Erros Inatos da IMUNIDADE



Ekaterini Goudouris
Anete Sevciovic Grumach
Antonio Condino Neto
Carolina Aranda
Dirceu Solé

ASBAI
Associação Brasileira de Alergia e Imunologia
Atheneu

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

Erros Inatos da Imunidade

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS



Erros Inatos da Imunidade

Editores

Ekaterini Goudouris

Anete Sevciovic Grumach

Antonio Condino Neto

Carolina Aranda

Dirceu Solé

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

ASBAI
Associação Brasileira de Alergia e Imunologia

Atheneu
Rio de Janeiro • São Paulo
2023

EDITORA ATHENEU

São Paulo — *Rua Maria Paula, 123 – 13° andar*
Conjuntos 133 e 134
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: Paulo Verardo
PRODUÇÃO EDITORIAL: Villa

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

E68

Erros inatos da imunidade / Ekaterini Goudouris ... [et al.]. - 1. ed. - Rio de Janeiro : Atheneu, 2023.

Inclui bibliografia e índice.
ISBN 978-65-5586-778-7

1. Imunologia. 2. Imunidade. 3. Sistema imunológico. 4. Doenças imunológicas. I. Goudouris, Ekaterini.

23-85658

CDD: 616.97
CDU: 616-022

Meri Gleice Rodrigues de Souza - Bibliotecária - CRB-7/6439
16/08/2023 21/08/2023

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU – Rio de Janeiro, São Paulo, 2023.

Parte 1

Imunologia Básica

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

Visão Geral do Sistema Imunológico

Antonio Condino Neto | Ranieri Coelho Salgado | Sarah Maria da Silva Napoleão

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

Introdução

O sistema imunológico está presente em todo o organismo e é composto por um conjunto de células, órgãos, tecidos e moléculas que atuam de maneira orquestrada para preservar a homeostase, a chamada "resposta imunológica". Há células circulantes no sangue e linfa, células teciduais em órgãos linfoides primários (medula óssea e timo) e secundários (gânglios linfáticos, baço e sistema imune das mucosas), além de células nos diversos tecidos do corpo humano. À semelhança do sistema nervoso, o sistema imunológico reconhece e organiza aferências e eferências.[1]

O sistema imune

Didaticamente, o sistema imune é classificado em sistema imune inato e sistema imune adaptativo. O **sistema imune inato** é a primeira linha de defesa do organismo contra infecções. É mediado por mecanismos preexistentes e envolve o reconhecimento de estruturas padrão existentes na natureza, tornando mais rápida sua ação contra patógenos. A imunidade inata dispõe de barreiras físicas, oriundas do aparato epitelial; e barreiras moleculares, oriundas de substâncias antimicrobianas, produzidas naturalmente por células do tecido epitelial. Dispõe também de proteínas séricas (sistema complemento), mediadores inflamatórios e células fagocíticas. O sistema imune inato reconhece estruturas comuns a diversos micro-organismos, os padrões moleculares associados a patógenos (*pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs)) assim como a presença de dano tecidual por meio de padrões moleculares associados a dano tecidual (*damage-associated molecular patterns* (DAMPs)).[1] A concepção de que a resposta inata não produz memória tem sido questionada mais recentemente, ainda que esta seja menos duradoura e específica do que aquela da imunidade adaptativa, e tem sido denominada "imunidade treinada".[2]

A **imunidade adaptativa,** por sua vez, necessita de um tempo maior para se desenvolver. Como o próprio nome sugere, a imunidade adaptativa promove respostas mais adaptadas para o antígeno ao qual está sendo exposta. Consegue reconhecer uma grande quantidade de antígenos próprios (*self*) e não próprios (*non-self*), além de promover uma resposta específica e eficaz, mediada por mecanismos celulares específicos (linfócitos T) e anticorpos (linfócitos B).[1,3] Tem ampla diversidade e capacidade de gerar memória imunológica que potencializa respostas futuras a um mesmo antígeno, além de apresentar reatividade ao próprio (*self*).

Os **leucócitos** são as principais células do sistema imunológico. É na medula óssea que ocorre o processo de produção de diversas células, denominado "hematopoiese" (Figura 1.1). A partir de células-tronco pluripotentes indiferenciadas, diferenciam-se linhagens progenitoras mieloides e progenitoras linfoides. As hemácias e os megacariócitos (que originam as plaquetas) também são produzidas na medula óssea.

