A resposta imune é uma rede, com a atuação de diversas células que se comunicam pela secreção de citocinas e expressão de moléculas de adesão. Não há uma única célula ou um único mediador responsável pelas respostas alérgicas. De acordo com esse conceito, há uma tendência de utilizarmos o nome inflamação Tipo 2 e não mais Th2, reconhecendo a participação de diversas células no processo, inclusive do sistema imune inato, como as células linfoides inatas tipo 2 (ILC2).

Há evidências científicas que mostram aumento da prevalência das doenças alérgicas nas últimas décadas, o que estaria ocorrendo apesar do desenvolvimento contínuo da Medicina. Como seria necessário um período muito longo para que mutações genéticas ocorressem e fossem responsáveis pelo aumento da prevalência das alergias, as pesquisas se concentram em analisar como o meio ambiente poderia estar envolvido nesse aumento. O tabagismo, a história pessoal e familiar de atopia, o consumo de ácidos graxos poli-insaturados e a menor taxa de infecções na infância são fatores descritos que polarizariam para o padrão de resposta imune Th2.[5-7] O ambiente intrauterino apresenta perfil predominantemente Th2, possivelmente com o intuito de prevenir a rejeição do feto. Depois do parto, há uma maturação do sistema imunológico, com o desenvolvimento da resposta Th1. Tal desenvolvimento, que depende dos desafios que o sistema imune enfrenta, ocorreria mais lentamente e talvez de maneira incompleta no indivíduo atópico. A Hipótese da Higiene postula que a menor taxa de infecções na infância promoveria a manutenção do perfil Th2 e a menor evolução do perfil Th1. Hoje, a menor taxa de infecções decorre da vacinação, das melhores condições de saneamento básico, do maior uso de antibióticos e da diminuição do tamanho da família, com menor transmissão de quadros infecciosos entre irmãos. Entretanto, há muitas controvérsias na literatura e dificuldades em determinar todos os elementos que propiciam o aparecimento do fenótipo alérgico. Em parte, isso ocorre porque esses fatores interagem e dificilmente podem ser estudados de modo isolado. Por exemplo, constata-se que o ambiente rural previne o desenvolvimento de alergias.[8] O contato das crianças com agentes imunomoduladores do meio ambiente, como as micobactérias e os actinomicetos, poderia favorecer a manifestação de um fenótipo não atópico. Por outro lado, na zona rural, a poluição e a presença de alérgenos intradomiciliares são menores, o que também poderia explicar a taxa menor de alergias.

O aumento da prevalência das alergias é multifatorial, sendo necessárias novas pesquisas para confirmar os riscos relativos desses fatores e a maneira pela qual eles interagem entre si e com a genética, o conceito da epigenética. Cabe aos médicos, baseando-se nas evidências científicas, manipular esses fatores com o objetivo de prevenir e amenizar as doenças alérgicas. Depois da revolução da medicina baseada em evidências com a elaboração de diversas diretrizes, estamos vivenciando a revolução da medicina personalizada. Esses dois paradigmas não são antagônicos, pelo contrário, são complementares. A medicina personalizada baseia-se no princípio de que o mesmo estímulo externo (meio ambiente) induz doenças com manifestações clínicas diversas (fenótipo), mediadas por distintos mecanismos fisiopatológicos (endótipo) em diferentes indivíduos (genótipo). Sir William Osler (1849-1919), médico reconhecido mundialmente por suas contribuições científicas, afirmava

que a medicina é uma ciência e uma arte. A elaboração de uma diretriz embasada em evidências é exercer a medicina como ciência. Utilizar tais diretrizes como orientação, mas atender os pacientes com seus diversos fenótipos de maneira personalizada é uma arte. As diretrizes são elaboradas a partir das evidências científicas produzidas nos estudos e têm o intuito de unificar o conhecimento sobre determinado assunto, padronizando o manejo das doenças. Elas são importantes, pois norteiam e auxiliam o atendimento médico, além de serem aplicáveis a considerável proporção de pacientes. Entretanto, nem todo paciente visto em consultório tem características semelhantes às dos participantes de ensaios clínicos e, portanto, a assistência médica necessita ser individualizada.

A Imunologia Clínica e Alergia aborda tanto doenças de alta prevalência quanto doenças raras graves que são negligenciadas e subdiagnosticadas. Por exemplo, estima-se que 10% da população mundial tenha asma e 30%, rinite. Com relação às doenças raras, há um hiato de pelo menos dez anos entre o início dos sintomas e o diagnóstico da imunodeficiência comum variável ou do angioedema hereditário, e a taxa de mortalidade dos pacientes não diagnosticados com essas enfermidades é muito alta. A especialidade Imunologia Clínica e Alergia, que permeia e interage com grande número de outras disciplinas, vem se tornando mais resolutiva e proativa, com foco na promoção do bem-estar do ser humano, como um ser biopsicossocial e espiritual. Hoje, preconiza-se que a medicina seja de precisão e apresente quatro características principais, sendo denominada a "Medicina dos quatro Ps". Ela deve ser personalizada, preventiva, preditiva e participativa.

Referências bibliográficas

1. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. J Immunol. 1986; 136:2348-57.
2. Romagnani S. Development oh Th1- or Th2-dominated immune response: what about the polarizing signals? Int J Clin Lab Res. 1996; 26:83-98.
3. Kourilsky P, Truff a-Bachi P. Cytokine fields and the polarization of the immune response. TRENDS in Immunology. 2001; 22:502-9.
4. Jankovic D, Liu Z, Gause WC. Th1- and Th2-cell commitment during infectious disease: asymmetry in divergent pathways. TRENDS in Immunology. 2001; 22:450-7.
5. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. Br Med J. 1989; 299:1259-60.
6. von Mutius E, Martinez FD, Fritzsch C, Nicolai T, Reitmeir P, Thiemann HH. Skin test reactivity and number of siblings. Br Med J. 1994; 308:692-5.
7. Haby MM, Peat JK, Marks GB, Woolcock AJ, Leeder SR. Asthma in preschool children: prevalence and risk factors. Thorax. 2001; 56:589-95.
8. Kilpeläinen M, Terho EO, Helenius H, Koskenvuo M. Farm environment in childhood prevents the development of allergies. Clin Exp Allergy. 2000; 30:201-8.