A linhagem mieloide promove a formação das células fagocíticas mononucleares denominadas "monócitos". Também originam as células polimorfonucleares granulares denominadas "neutrófilos", "eosinófilos" e "basófilos". No tecido, os monócitos se diferenciam em macrófagos. Entretanto, existem células imunes residentes em outros órgãos, desenvolvidas ainda no período embrionário. Os macrófagos do cérebro (microglia), do fígado (células de Kupffer), dos ossos (osteoclastos) e os alveolares do pulmão são alguns exemplos dessas células residentes.[3]

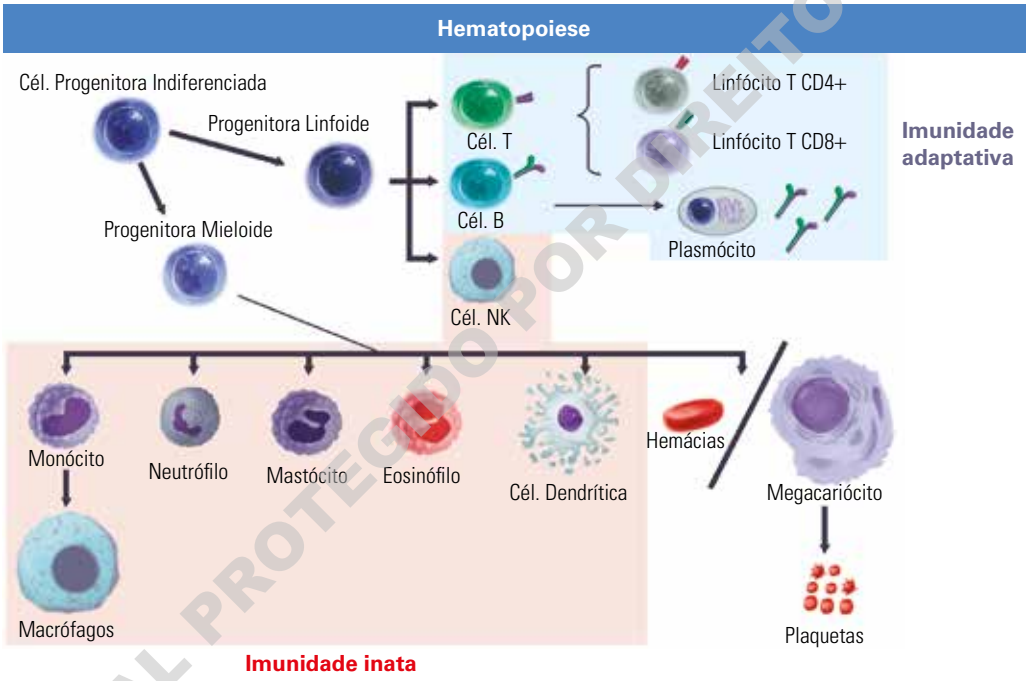


Figura 1.1. Hematopoiese sanguínea, em destaque as células atuantes da imunidade inata e adaptativa. Criado com BioRender.

Fonte: Desenvolvida pela autoria.

Os **macrófagos** compõem o sistema mononuclear fagocitário. São células-chaves, tanto na imunidade inata como na adaptativa, em um contexto sistêmico, pois são capazes de fagocitar e destruir patógenos; além de apresentarem antígenos e de secretarem citocinas que orquestram o processo inflamatório e de migração de células da circulação para o sítio de inflamação. Macrófagos são capazes, quando ativados de forma alternativa, de promover o reparo tecidual por meio da secreção de fatores angiogênicos e da remoção de células mortas locais.

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

As **células dendríticas** também são originadas de um precursor mieloide. Têm uma função crucial no processo de apresentação de antígenos e de ativação de linfócitos, promovendo um elo entre a resposta imune inata e a adquirida. Da mesma forma que os macrófagos, as células dendríticas são mononucleares fagocíticas, dotadas de projeções membranosas que possibilitam a captura de diversas partículas. Estão amplamente distribuídas em diversos tecidos, como os linfoides, o epitélio mucoso e no parênquima dos órgãos.

Os **neutrófilos** pertencem ao grupo de células polimorfonucleares granulares, capazes não somente de eliminar patógenos por fagocitose, tal qual os macrófagos, mas também dotadas de grânulos citoplasmáticos aurofílicos ricos em moléculas com capacidade microbicida, juntamente com grânulos contendo colagenase e elastase, que, fundidos ao núcleo dos neutrófilos, formam uma rede de captura extracelular de patógenos denominada *neutrophils extracellular traps* (NETs). Os neutrófilos são as primeiras células a serem recrutadas na circulação para o sítio de inflamação porque eles têm um tempo de vida curto, se comparado com o das demais células imunes.

Os **mastócitos** derivam da linhagem mielocítica e são ricos em grânulos contendo, principalmente, histamina e heparina, além de outros mediadores inflamatórios que afetam a função dos vasos e tecidos. Desempenham papel fundamental nas reações de hipersensibilidade na pele e nas mucosas, na medida em que expressam receptores de alta afinidade para anticorpos imunoglobulina E (IgE).

Os **eosinófilos** são células que contêm grânulos citoplasmáticos ricos em moléculas capazes de causar danos na superfície dos parasitas. Apresentam também substâncias aptas a afetar as células do próprio organismo e as paredes dos vasos que contêm afinidade de ligação com ácidos. São células presentes nas reações de hipersensibilidade mediadas por IgE.

Os progenitores da linhagem linfoide promovem a formação dos linfócitos e das **células *natural killer* (NK)**. As células NK são células que têm atividade citotóxica similar àquela dos linfócitos T, porém fazem parte da imunidade inata e detêm um papel relevante nas respostas imunes contra neoplasias e infecções virais. Isso ocorre, especialmente, por sua gama de receptores distintos, que reconhecem quando as células do organismo não estão em seu estado "normal", fato comum em processos oncogênicos, ou quando param de expressar moléculas próprias, como a molécula de histocompatibilidade (MHC), uma característica comum em infecções virais.

Os **linfócitos** são os personagens principais na resposta imune adaptativa, pois constituem entre 25% e 35% dos leucócitos e expressam receptores específicos para diferentes antígenos. São divididos em duas grandes categorias: linfócitos B e linfócitos T. Os linfócitos se desenvolvem na medula óssea, porém terminam seu processo de desenvolvimento e maturação em locais distintos; os linfócitos T, no timo; os linfócitos B, na medula e nos órgãos linfoides secundários.

Os linfócitos que nunca foram apresentados a um antígeno são denominados *naïve*. Eles circulam pela linfa e pelo sangue e residem em diversos órgãos linfoides secundários, como o baço e os linfonodos. Os linfonodos, por exemplo, são locais repletos de linfócitos T *naïve* que aguardam apresentação pelas células dendríticas para serem ativados. Os linfócitos também são os responsáveis pela manutenção da memória imunológica como células que já tiveram contato com antígeno, foram ativadas e sobreviveram ao final da resposta, mantendo-se em estado quiescente, possibilitando uma resposta eficaz mais rápida, caso haja exposição repetida ao mesmo antígeno.

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

Os **linfócitos B** são células que, em sua fase efetora (plasmócitos), produzem glicoproteínas séricas denominadas de anticorpos ou imunoglobulinas (Ig), principais mediadores da resposta imune adaptativa humoral eficiente contra patógenos extracelulares. As Ig também têm grandes grupos de classificação, de acordo com suas cadeias principais de recombinação. São elas: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM. Apresentam diversos subgrupos com funções distintas, como as habilidades de neutralização de toxinas, a opsonização de patógenos e o início da transdução de sinal em algumas células. Há também alguns subtipos de linfócitos B, por exemplo: as células B foliculares, mais presentes no baço, que são capazes de produzir anticorpos e têm receptor do tipo Ig de superfície com especificidade diversa; as células B da zona marginal, presentes no baço e produtoras de anticorpos, apesar de terem receptores com especificidade limitada e as células B1, cujo receptor tem especificidade limitada, mas que produzem os anticorpos circulantes (ou naturais) e localizam-se mais comumente na cavidade peritoneal e nos tecidos mucosos.

Os **linfócitos T** são células mediadoras da resposta imune adaptativa celular, capazes de eliminar infecções por patógenos intracelulares. Além disso, orquestram a ativação de outras células para uma ação efetiva conjunta. Os linfócitos T reconhecem e respondem majoritariamente aos antígenos associados apresentados via complexo principal de histocompatibilidade-peptídeo (MHC). A ativação dos linfócitos segue uma série de etapas sequenciais que se iniciam com a síntese de novas proteínas, como as citocinas, necessárias para ativação de diversas outras células quando se ligam a seus receptores específicos.

Há diversos grupos de linfócitos T, entre eles estão os linfócitos T CD8+, habilitados para ações citotóxicas e os linfócitos T CD4+, auxiliares (*helper*). Os linfócitos T citotóxicos (CTLs) compreendem um grupo celular com receptor TCR heterodimérico alfa-beta (α/β), de especificidade diversa para o complexo MHC classe I-peptídeo apresentado pelas células apresentadoras de antígeno (*antigen presenting cells* (APCs)), capaz de desencadear a morte da célula-alvo, incitando vias intrínsecas e extrínsecas de apoptose de células infectadas por patógenos intracelulares.

Os linfócitos T auxiliares (Th) englobam células que têm receptores TCR heterodimérico alfa-beta (α/β), dotados de especificidade diversa para o complexo MHC classe II-peptídeo. Os linfócitos Th, pelas citocinas produzidas, orquestram uma gama de ações celulares efetivas contra patógenos intra e extracelulares e células neoplásicas. Entre suas funções estão: ativação clássica e alternativa dos macrófagos; ativação de neutrófilos e eosinófilos; estimulação da inflamação e da produção de anticorpos por linfócitos B. Os linfócitos Th dispõem de diversos subgrupos, destacam-se, sobremaneira, os Th1, Th2, Th17. Atuam habilmente na defesa contra diferentes patógenos e são responsáveis por causar lesões teciduais em doenças, caracteristicamente, imunológicas. Os subgrupos distinguem-se, sobretudo, pelas citocinas produzidas e sua maneira de afetar os fatores de transcrição expressos de uma célula para outra.[1]

As células Th1 efetoras produzem citocinas denominadas "interferon gama" (IFN-γ), que incitam ações decisivas em macrófagos e sua ativação clássica para destruição de patógenos intracelulares. Os linfócitos Th1 participam ativamente no desenvolvimento de doenças autoimunes e de inflamações crônicas. As células Th2 efetoras produzem citocinas como as interleucinas (IL)-4, IL-5 e IL-13, que atuam em eosinófilos e mastócitos contra parasitas e helmintos; agem também na ativação alternativa de macrófagos para um perfil mais reparador. Os linfócitos Th2 são peças-chaves nas doenças alérgicas. Os linfócitos Th17 produzem citocinas IL-17 e IL-22 e influenciam principalmente na ativação e no recrutamento de neutrófilos, células eficazes contra patógenos extracelulares. Além disso, as células Th17 também estão ativas em doenças autoimunes e inflamação.[1,3]

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

Reações de hipersensibilidade

Sabe-se que as respostas desencadeadas pelo sistema imunológico têm função primordial na defesa do organismo. O processo defensivo, porém, pode provocar danos tecidual, especialmente por causa de uma resposta inflamatória exagerada, contra um patógeno ou contra um grupo destes antígenos ambientais ou, até mesmo, antígenos endógenos – do próprio indivíduo. A essas reações exacerbadas denominou-se "reações de hipersensibilidade".[4]

A primeira categorização para este conjunto de reações, e que é utilizada até hoje, foi desenvolvida por Phillip Gel e Robin Coombs, em 1963. Gel e Coombs tipificaram as quatro diferentes categorias de hipersensibilidade, levando em consideração a duração e a origem da reação.[5] É a partir dessa classificação que o conjunto de reações de hipersensibilidade será abordado e, na Figura 1.2, observam-se os mecanismos associados a essas reações.

Reação de hipersensibilidade do tipo I

A hipersensibilidade do tipo I, ou reação do tipo imediata, é mediada via anticorpos IgE, previamente produzidos durante o período conhecido como "sensibilização". Neste período, o organismo é exposto a alérgenos, como ácaros, pelos/epitélio de animais ou polens. Essa exposição desencadeia ativação e resposta de linfócitos B para iniciarem a produção de anticorpos IgE específicos ao alérgeno em questão; e a produção de células B residuais de memória, que permanecem em latência para exposições subsequentes.[6]

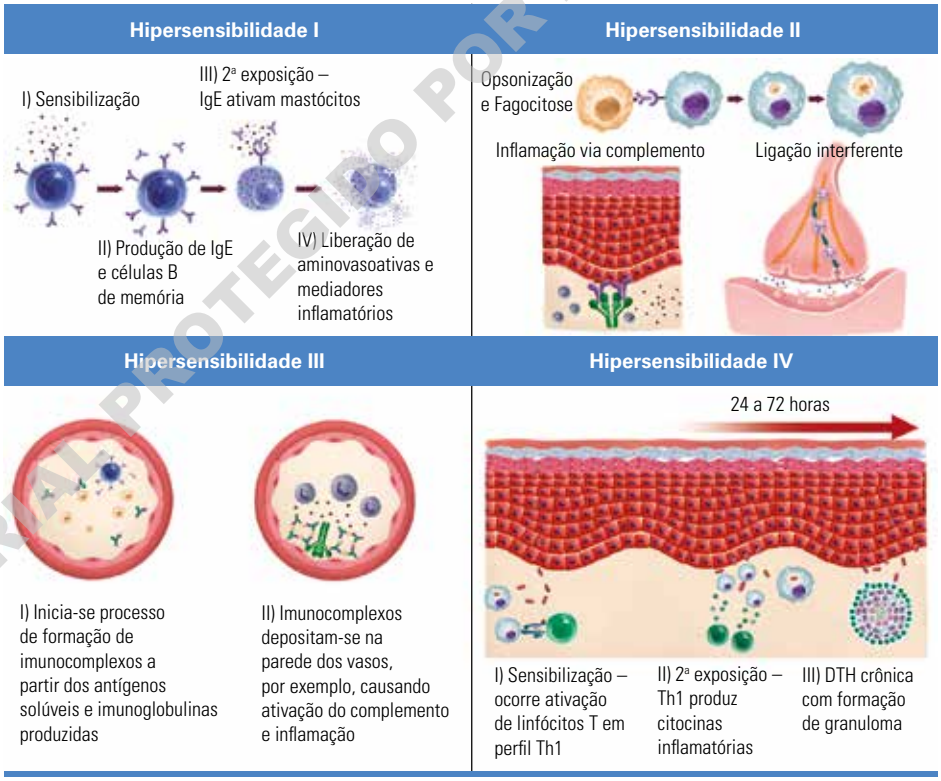


Figura 1.2. Mecanismos associados aos tipos de hipersensibilidade. Criado com BioRender.

Fonte: Desenvolvida pela autoria.

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

A reação de hipersensibilidade acontece em uma segunda exposição ao alérgeno, ou seja, as células B de memória sofrem rápida ativação e expansão clonal, passando a produzir grande quantidade de IgE. Esses anticorpos ligam-se a receptores FcεRI presentes na superfície de basófilos e de mastócitos, gerando uma cascata de sinalização que culmina na degranulação e, portanto, na liberação de mediadores. Os diferentes fatores liberados estão associados às duas fases da reação – imediata e tardia.

Mediadores como histamina, prostaglandina D_2, leucotrienos D_4 e fator ativador de plaquetas são liberados dos grânulos celulares e tornam-se responsáveis pela resposta vascular imediata, que se caracteriza pela formação de pápula local e de eritema, que ocorre minutos após a exposição ao alérgeno. Entre os efeitos biológicos desses e outros mediadores liberados estão a vasodilatação, o aumento da permeabilidade vascular, a contração da musculatura lisa e brônquica, além de certo grau de quimiotaxia.

Além de fatores imediatos que geram a resposta descrita anteriormente, há ainda fatores produzidos e liberados de modo mais lento – em torno de 2 a 4 horas depois – e que compõem as reações de fase tardia. Os mastócitos ativados liberam citocinas como o fator de necrose tumoral (TNF), que promove o aumento de moléculas de adesão ao endotélio vascular e a migração leucocitária para o sítio de reação. Entre os leucócitos, estão linfócitos Th2 ativados, produtores de citocinas IL-4, IL-5 e IL-13, importantes estímulos para ativação e recrutamento de eosinófilos, bem como para o aumento da produção de IgE por linfócitos B. Assim, o resultado é um infiltrado inflamatório caracterizado pela presença de eosinófilos, linfócitos Th2, e outros tipos celulares, como neutrófilos. Essa reação inflamatória tardia tem potencial para causar dano ao tecido, com pico em até 24 horas.

As formas mais comuns de alergia são a asma, a rinite alérgica, a dermatite atópica, além de alergias a alimentos e a fármacos.[7] Há susceptibilidade genética a essas e a outras doenças alérgicas, sendo essa de caráter multigênico, um exemplo de prevalência de resposta Th2, bem como de suas citocinas de assinatura.

Reação de hipersensibilidade do tipo II

A hipersensibilidade do tipo II, também denominada "citotoxicidade mediada por anticorpos", constitui-se em respostas imunes desencadeadas em caráter protetivo, seja contra infecções variadas, seja contra células que se apresentam defeituosas. Essa resposta advinda de anticorpos pode ser danosa ao tecido, quando anticorpos IgG e IgM são direcionados a antígenos endógenos, presentes na membrana celular. O dano ao tecido, ou às funções celulares, pode ser provocado por três mecanismos principais: opsonização e fagocitose; inflamação; e ligação interferente.

Esses anticorpos contra os antígenos de superfície celular são capazes de opsonizá-los, bem como ativar o sistema complemento. O resultado é a fagocitose da célula e posterior destruição celular por fagócitos que têm receptores para porção Fc de imunoglobulinas ou para proteínas do complemento. Além disso, a inflamação também é decorrente da ativação do complemento; produtos dessa ativação são capazes de promover o recrutamento de macrófagos e fagócitos que, no local da reação, geram produtos lesivos ao tecido, como espécies reativas de oxigênio. Esses mecanismos estão envolvidos na anemia hemolítica autoimune, na qual os anticorpos reagem a proteínas eritrocíticas, por exemplo.

Com relação ao mecanismo de ligação interferente, os anticorpos podem ser específicos para receptores e estes podem interferir na função do mesmo, seja por ocupação do sítio de ligação, seja por ativação constitutiva, a exemplo da miastenia grave, em que o

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

anticorpo é específico ao receptor de acetilcolina, impedindo a ligação desse neurotransmissor e, consequentemente, impedindo o desempenho de sua função.[8]

Reação de hipersensibilidade do tipo III

A reação de hipersensibilidade do tipo III, também denominada "mediada por complexos imunes", envolve, como o nome sugere, mecanismo de deposição de complexos antígeno-anticorpo com posterior inflamação e ativação do sistema complemento. Em geral, os imunocomplexos formados são solubilizados e removidos da circulação por mecanismo envolvendo o próprio complemento. Os fragmentos gerados durante a ativação desse sistema ligam-se aos anticorpos, impedindo as interações não covalentes que os mantêm próximos. Além disso, os eritrócitos têm receptores para fragmentos do complemento e, assim, carregam-nos pela corrente sanguínea até o baço ou fígado, onde serão removidos por fagócitos.[9]

Durante a produção excessiva de imunocomplexos, quando há alta carga antigênica, haverá favorecimento de precipitação dos complexos imunes na parede dos vasos sanguíneos e dos tecidos. A deposição de imunocomplexos pode ocasionar ativação de leucócitos, além do próprio sistema complemento, com liberação de fatores inflamatórios, enzimas e radicais livres; gerando inflamação no sítio de deposição e, inclusive, uma alça de amplificação para formação de mais imunocomplexos. Isso possibilita o desenvolvimento de lesões teciduais que podem ser graves e de longa duração, frequentemente associadas a locais de filtração, como nas sinóvias e glomérulos renais.

Reação de hipersensibilidade do tipo IV

As reações de hipersensibilidade do tipo IV são mediadas, principalmente, por linfócitos T. Essas reações, usualmente, desenvolvem-se depois da fase inicial de sensibilização, em torno de 24 horas após o contato com o antígeno, razão pela qual também são denominadas "hipersensibilidade do tipo tardio" (DTH).

Durante a fase de sensibilização, ocorre o primeiro contato com o antígeno, que pode ter origem microbiana, de produtos químicos, bem como em outros antígenos do ambiente. As células T CD4+ com TCR específico para o antígeno em questão, após apresentação antigênica via MHC de classe II presente em células apresentadoras de antígeno (APCs), são ativadas em células efetoras de memória. Dessa forma, durante uma segunda exposição, a reação de hipersensibilidade é montada, produzindo um efeito clássico, como observado na dermatite de contato.[10]

Entretanto, quando há caráter de cronicidade (DTH crônica), esse processo pode resultar na formação de granulomas, em que as células T presentes, bem como os macrófagos, continuam produzindo e secretando citocinas e fatores de crescimento. Isso proporciona inflamação crônica com alteração da morfologia tecidual, na qual o tecido sofre processo de fibroplasia. Ademais, alterações celulares em macrófagos também podem ocorrer, pois estes podem se fundir formando células gigantes multinucleadas. Essa reação granulomatosa é uma tentativa de controlar o processo desencadeador da inflamação, mas termina por se tornar uma causa de lesão tecidual.[10]

Considerações finais

Em resumo, a imunologia básica estuda um conjunto de células, órgãos, tecidos e moléculas, e seus respectivos papéis fundamentais, no processo de resposta imune.

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

O sistema imune inato é a primeira e mais imediata defesa do organismo, enquanto o sistema imune adaptativo demanda mais tempo para desenvolver sua resposta, constituindo-se em uma resposta mais especializada e eficaz.

A imunologia clínica procura estudar as disfunções hereditárias ou adquiridas do sistema imune, como as imunodeficiências e as doenças autoimunes. As imunodeficiências primárias ou os erros inatos da imunidade (EII) compreendem um conjunto de mais de 480 doenças monogênicas que envolvem maior susceptibilidade a infecções, desregulação imunológica (autoimunidade, autoinflamação, formas extremas de alergia), susceptibilidade ao câncer e, muitas vezes, associação a síndromes amplas e complexas.[11] O estudo desse grupo de doenças tem ampliado o conhecimento sobre o funcionamento do sistema imune, sendo estas consideradas verdadeiros experimentos da natureza.[12]

Referências bibliográficas

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Imunologia celular e molecular. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.
2. Netea MG, Domínguez-Andrés J, Barreiro LB, Chavakis T, Divangahi M, Fuchs E, et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. Nature Reviews Immunology. 2020;20(6):375-88.
3. Male D, Brostoff J, Broth D, Roitt I. Imunologia. 8th ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.
4. Basu S, Banik BK. Hypersensitivity: an overview. Immunol Curr Res. 2018;2(1). [2023 Mai. 17]. Disponível em: http://www.rnlkwc.ac.in/pdf/study-material/zoology/hypersensitivity-an-overview.pdf.
5. Uzzaman A, Cho SH. Chapter 28: classification of hypersensitivity reactions. Allergy Asthma Proc. 2012;33(Suppl 1):96-9. doi: 10.2500/aap.2012.33.3561.
6. Chen CB, Abe R, Pan RY, Wang CW, Hung SI, Tsai YG, et al. An updated review of the molecular mechanisms in drug hypersensitivity. J Immunol Res. 2018;2018:6431694. doi: 10.1155/2018/6431694.
7. Vaillant AAJ, Zito PM. Immediate hypersensitivity reactions. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. [2023 Mai. 17]. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30020687/.
8. Castro-Suarez Sheila, Caparó-Zamalloa César, Meza-Vega María. Actualización en Miastenia gravis: an Update. Rev Neuropsiquiatr [Internet]. 2017 Oct [citado 2022 Ago 01]; 80(4): 247-60. [2023 Mai. 17]. Disponível em: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-85972017000400004&lng=es. http://dx.doi.org/https://doi.org/10.20453/rnp.v80i4.3239.
9. Aibara N, Ohyama K. Revisiting immune complexes: key to understanding immune-related diseases. Advances in Clinical Chemistry. 2020;96:1-17.
10. Czarnobilska E, Obtułowicz K, Wsołek K. Type IV of hypersensitivity and its subtypes. Przegląd lekarski. 2007;64(7-8):506-8.
11. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the international union of immunological societies expert committee. [published online ahead of print, 2022 Jun 24]. J Clin Immunol. 2022;1-35. doi: 10.1007/s10875-022-01289-3.
12. Fischer, A. Human primary immunodeficiency diseases: a perspective. Nature Immunology. 2004; 5(1):23-30.

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS