

SMMR

Série Manual do Médico-Residente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Coordenadores da Série

Jose Otavio Costa Auler Junior

Luis Yu

Imunologia Clínica e Alergia

Editores do Volume

Jorge Kalil

Fábio Fernandes Morato Castro









SÉRIE MANUAL DO MÉDICO-RESIDENTE

IMUNOLOGIA CLÍNICA E ALERGIA

HC FMUSP
MEDICINA USP
HC FMUSP EEP Escola de Educação Permanente
Atheneu

SÉRIE MANUAL DO MÉDICO-RESIDENTE

Coordenadores da Série
Jose Otavio Costa Auler Junior
Luis Yu

- *Acupuntura e Medicina Tradicional Chinesa*
- *Alergia e Imunologia*
- *Cardiologia*
- *Cirurgia*
- *Cirurgia de Cabeça e Pescoço*
- *Cirurgia do Aparelho Digestivo*
- *Cirurgia Geral*
- *Cirurgia Pediátrica*
- *Cirurgia Plástica*
- *Cirurgia Torácica*
- *Cuidados Paliativos – Falências Orgânicas*
- *Dermatologia*
- *Endocrinologia e Metabologia*
- *Endoscopia*
- *Gastroenterologia e Hepatologia*
- *Genética Médica*
- *Geriatria*
- *Ginecologia e Obstetrícia*
- *Mastologia*
- *Medicina de Família e Comunidade*
- *Medicina Legal e Perícia Médica*
- *Neurocirurgia*
- *Neurologia*
- *Neurologia Infantil*
- *Nutrologia*
- *Ortopedia*
- *Otorrinolaringologia*
- *Patologia*
- *Pediatria*
- *Pneumologia*
- *Radiologia e Diagnóstico por Imagem*
- *Radioterapia*
- *Reumatologia*
- *Transplante*
- *Urologia*



SMMR

Série Manual do Médico-Residente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Coordenadores da Série
JOSE OTAVIO COSTA AULER JUNIOR
LUIS YU

VOLUME

IMUNOLOGIA CLÍNICA E ALERGIA

Editores do Volume
JORGE KALIL
FÁBIO FERNANDES MORATO CASTRO

HC FMUSP
MEDICINA USP
HC FMUSP EEP Escola de Educação Permanente
Atheneu

EDITORA ATHENEU

São Paulo	—	*Rua Maria Paula, 123 - 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: MKX Editorial

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

I29

Imunologia clínica e alergia / coordenadores da série Jose Otavio Costa Auler Jr, Luis Yu; editores do volume Fábio Fernandes Morato Castro, Jorge Kalil. - 1. ed. - Rio de Janeiro : Atheneu, 2022.
: il. ; 18 cm. (Manual do médico-residente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo)

Inclui bibliografia e índice
ISBN 978-65-5586-502-8

1. Medicina clínica. 2. Alergia. 3. Imunologia. I. Auler Jr, Jose Otavio Costa. II. Yu, Luis. III. Castro, Fábio Fernandes Morato. IV. Kalil, Jorge. V. Série.

22-76949

CDD: 616.97
CDU: 616-022

Meri Gleice Rodrigues de Souza - Bibliotecária - CRB-7/6439

30/03/2022 04/04/2022

CASTRO, F.F.M.; KALIL, J.
Série Manual do Médico-Residente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Volume Imunologia Clínica e Alergia.

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU – Rio de Janeiro, São Paulo, 2022.

Seção 1

Geral

Capítulo 1

Mecanismos de hipersensibilidade

Myrthes Anna Maragna Toledo Barros
Érica Maria Martins Coutinho
Jorge Kalil

O termo hipersensibilidade corresponde a uma reação exacerbada ou inapropriada da resposta imune que causa inflamação e lesão tecidual. Inicialmente, as reações de hipersensibilidade foram classificadas nos tipos I, II e III, mediadas por anticorpos, e tipo IV, mediada por células T. Recentemente, o melhor conhecimento da interação entre as imunidades inata e adaptativa na geração dos processos inflamatórios levou à reclassificação das reações de hipersensibilidade em subtipos (ver adiante). Cabe ressaltar que essa classificação é didática, uma vez que dois ou mais tipos de hipersensibilidade podem estar implicados em uma mesma doença.[1,3,4,9]

Reações de hipersensibilidade tipo I

Ocorrem imediatamente após ativação de receptores na superfície de células efetoras responsáveis pela transmissão dos sinais de ativação intracelular, o que resulta na liberação de mediadores inflamatórios.

As reações do tipo I podem ser IgE mediadas ou não IgE mediadas. Os mediadores liberados recrutam e ativam outras células inflamatórias, especialmente eosinófilos, que por sua vez liberam uma ampla gama de mediadores, propagando deste modo reações alérgicas em cadeia. Estes, por sua ação conjunta, são responsáveis pelas manifestações das diversas doenças alérgicas.[1,3,4]

Reações de hipersensibilidade tipo I IgE mediadas

São desencadeadas após ligação de alérgenos multivalentes a duas moléculas contíguas de IgE pré-fixadas em seus receptores na superfície celular:

1. Receptores de alta afinidade (FcεRI) presentes em mastócitos (em tecidos) e basófilos (sangue periférico), responsáveis pela transmissão do sinal para a desgranulação e liberação de mediadores inflamatórios.
2. Receptores de baixa afinidade (FcεRII ou CD23), presentes em macrófagos, linfócitos T e B, células dendríticas, eosinófilos e plaquetas, que estão envolvidos na síntese de IgE e na lise de parasitas, através do mecanismo de citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC).

A expressão dos dois tipos de receptores é regulada positivamente pelos níveis da citocina IL-4 e pela concentração sérica de IgE, constituindo um mecanismo de amplificação das reações alérgicas [1,3,4]

Mastócitos

Após ativação, liberam 3 tipos de mediadores: pré-formados, presentes em grânulos; neoformados, originados do metabolismo do ácido araquidônico presente em fosfolípides da membrana celular; e mediadores gerados por transcrição gênica[1,3,4] (Tabela 1.1).

Tabela 1.1. Mediadores liberados pela ativação de mastócitos, suas principais características e ações.

Mediadores pré-formados armazenados em grânulos intracitoplasmáticos
• Histamina, amina biogênica vasoativa: contratura da musculatura lisa dos brônquios (broncospasmo). Contratura de células endoteliais (aumento da permeabilidade, vasodilatação, edema, hipotensão e taquicardia). Estímulo do trato gastrointestinal (vômitos e diarreia), trato geniturinário (micção involuntária), terminações nervosas (prurido e espirros), células epiteliais das mucosas (aumento da produção e da viscosidade do muco). • Enzimas: proteases neutras (triptases, quimases, hidrolases ácidas, carboxipeptidase e catepsina G): geração de cininas e componentes derivados do complemento. Participação nas lesões e no remodelamento tecidual. • Proteoglicanos: heparina, condroitin-sulfato E: ação anticoagulante, inibição do complemento, indução da fosfolipase A2 e quimiotaxia de eosinófilos.
Mediadores recém-sintetizados a partir de fosfolípides da membrana celular
Prostaglandina (PGD2) e tromboxanes • Derivados da ativação da fosfolipase A2: liberação do ácido araquidônico a partir de fosfolípides da membrana celular; metabolismo do ácido araquidônico pela via das ciclo-oxigenases. PGD2: principal mediador produzido pelas vias da COX-1 e COX-2, não é produzida por basófilos. broncospasmo, inibição de plaquetas e quimiotaxia de neutrófilos. • Leucotrienos sulfidopeptídeos LTB4, LTC4, LTD4 e LTDE4: derivados da ativação da fosfolipase A2 com liberação do ácido araquidônico de fosfolípides da membrana celular e metabolismo do ácido araquidônico pela via das lipo-oxigenases. LTC4, LTD4 e LTE4: broncoconstrição e aumento da permeabilidade vascular. LTB4: quimiotaxia para eosinófilos. • Fator de ativação plaquetária (PAF): derivado de fosfolípides de membrana por ativação da fosfolipase A2. Ações: broncoconstrição, agregação plaquetária, liberação de histamina, aumento da permeabilidade vascular e vasodilatação. Quimiotaxia para neutrófilos e eosinófilos.

(Continua)

Tabela 1.1. Mediadores liberados pela ativação de mastócitos, suas principais características e ações. (continuação)

Citocinas geradas por transcrição gênica e quimiocinas
Citocinas • TNF-α: produzido por diversas células, inclusive mastócitos humanos. Pode estar armazenado nos grânulos ou pode ser sintetizado após a ativação celular. Aumenta a expressão de moléculas de adesão em endotélio e epitélio e aumenta a responsividade brônquica. Exerce efeitos antitumorais. *Outras citocinas* • IL-4: associada à síntese de IgE. • IL-3, IL-5 e GM-CSF: desenvolvimento e sobrevida de eosinófilos. • IL-6, IL-8 e IL-16: recrutamento e ativação de células inflamatórias. *Quimiocinas* • IL-8, CCL3 (*macrophage inflammatory protein-MIP-1α*). • CCL7(*monocyte-chemotactic protein - MCP3*).

Fonte: Abbas, et al. Cellular and Molecular Immunology;[1] Bellanti. Immunology IV. Clinical Applications in Health and Disease, 2012;[4] Goldman & Schafer. Cecil Medicine, 25nd ed. 2018.[7]

Eosinófilos

São ativados por numerosos estímulos, como IL-5, IL-3, GM-CSF, que apresentam efeito antiapoptótico e promovem sua sobrevida em tecidos, assim como também por imunoglobulinas (IgG, IgA). Os eosinófilos liberam uma grande variedade de mediadores pró-inflamatórios,[1,3,4,6] cujas principais características e ações estão relacionadas na Tabela 1.2.

Tabela 1.2. Mediadores liberados pela ativação de eosinófilos, suas principais características e ações.

Mediadores pré-formados armazenados em grânulos
• Galectina 10 (proteína CCL) presente em grânulos primários: correspondente aos cristais de Charcot-Lyden em tecidos e fluidos. Atividade de lisofosfolipase. Potencial imunorregulação de células T. • Proteina básica principal (MBP) presente no core cristaloide: correspondente a 50% do conteúdo dos grânulos. Ruptura da camada lipídica e aumento da permeabilidade → citotoxicidade. Componentes de EETs. Ativação e desgranulação de neutrófilos, basófilos e mastócitos. Efeito neuroprotetor e efeito tóxico para parasitas (helmintos e esquistossoma). Ativação epitelial e expressão de fatores de reparação tecidual. Hiperreatividade brônquica e broncoconstrição. Inibição de receptores muscarínicos M2. • Neurotoxina eosinofílica (EDN) presente na matriz: potente atividade RNAse → atividade antiviral contra vírus ssRNA. Neurotoxicidade para células de Purkinje. Quimiotaxia e maturação de células dendríticas → proliferação de linfócitos T e B. • Proteina catiônica eosinofílica presente na matriz: citoxicidade para células do hospedeiro (células de Purkinje) e patógenos. Componentes de EETs. Fraca atividade RNAse. • Peroxidase eosinofílica (EP) presente na matriz: geração de ROS → toxicidade para microrganismos extracelulares. Efeitos pró e anti-inflamatórios. Ativação epitelial e expressão de fatores de reparação tecidual. Peroxidação lipídica.
Mediadores recém-sintetizados
• Enzimas de degradação: elastase, colagenase e fosfolipase: afetam a estrutura tecidual. • Intermediários reativos do oxigênio: ânion superóxido, peróxido de hidrogênio e radicais do hidrogênio com atividade microbicida. • Leucotrienos (LTC4, LTD4 e LTDE4), PGs e TXs: provenientes do metabolismo do ácido araquidônico pela via das lipo-oxigenases. Atividade na resposta de hipersensibilidade tipo I imediata e tardia. Papel proeminente na inflamação das vias aéreas.

(Continua)

Tabela 1.2. Mediadores liberados pela ativação de eosinófilos, suas principais características e ações. (continuação)

Citocinas
• Interleucinas: IL-3, IL-5 e GM-CSF: papel no desenvolvimento, sobrevida e ativação de eosinófilos. • Interleucinas IL-1, TGF-β, IL-4, IL-8 e TNF-alfa: produzidas por eosinófilos em menor escala do que por outras células inflamatórias. Seu papel na inflamação alérgica ainda não foi esclarecido. • Quimiocinas: RANTES, MIP-1α, eotaxina: quimiotaxia de leucócitos e aumento da reação inflamatória

EETs: eosinophil extracellular dna traps.

Fonte: Abbas et al. Cellular and Molecular Immunology;[1] Bellanti. Immunology IV. Clinical Applications in Health and Disease, 2012;[4] Goldman & Schafer. Cecil Medicine, 25. ed. 2018.[7]

Fases da hipersensibilidade tipo I

Esta reação ocorre em duas fases com diferentes aspectos clínicos:

» Fase imediata: tem início minutos após a ativação do mastócito e liberação dos mediadores pré-formados (Tabela 1.1).

» Fase tardia: início aproximadamente 2 horas após a ativação celular. caracteriza-se pelas etapas sequenciais de recrutamento e acúmulo seletivo de eosinófilos, neutrófilos e linfócitos TCD4+, aumento da expressão de moléculas de adesão junto ao endotélio vascular, diapedese e, finalmente, migração transepitelial. Várias citocinas e quimiocinas também estão envolvidas na expressão de moléculas de adesão e no recrutamento de eosinófilos, que são considerados os grandes marcadores das reações alérgicas[1,3,4] (Tabela 1.1).

Alérgenos

Constituem antígenos que induzem e deflagram reações alérgicas. A produção de IgE depende do tipo, concentração e via de entrada do alérgeno. Os ácaros, pólens, fungos, baratas, látex, urina e fâneros de animais constituem exemplos de alérgenos inaláveis. Os principais alérgenos alimentares são leite, trigo, cereais, frutos do mar, amendoim, castanhas, frutas tropicais. Outros alérgenos importantes incluem medicamentos e os venenos de insetos.[3,5,9]

Síntese de IgE

Ocorre predominantemente nos centros germinativos dos tecidos linfoides, mas também em tonsilas, adenoides e mucosas do trato respiratório e gastrointestinal de pacientes alérgicos, mesmo naqueles que apresentam pesquisa negativa para IgE específica. A regulação da síntese de IgE é altamente complexa, sendo dependente fundamentalmente de citocinas (IL-4 e IL-13), ativação de fatores de transcrição (STAT-6 e GATA-3) e ligação entre moléculas coestimulatórias (CD40 e CD80/86). A IgE corresponde a menos de 0,001% das imunoglobulinas circulantes, sendo responsável pelas reações anafiláticas. A IgE é termolábil e não é capaz de ativar o sistema complemento ou atravessar a barreira placentária.[3]

Doenças mediadas por IgE

São classificadas em atópicas e não atópicas.[3,4,5,9] A atopia caracteriza-se pela tendência hereditária que um indivíduo tem de responder a alérgenos ambientais com a produção contínua de IgE, podendo ou não desenvolver doenças. Exemplos de doenças atópicas constam na Tabela 1.3. As doenças não atópicas mediadas por IgE não têm caráter hereditário e as principais delas constam na Tabela 1.4.

Tabela 1.3. Exemplos de doenças atópicas.

Asma
• Manifestações características: dificuldade respiratória aguda reversível das vias aéreas causada pela contração da musculatura lisa dos pequenos brônquios, inflamação e aumento da secreção mucosa. • Fisiopatologia: desgranulação de mastócitos sensibilizados pela IgE específica após contato com o alérgeno sensibilizante (ácaros, animais, baratas, polens e fungos). Alterações histopatológicas: espessamento da membrana basal brônquica, hipertrofia da musculatura brônquica e das glândulas mucosas, infiltrado de eosinófilos e mastócitos na parede brônquica e muco com eosinófilos.

(Continuação)

Tabela 1.3. Exemplos de doenças atópicas. (continuação)

Rinite alérgica e conjuntivite
• Rinite - Manifestações características: rinorreia aquosa, descarga pós-nasal, tosse, prurido nasal e palatal devido à estimulação nervosa sensorial (histamina, LTC4, LTD4, LTE4, substância P e polipeptídeo intestinal vasoativo). Obstrução por edema de mucosa causada pelo aumento da permeabilidade vascular e vasodilatação (histamina, cininas, LTC4, LTD4, LTE4, TNF-alfa, neuropeptídeos). Espirros por estimulação nervosa sensorial (histamina, LTC4, LTD4, LTE4). Hiperreatividade e congestão prolongada (IL-1, IL-5, IL-6, IL-8). • Conjuntivite associada ou não à rinite - Manifestações características: prurido conjuntival e palpebral, hiperemia, lacrimejamento e fotofobia
Dermatite atópica (fase aguda inicial)
• Manifestações características: erupção cutânea com eritema, pápulas e vesículas intensamente pruriginosas. • Alterações histopatológicas: presença de mastócitos, eosinófilos e linfócitos Th2. • Fisiopatologia: presença frequente de níveis elevados de IgE sérica e de anticorpos contra vários alérgenos inaláveis e alimentares; seu real papel na etiopatogenia da doença é desconhecido.
Alergia alimentar
• Manifestações características: dor abdominal, cólicas, náuseas e vômitos. • Outras manifestações: urticária e anafilaxia sistêmica. • Fisiopatologia: a relação entre alergia alimentar e atopia ainda não está bem estabelecida. Os sintomas podem estar ou não associados à presença de IgE específica para o alimento implicado. Pode ser decorrente da presença de alérgenos resistentes ao processo de digestão, de conservantes ou drogas adicionados ao alimento. Na infância, o leite de vaca é o alérgeno mais comum, embora trigo, ovos e amendoim também tenham importância clínica.

Fonte: Abbas et al. Cellular and Molecular Immunology;[1] Bellanti. Immunology IV. Clinical Applications in Health and Disease, 2012;[4] Goldman & Schafer. Cecil Medicine, 25. ed. 2018.[7]

Tabela 1.4. Exemplos de doenças mediadas por IgE não atópicas.

Urticária e/ou angioedema
• Manifestações características: urticária caracterizada por pápulas eritematosas pruriginosas da pele, geralmente de curta duração e que não deixam lesões residuais. Angioedema: edema dos tecidos subcutâneos e mucosas. Urticária e angioedema podem coexistir no mesmo paciente. • Fisiopatologia: podem ser mediadas por IgE (alimentos, venenos de insetos, medicamentos), também podem ser físicas (frio, pressão, solar, exercício físico, calor), imunológicas (crioglobulinas) ou idiopáticas. O pico da reação ocorre entre 15 e 20 minutos.
Anafilaxia sistêmica
• Manifestações características: dependem da gravidade da crise, podendo ocorrer: prurido, urticária, angioedema, broncospasmo com sibilos difusos, edema e estridor laríngeo, insuficiência respiratória e cardiocirculatória, hipotensão, bradicardia, colapso circulatório, hipotermia, perda da consciência e morte. Podem ocorrer em poucos minutos até duas horas após o estímulo antigênico. O acometimento cutâneo está presente em 90% dos casos, A anafilaxia sistêmica também é denominada choque anafilático. • Reações bifásicas: ocorrem em aproximadamente 1 a 20% dos pacientes, com recorrência dos sintomas (fase tardia) após um período de recuperação da fase aguda. Na maioria dos casos, os sintomas ocorrem 8 horas após o início da reação anafilática, embora possam surgir até após 72 horas. São mais comuns quando a introdução do agente desencadeante é através da via oral. Reações bifásicas fatais já foram descritas principalmente em crianças e adolescentes. • Desencadeantes: venenos de insetos; exposição natural ou administração de várias medicações; extratos alergênicos; látex, imunoglobulina antilinfocítica, penicilina e quimopapaína.

Fonte: Abbas et al. Cellular and Molecular Immunology;[1] Bellanti. Immunology IV. Clinical Applications in Health and Disease, 2012;[4] Goldman & Schafer. Cecil Medicine, 25. ed. 2018.[7]

Reações de hipersensibilidade tipo I não IgE mediadas

Anteriormente denominadas reações anafilactoides ou pseudoalérgicas, ocorrem após interação entre diversos estímulos e vários

outros receptores de superfície de mastócitos e basófilos, como componentes do sistema complemento (C2) ou peptídeos derivados de sua ativação (C3a, C4a e C5a), bradicinina, venenos de insetos, codeína, neuropeptídeos (substância P), PAF, soluções hipertônicas, produtos tóxicos ainda não caracterizados derivados de monócitos e neutrófilos. Podem também ser desencadeadas em indivíduos normais pela injeção de vários agentes capazes de liberar histamina ou ativar ácido araquidônico.[1,3,4,9]

Os achados clínicos e a fisiopatologia das reações anafiláticas, mediadas ou não pela IgE, são virtualmente indistinguíveis entre si, embora a hipotensão e os efeitos adversos cardíacos sejam menos comuns na última. Embora o tratamento agudo seja o mesmo para as duas entidades, dependendo do agente desencadeante e da participação de anticorpos IgE, as intervenções terapêuticas e profiláticas poderão ser diferentes, uma vez que as reações não IgE mediadas independem de sensibilização prévia e podem não ocorrer se o paciente entrar em contato com o fator desencadeante, além de serem dose-dependentes.[3,4,9,11]

Reações de hipersensibilidade tipo II

São mediadas por anticorpos IgG ou IgM (e mais raramente IgE) contra componentes intrínsecos modificados da superfície das células sanguíneas, da matriz extracelular ou contra antígenos extrínsecos circulantes que se ligam à superfície das células.[1,3,4] Podem ser subdivididas em três subtipos:

Hipersensibilidade tipo IIA – citolítica ou citotóxica

Pode levar à morte celular através de vários mecanismos:

1. Opsonização e fagocitose de células-alvo: ocorre após ligação de anticorpos fixados à superfície de fagócitos através de receptores Fc ou após ativação do complemento e ligação do fragmento C3b ao seu receptor.
2. Lise direta: ativação da cascata do complemento por anticorpos IgG ou IgM com consequente inserção do complexo de ataque à membrana (C5-9), formação de poros na superfície e perda da integridade celular.

3. Adsorção passiva na superfície celular de complexos antígeno-anticorpo formados na circulação com fixação de complemento: nesse caso, a lise celular é extravascular e ocorre por fagocitose no baço e fígado.
4. Citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC): ocorre pela interação entre antígenos da células-alvo e anticorpos IgG ligados a receptores para a fração Fc na superfície de linfócitos TCD8+, células NK, polimorfonucleares e monócitos. Anticorpos IgE também podem estar envolvidos na destruição de parasitas, de células tumorais e na rejeição de enxertos.[1,3,4] Na Tabela 1.5, encontram-se exemplos de doenças mediadas por reações de hipersensibilidade tipo IIA.[3,4,7-9] Muitos fármacos ou seus metabólitos podem aderir às células sanguíneas e atuar como haptenos, desencadeando reações de hipersensibilidade tipo IIA através de diferentes mecanismos (Tabela 1.6). Também ocorrem doenças mediadas por reação de hipersensibilidade tipo IIA, desencadeadas por anticorpos contra antígenos teciduais[3,4,7,8,9] (Tabela 1.7).

Tabela 1.5. Exemplos de doenças mediadas por reação de hipersensibilidade tipo IIA contra células sanguíneas.

Sistemas ABO e Rh
• Reações pós-transfusionais (sistema ABO): são imediatas e caracterizadas por febre, hipotensão, náuseas, vômitos, dor lombar e torácica. A gravidade depende do tipo e quantidade de anticorpos. • Mecanismos: desencadeadas por anticorpos naturais, geralmente IgM (iso-hemaglutininas), contra antígenos de grupos sanguíneos ou por anticorpos produzidos após transfusões, transplantes ou gestação (tipo IIA); os anticorpos circulantes do receptor reagem com eritrócitos de um doador incompatível e podem causar aglutinação, ativação do complemento ou hemólise intravascular. • Doença hemolítica do recém-nascido (DHRN): decorre da sensibilização da mãe Rh negativa por antígenos eritrocitários de feto Rh+ e produção de anticorpos IgG; estes atravessam a placenta e destroem as hemácias fetais por ativação do complemento ou por citotoxicidade mediada por anticorpos (ADCC). O antígeno mais comumente envolvido é o Rhesus D (incompatibilidade Rh). A DHRN acarreta hepatoesplenomegalia, elevada bilirrubinemia e disfunção plaquetária na criança.

(Continua)

Tabela 1.5. Exemplos de doenças mediadas por reação de hipersensibilidade tipo IIA contra células sanguíneas. (continuação)

Citopenias autoimunes
• Anemia hemolítica autoimune (AIHA): resulta da produção de autoanticorpos contra antígenos eritrocitários com destruição prematura de hemácias. A suspeita diagnóstica baseia-se na positividade do teste de Coombs direto, que identifica anticorpos ligados a hemácias. • Mecanismos: 1. Anticorpos IgG reativos a 37 °C (anticorpos "quentes") contra antígenos do sistema Rh, distintos daqueles que causam reações pós-transfusionais, com remoção acelerada dos eritrócitos sensibilizados no baço; pode ser primária (75% dos casos) ou secundária a doenças do colágeno, infecções virais, neoplasias linfoides e não linfoides; 2. Anticorpos IgM (crioaglutininas ou anticorpos "frios) capazes, de ativar o complemento, podendo acarretar necrose periférica consequente à agregação e microtrombose em pequenos vasos causados por hemólise intravascular; mais comuns em idosos (doenças linfoproliferativas), após infecção pelo *Mycoplasma pneumoniae* (anticorpos anti-I) ou na hemoglobinúria paroxística noturna (anticorpos líticos de Donath-Landsteiner contra o grupo sanguíneo P). • Púrpura e outras manifestações hemorrágicas: 1. Púrpura trombocitopênica: pode ocorrer uma semana após a transfusão de plaquetas causada pela produção de aloanticorpos anti-plaquetários. 2. Trombocitopenia neonatal: desencadeada por anticorpos maternos contra antígenos plaquetários fetais que atravessam a barreira placentária. 3. Púrpura plaquetopênica idiopática aguda: pode ser detectada duas semanas após quadros infecciosos, principalmente em crianças. 4. Púrpura plaquetopênica idiopática crônica: mais comum em adultos, secundária ao lúpus e doenças linfoproliferativas. • Granulocitopenia e agranulocitose: autoanticorpos presentes afetam os neutrófilos de modo similar aos que atingem os eritrócitos nos casos de anemia (tipo IIA). Podem ser idiopáticas ou estar relacionadas a doenças do colágeno, vasculites e neoplasias hematológicas. A neutropenia também pode ser neonatal, decorrente da reação de anticorpos IgG maternos contra antígenos leucocitários fetais.

Fonte: Abbas et al. Cellular and Molecular Immunology;[1] Bellanti. Immunology IV. Clinical Applications in Health and Disease, 2012;[4] Goldman & Schafer. Cecil Medicine, 25. ed. 2018.[7]

Tabela 1.6. Exemplos de doenças mediadas por reação de hipersensibilidade tipo IIA desencadeadas por medicamentos.

Citopenias
• Anemia hemolítica: clorpromazina, paracetamol, penicilina, quinidina, metildopa, cefalosporinas. • Granulocitopenia: sulfapiridina e quinidina. • Plaquetopenia: sedormide, quinidina, heparina. • Mecanismos: a) Ligação covalente da droga à membrana celular criando novos epítopos e desencadeando a produção de anticorpos,[1,2,6-9] consequente ativação do complemento com ligação do componente C3b à membrana da célula que sofre fagocitose por macrófagos hepáticos e esplênicos; b) Adsorção de imunecomplexos anticorpo-droga circulantes (ICs) na membrana celular. Alteração da membrana da hemácia e absorção inespecífica de anticorpos IgG;[3] c) Alterações de linfócitos que se tornam autorreativos causados pela medicação; os autoanticorpos formados reagem com as hemácias mesmo na ausência da medicação deflagradora da reação;[4] d) Alteração da membrana da hemácia por medicamentos causando absorção inespecífica de anticorpos;[5] e) Na trombocitopenia/trombose induzida por heparina, interações entre heparina, fator 4 plaquetário, Fc-gamaRIIA plaquetário e Fc-gamaR no baço (que remove plaquetas opsonisadas) estão envolvidos na etiopatogenia da doença.

Fonte: Abbas et al. Cellular and Molecular Immunology;[1] Bellanti. Immunology IV. Clinical Applications in Health and Disease, 2012;[4] Goldman & Schafer. Cecil Medicine, 25. ed. 2018.[7]

Tabela 1.7. Exemplos de doenças mediadas por reação de hipersensibilidade tipo IIA desencadeadas por anticorpos contra antígenos teciduais.

Doenças endocrinológicas
• Hipotireoidismo autoimune (Hashimoto): presença de anticorpos antitireoglobulina (Tg) e/ou antiperoxidase da tireóide (TPO), sendo estes os melhores marcadoes sorológicos para o diagnóstico da tireoidite. Os linfócitos B teciduais estão ativados, sendo capazes de produzir anticorpos espontaneamente *in vitro*, o que sugere que a tireoide seja o principal local de produção dos autoanticorpos. Os anticorpos anti-tireoidianos fixam complemento e atravessam a barreira placentária, mas seu verdadeiro papel na fisiopatologia da doença ainda não está estabelecido. É provável que os linfócitos T também participem da fisiopatologia da doença de dois modos: como células Th2 com secreção de IL-4 e IL-5 auxiliadoras para a produção de anticorpos por linfócitos B e como células ativadoras (função Th1 com secreção de IL-2, IFN-gama e TNF-alfa) de células citotóxicas, que determinam a apoptose das células tireoideanas.
Doenças nefrológicas
• Síndrome de Goodpasture: glomerulonefrite proliferativa e/ou hemorragia intra-alveolar pulmonar; causada por autoanticorpos contra o domínio não colágeno da cadeia α_3 do colágeno tipo IV da membrana basal de glomérulo e pulmão; ativação de monócitos e neutrófilos com liberação de proteases, oxidantes, citocinas e prostaglandinas; amplificação da reação pela ativação local do complemento com recrutamento adicional de células inflamatórias. • Transplante renal: produção de anticorpos contra antígenos de superfície das células do enxerto. Nas reações hiperagudas:ação de anticorpos pré-formados logo após a revascularização do rim transplantado. Nas reações agudas ou crônicas: os anticorpos podem atuar por citotoxicidade direta, opsonização ou citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC).

(Continua)

Tabela 1.7. Exemplos de doenças mediadas por reação de hipersensibilidade tipo IIA desencadeadas por anticorpos contra antígenos teciduais. (continuação)

Doenças cutâneas
• Pênfigos: doenças bolhosas autoimunes com acometimento de pele e/ou membranas mucosas; presença de autoanticorpos contra desmogleína 1 (associados às lesões cutâneas) e anticorpos antidesmogleína 3 (lesões mucosas). Ativação de proteases mediada por anticorpos com ruptura de adesões intercelulares na camada de Malpighi (acantólise) com consequente formação da lesão bolhosa intraepidérmica. Existem evidências da participação também de células TCD4+ autorreativas que, presumivelmente, secretam citocinas de perfil Th2 como IL-4, IL-5 e IL-13, promovendo a síntese de autoanticorpos IgG4, que são as imunoglobulinas mais comumente detectadas nas lesões cutâneas ativas.

Fonte: Abbas et al. Cellular and Molecular Immunology;[1] Bellanti. Immunology IV. Clinical Applications in Health and Disease, 2012;[4] Goldman & Schafer. Cecil Medicine, 25. ed. 2018.[7]

Tipo IIB – neutralizante ou bloqueadora

Anticorpos IgG contra receptores da superfície celular bloqueiam a resposta fisiológica desencadeando doenças.[3,4,7-9] Exemplos principais estão demonstrados na Tabela 1.8.

Tabela 1.8. Exemplos de doenças mediadas por reação de hipersensibilidade tipo IIB desencadeadas por anticorpos bloqueadores contra receptores da membrana celular.

Doenças neurológicas
• Miastenia *gravis*: doença autoimune órgão-específica caracterizada pela falha da transmissão neuromuscular consequente à ligação de autoanticorpos contra receptores de acetilcolina (RAch) e, raramente, contra uma tirosina-quinase músculo-específica (MuSK) – presente na junção neuromuscular (JNM). Os autoanticorpos contra receptores de acetilcolina desencadeiam bloqueio funcional ou modulação antigênica do receptor (tipo IIB). É possível que ocorra também ativação do sistema complemento com destruição da membrana pós-sináptica (tipo IIA).

(Continua)

Tabela 1.8. Exemplos de doenças mediadas por reação de hipersensibilidade tipo IIB desencadeadas por anticorpos bloqueadores contra receptores da membrana celular. (continuação)

Doenças neurológicas
• Síndrome de Lambert Eaton: constitui um distúrbio da transmissão da JNM cuja apresentação inicial mais comum é a fraqueza proximal e simétrica dos membros inferiores na ausência de atrofia muscular significante. Causada por anticorpos contra canais de cálcio que levam à diminuição da entrada desse íon no terminal pré-sináptico prevenindo a ligação de vesículas à membrana pré-sináptica causando bloqueio da transmissão da JNM e consequente liberação de acetilcolina. Também podem estar presentes anticorpos contra proteínas da vesícula sináptica.
Doenças endocrinológicas
• Diabetes melito (DM) autoimune ou DM tipo 1: presença de anticorpos contra vários autoantígenos (descarboxilase do ácido glutâmico [GAD] presente no citoplasma de células betapancreáticas e no SNC, insulina, pró-insulina, receptor de insulina, proteína 2 associada ao insulinoma). Ainda não está esclarecido se esses autoanticorpos estão envolvidos no desencadeamento da doença ou se seriam secundários à injúria tecidual. A destruição inicial das células betapancreáticas parece ser mediada por células TCD4+ e TCD8+; presumivelmente, os autoanticorpos poderiam desempenhar um papel patogênico na destruição das células pancreáticas através do mecanismo de ADCC.
Doenças hematológicas
• Anemia perniciosa (AP): as manifestações clínicas são de síndrome anêmica, porém, como o principal fator etiológico é a deficiência de B12, podem existir outros sintomas não relacionados à anemia como: pancitopenia, degeneração combinada subaguda da medula espinhal, polineuropatia periférica e neuropatia óptica e alterações neuropsiquiátricas. A deficiência de vitamina B12 é causada pela carência de fator intrínseco (FI) secundária à presença de anticorpos anti-FI e anti-células parietais (que produzem ácido clorídrico e FI). A AP também pode ser decorrente de gastrite atrófica do corpo (GAC) resultante da destruição mediada por linfócitos contra células parietais. A AP é considerada um estágio final da GAC.

Fonte: Abbas et al. Cellular and Molecular Immunology;[1] Bellanti. Immunology IV. Clinical Applications in Health and Disease, 2012;[4] Goldman & Schafer. Cecil Medicine, 25. ed. 2018.[7]

Tipo IIC – estimulatória

Anticorpos IgG contra receptores da superfície celular estimulam e simulam a resposta fisiológica desencadeando doenças[3,4,7,8] (Tabela 1.9).

Tabela 1.9. Exemplos de doenças mediadas por reação de hipersensibilidade tipo IIC desencadeadas por anticorpos estimuladores contra receptores da membrana celular.

Hipertireoidismo autoimune (Doença de Graves)
• Características: hiperfunção tireodiana decorrente da ligação de anticorpos antirreceptor de TSH (anti-TSHR ou anti-TRAb), estimulando a síntese do cotransportador (*symporter*) de sódio-iodo; causam aumento da captação do iodo, bócio, elevação dos níveis de T3 e T4 livre e consequente supressão dos níveis de TSH; mimetizam a ação do próprio TSH e geram hiperfunção tireodiana. A oftalmopatia e a dermatopatia decorrem da ação de anticorpos contra antígenos de fibroblastos retro-orbitários e células musculares, respectivamente. Alguns anticorpos anti-TSHR podem ter ação bloqueadora e causar hipotireoidismo (tipo IIB), sendo detectados usualmente na tireoidite de Hashimoto ou autoimune (TH). Alguns pacientes com DG apresentam uma mistura dos dois tipos e a apresentação clínica é o resultado do balanço entre ambos.
Urticária crônica espontânea (UCE)
• Características: anteriormente denominada urticária crônica idiopática, cursa com urticas e/ou angioedema por um período igual ou maior que 6 semanas sem causas extrínsecas conhecidas. Há evidências de que UCE possa ser origem de autoimune causada por anticorpos IgG com atividade funcional estimulatória antirreceptor de alta afinidade do mastócito ou anti-IgE fixada na superfície celular.

Fonte: Abbas et al. Cellular and Molecular Immunology;[1] Bellanti. Immunology IV. Clinical Applications in Health and Disease, 2012;[4] Goldman & Schafer. Cecil Medicine, 25. ed. 2018.[7]

Reações de hipersensibilidade tipo III

São geradas pela deposição em tecidos de imunocomplexos (ICs) compostos por antígenos e anticorpos (principalmente do isótipo IgG e também IgM) formados na circulação ou *in situ*. Os antígenos podem ser exógenos (proteínas estranhas, bactérias e vírus) ou endógenos (autoantígenos). De modo geral, os ICs formados são eficazmente

removidos pelo sistema fagocítico-mononuclear mas, em algumas circunstâncias, podem persistir e se depositar em vários órgãos levando à injúria tecidual.[1,3,4] O destino dos ICs depende de vários fatores: tamanho, carga elétrica e valência do antígeno; isótipo e subclasse do anticorpo e sua capacidade de ativar o complemento; afinidade do antígeno por componentes teciduais; concentração absoluta e proporção relativa entre anticorpo e antígeno; carga eletrostática, tamanho e solubilidade do IC; estado funcional do sistema fagocitário; pressão hemodinâmica intravascular.[1,3,4]

Hipersensibilidade tipo IIIA

Os ICs formados em excesso de anticorpos ou com pequena quantidade de antígenos são rapidamente precipitados e tendem a se localizar no sítio de entrada do antígeno, onde são fagocitados. As principais doenças mediadas pelo mecanismo de hipersensibilidade tipo IIIA são a reação de Arthus e as alveolites alérgicas extrínsecas[1,3,4,6,7] (Tabela 1.10).

Tabela 1.10. Exemplos de doenças mediadas por reação de hipersensibilidade tipo IIIA desencadeadas por imunocomplexos formados localmente.

Reação de Arthus
• Características: edema, eritema e hemorragia de desenvolvimento rápido com pico entre 4 e10 horas e resolução espontânea. • Fisiopatologia: decorrente da ligação entre um anticorpo precipitante específico para um antígeno administrado por via intradérmica em um indivíduo hiperimunizado. O IC formado precipita nas paredes de arteríolas (rim, pulmão, pele) com ativação subsequente do complemento e desencadeamento de vasculite localizada e necrose tecidual. • Alterações histológicas: necrose fibrinoide da parede vascular e infiltrado de neutrófilos e eosinófilos; podem ocorrer trombose com necrose isquêmica e hemorragia. Depósitos de antígeno, imunoglobulina e componentes do complemento são detectados por imunofluorescência direta.

(Continua)

Tabela 1.10. Exemplos de doenças mediadas por reação de hipersensibilidade tipo IIIA desencadeadas por imunocomplexos formados localmente. (continuação)

Alveolites alérgicas extrínsecas
• Características: correspondem a uma reação de Arthus intrapulmonar. Desencadeadas pela ligação entre anticorpos do isotipo IgG específicos para antígenos inalados após exposição a fungos, animais e plantas. Quando o antígeno é inalado por indivíduos altamente sensibilizados (portanto, com excesso de anticorpos), são formados IC no alvéolo causando inflamação e fibrose. Como exemplos citam-se o pulmão do fazendeiro (anticorpos circulantes contra actinomicetos), o pulmão do criador de pombos (anticorpos contra antígenos fecais) e a aspergilose broncopulmonar alérgica (anticorpos contra o *Aspergillus fumigatus*).

Fonte: Abbas et al. Cellular and Molecular Immunology;[1] Bellanti. Immunology IV. Clinical Applications in Health and Disease, 2012;[4] Goldman & Schafer. Cecil Medicine, 25. ed. 2018.[7]

Hipersensibilidade tipo IIIB

Moderado ou grande excesso de antígeno leva à formação de ICs solúveis circulantes que se ligam aos receptores Fcε ou C3b de macrófagos com liberação de mediadores vasoativos e citocinas pró-inflamatórias (IL-1 e TNF). À medida que aumentam em quantidade, os ICs se depositam no lado subepitelial da parede capilar com ativação do complemento, liberação de fragmentos inflamatórios como C3a, C4a e C5a e aumento da permeabilidade vascular. A seguir, ocorre quimiotaxia e ativação de células inflamatórias com predomínio de polimorfonucleares que infiltram a parede do vaso e liberam proteases e substâncias oxidantes que alteram a membrana basal glomerular; como consequência, os ICs depositam-se no lado epitelial ocorrendo extravasamento de proteínas séricas e proteinúria.[1,3,4]

À medida que o processo se torna crônico, o infiltrado inflamatório passa a ser constituído predominantemente por células mononucleares. Os complexos intravasculares podem causar ativação e agregação plaquetária com liberação adicional de aminas vasoativas, formação de microtrombos, oclusão da luz vascular e hemorragia, seguidas por alterações isquêmicas teciduais, fatores esses responsáveis por quadros de glomerulonefrite, vasculite e artrite. À imunofluorescência direta podem ser observados depósitos grosseiros de imunoglobulinas, complemento

e antígeno. Todos esses fenômenos são autolimitados e, portanto, transitórios, cessando após eliminação do antígeno.[1,3,4]

O protótipo de reação tipo IIIB é a doença do soro, caracterizada por von Pirquet e Schick,[1] ainda no século passado, que descreveram o início das manifestações clínicas entre 10 a 14 dias após a administração de soro de cavalo antitoxina diftérica, consequentes à produção de anticorpos contra proteínas do soro heterólogo. Cursa com febre, artrite, glomerulonefrite e vasculite. Os ICs solúveis que não são captados pelo sistema fagocítico-mononuclear depositam-se em áreas de permeabilidade vascular aumentada, como decorrência da ação de aminas vasoativas e leucotrienos, como arteríolas e glomérulo renal.[1,3,4] Os principais exemplos de doenças mediadas por reação de hipersensibilidade tipo IIIB são as de etiologia infecciosa, as glomerulonefrites (Tabela 1.11) e as vasculites primárias[1,3,4,7-9] (Tabela 1.12).

Tabela 1.11. Exemplos de doenças mediadas por reação de hipersensibilidade tipo IIIB desencadeadas por imunocomplexos formados na circulação.

Doença do soro aguda
• Doenças: terapia com soro antitetânico, antiofídico, antirrábico, alguns tipos de anticorpos monoclonais desenvolvidos em roedores, antibióticos (p. ex., amoxicilina), hormônios
Glomerulonefrites agudas
• Doença: glomerulonefrite pós-estreptocócica aguda (GNDA) secundária à exposição a cepas nefritogênicas de estreptococos β-hemolíticos do grupo A); tem início aproximadamente 15 dias após um quadro infeccioso de tonsilite e febre (período de latência), com proteinúria e hematúria ligadas ao aparecimento de anticorpos contra antígenos estreptocócicos na circulação. • Mecanismo: depósitos de ICs contendo antígenos do estreptococo ou com autoantígenos; presença de anticorpos anti-membrana basal glomerular por reatividade cruzada contra antígenos estreptocócicos ou por alteração antigênica da membrana; toxicidade direta de produtos bacterianos contra constituintes do glomérulo renal; IFD: depósitos de antígenos bacterianos, imunoglobulinas e complemento.

(Continua)

Tabela 1.11. Exemplos de doenças mediadas por reação de hipersensibilidade tipo IIIB desencadeadas por imunocomplexos formados na circulação. (continuação)

Glomerulonefrites crônicas
• Doenças: lúpus eritematoso sistêmico, carcinoma de cólon e tireoidite. • Mecanismo: ICs podem ser demonstrados na circulação ou depositados com detecção associada de antígenos próprios do hospedeiro em muitas ocasiões. Esses mecanismos são similares aos que ocorrem em várias doenças humanas nas quais ocorre oferta contínua de antígenos. No lúpus, considerado o protótipo das doenças autoimunes mediadas por IC, são detectados anticorpos circulantes contra antígenos celulares comuns como o DNA.
Doenças infecciosas crônicas
• Doenças: caracterizam-se pela oferta contínua de antígenos, enquanto a infecção não for erradicada. hepatite B, hepatite C, endocardite crônica bacteriana, malária, lues, dengue, esquistossomose, forma virchowiana da hanseníase diabete, tireoidite, carcinoma de cólon, hepatites virais e lúpus eritematoso sistêmico, nas quais ocorre oferta contínua de antígenos. • Mecanismo: a glomerulonefrite crônica (GNC) pode ser induzida experimentalmente por injeções repetidas de pequenas quantidades de antígeno ou pela administração de IC solúveis em animais pré-imunizados. ICs podem ser demonstrados na circulação ou depositados em tecidos com identificação de antígenos do agente infeccioso.

Fonte: Abbas et al. Cellular and Molecular Immunology;[1] Bellanti. Immunology IV. Clinical Applications in Health and Disease, 2012;[4] Goldman & Schafer. Cecil Medicine, 25. ed. 2018.[7]

Tabela 1.12. Exemplos de vasculites primárias mediadas por reação de hipersensibilidade tipo IIIB desencadeadas por imunocomplexos formados na circulação.

Vasculites de pequenos vasos ANCA-negativas
• Características clínicas: episclerite, vertigem, hemoptise, melena, hematúria microscópica, púrpura palpável, polineurites, mononeurites, pericardite, miocardite. • Doenças: crioglobulinemia, púrpura de Henoch-Schönlein, poliangeíte microscópica, vasculites de hipersensibilidade. • Mecanismos: vasculites de vênulas pós-capilares; vasculite leucocitoclástica (fragmentação de neutrófilos); depósitos vasculares de IgG, IgA, complemento e antígenos (em poucas ocasiões); hipocomplementemia e altos níveis de ICs.
Vasculites de pequenos vasos associadas ao ANCA
• Doenças: granulomatose com poliangeíte (Wegener), granulomatose eosinofílica com poliangeíte (Churg-Strauss). • Mecanismos: reação entre ANCA e proteinase-3 expressada na membrana celular de neutrófilos que degranulam e liberam enzimas proteolíticas e espécies reativas do oxigênio, que causam lesão inflamatória no endotélio vascular.
Vasculites de vasos de médio calibre
• Doença: poliarterite nodosa clássica. • Mecanismos: na forma associada à infecção pelo vírus da hepatite B: depósitos de IgG, antígeno HBe do vírus B e fração C3 do complemento na parede vascular.

ANCA: anticorpos anticitoplasma de neutrófilos.

Fonte: Abbas et al. Cellular and Molecular Immunology;[1] Bellanti. Immunology IV. Clinical Applications in Health and Disease, 2012;[4] Goldman & Schafer. Cecil Medicine, 25. ed. 2018.[7]

Vasculites

Constituem um grupo heterogêneo de doenças caracterizadas pela infiltração de leucócitos na parede dos vasos sanguíneos, podendo resultar em isquemia, necrose tecidual e estreitamento da luz vascular. Eventualmente, podem surgir aneurismas e rupturas. Podem ser primárias ou secundárias.

Vasculites primárias

São síndromes com características próprias que englobam diferentes doenças com sobreposição de aspectos clínicos e patológicos. São divididas em: vasculites de grandes vasos (arterite temporal e arterite de Takayasu); vasculites de vasos de médio calibre (poliarterite nodosa clássica e doença de Kawasaki); vasculites de pequenos vasos ANCA-negativas (mediadas por Imunocomplexos), como a vasculite da IgA (Henoch-Schönlein, a vasculite crioglobulinêmica e a urticária-vasculite normo ou hipocomplementêmica; vasculites de pequenos vasos associadas ao ANCA: poliangeíte microscópica, granulomatose com poliangeíte (Wegener), granulomatose eosinofílica com poliangeíte (Churg-Strauss).[1,3,4,7-10] Na Tabela 1.12, constam as vasculites predominantemente de pequenos vasos.

Vasculites secundárias

São as que ocorrem no lúpus eritematoso, na artrite reumatoide, na síndrome de Sjögren, em outras doenças inflamatórias, infecciosas, neoplásicas e nas secundárias a medicamentos.[1,3,4,7-9]

Reações de hipersensibilidade tipo IV

São mediadas por linfócitos T efetores antígeno-específicos. Também conhecidas como reações de hipersensibilidade tardia, ocorrem entre 48 e 72 horas após a injeção intradérmica de um antígeno em indivíduo previamente sensibilizado. Esse intervalo de tempo difere daqueles da reação imediata (15 a 20 minutos), da reação tardia da hipersensibilidade tipo I (2 a 4 horas) e da reação de Arthus (entre 4 e 10 horas).[1,3,4]

Após penetrarem no organismo, os antígenos são capturados e processados por macrófagos em peptídeos que são apresentados na superfície celular por moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (HLA) classe I ou II. Após reconhecimento do peptídeo apresentado no contexto de HLA classe II, as células $TCD4^+$ de memória são ativadas, proliferam e secretam diversas citocinas como IL-2, IFN-gama e, principalmente, TNF-alfa e linfotoxinas.[1,3,4]

Como decorrência ocorre uma cascata de eventos: proliferação de linfócitos T (efeito da IL-2); ativação do endotélio vascular, alargamento das junções celulares com extravasamento de fluido intravascular e de hemácias e formação de edema e eritema tecidual (efeito do TNF-alfa);

aumento da expressão de moléculas de adesão com aderência e entrada de fagócitos, linfócitos T de memória e linfócitos T efetores para os tecidos; secreção de fatores quimiotáticos como a IL-8; recrutamento e ativação de macrófagos (efeito do IFN-gama) resultando em aumento da fagocitose, da lise de microrganismos intracelulares, da expressão de moléculas HLA classe II e da apresentação antigênica.[1,3,4]

Os macrófagos, uma vez ativados, produzem citocinas (TNF-alfa, IL-1, IL-6) e PGE2, que contribuem para a fase tardia da reação tipo IV, quando ocorre injúria de tecidos e posterior fagocitose e digestão dos restos teciduais pelos macrófagos. A cascata de coagulação é iniciada levando à oclusão da luz vascular e impedindo que o antígeno escape para a circulação. Enquanto o antígeno persistir, os linfócitos TCD4^{+} proliferam liberando citocinas que atraem e ativam novos macrófagos, ampliando a reação inflamatória.[1,3,4]

Linfócitos CD4+ Th1 promovem, preferencialmente, migração e ativação de macrófagos, linfócitos CD4+ Th2 de eosinófilos e linfócitos CD4+Th17 de neutrófilos. Além disso, também auxiliam a maturação de linfócitos T CD8^{+} citolíticos, que reconhecem antígenos apresentados pelas células-alvo no contexto de HLA classe I e que geram destruição celular por dois mecanismos diferentes.

1. Destruição dependente de perfurina-granzima, com formação de "furos" que permitem a entrada de água na célula levando à lise osmótica; as granzimas são proteases que ativam a apoptose e chegam à célula-alvo por meio dos poros gerados pela perfurina.
2. Destruição dependente da interação entre Fas-Ligante e Fas, cuja interação gera apoptose na célula-alvo.[1,3,4]

As reações de hipersensibilidade tardia caracterizam-se pela presença de inflamação crônica. Recentemente, de acordo com o tipo de população de linfócitos T envolvida, características histológicas e apresentações clínicas as reações tipo IV de hipersensibilidade foram subdivididas em 4 variedades: tipo IV-A, tipo IV-B, tipo IV-C e tipo IV-D.[4,9]

Hipersensibilidade tipo IV-A

*R*eações mediadas por linfócitos CD4+ Th1 que têm início entre 48 e 72 horas após estímulo antigênico em indivíduos previamente sensibilizados. A reação granulomatosa é a variante com maior importância clínica, constituindo uma resposta exacerbada desencadeada pela

persistência de microrganismos (ex: bacilo da tuberculose) ou de complexos imunes formados localmente (ex: alveolite extrínseca) no interior de macrófagos, que são incapazes de destruí-los. Caracteriza-se pela presença de acúmulos teciduais focais de macrófagos que originam as células epitelioides ou se fundem formando células gigantes multinucleadas com núcleos periféricos; também estão presentes linfócitos e plasmócitos cercados por quantidades variáveis de tecido fibroso (granulomas). A função dos granulomas é isolar antígenos não degradáveis impedindo a disseminação, enquanto a função das células gigantes multinucleadas está relacionada à fagocitose de alvos maiores como fragmentos de material não degradável ou parasitos multicelulares. A hipersensibilidade tardia nem sempre tem papel protetor, uma vez que o estímulo crônico dos macrófagos pode levar à lesão tecidual através da liberação dos produtos como intermediários reativos de oxigênio e hidrolases.[1,3,4] Na Tabela 1.13, constam as principais doenças mediadas pelo mecanismo de hipersensibilidade tipo IV-A.[4,7-9]

Tabela 1.13. Exemplos de doenças mediadas por reações de hipersensibilidade tipo IV-A.

Dermatite de contato
• Características: reação epidérmica eczematosa no local do contato com substâncias químicas (níquel, cromatos, borracha, entre outros) e drogas de baixo peso molecular (haptenos); normalmente não imunogênicos; ao penetrarem na epiderme os haptenos conjugam-se a proteínas do organismo (carreadores) formando antígenos completos. • Mecanismo: a) Fase de sensibilização: primeiro contato com o antígeno, duração de 10 a 14 dias e estímulo de linfócitos Th1; b) Fase efetora: segunda exposição, início após 4 a 8 horas, ativação de linfócitos TCD4+ de memória, secreção de citocinas e proliferação de linfócitos T induzida por IL-2; ativação de queratinócitos por IFN-gama com produção de citocinas inflamatórias (IL-1 e IL-6); intensa migração de linfócitos para o sítio da inflamação e formação de eczema. A maior população celular infiltrante é da linhagem de linfócitos TCD4+, porém encontram-se também linfócitos TCD8+, células de Langerhans e, em menor proporção, basófilos e mastócitos (geralmente sofrem desgranulação);

(Continua)

Tabela 1.13. Exemplos de doenças mediadas por reações de hipersensibilidade tipo IV-A. (continuação)

Dermatite de contato
• Mecanismo: c) Fase tardia: após 48-72 horas, infiltrado de macrófagos com liberação de prostraglandina-E e degradação do conjugado hapteno-proteína carreadora.
Reação tuberculínica
• Características: também conhecida como reação de Mantoux; caracteriza-se por edema e endurecimento entre 48 e 72 horas após injeção intradérmica de antígenos lipoproteicos derivados do bacilo da tuberculose (tuberculina) em indivíduos previamente sensibilizados. • Mecanismo: constitui exemplo da resposta de memória a um antígeno solúvel previamente encontrado durante uma infecção. Sequencialmente: 12 horas após injeção intradérmica ocorre migração de linfócitos para as regiões perivasculares com predomínio de células CD4+ em relação a CD8+ (2:1) e infiltrado de células CD4+ na epiderme; após 48 horas: presença de células apresentadoras de antígenos, principalmente macrófagos; células de Langerhans e células CD1+ também podem estar envolvidas; após 72 horas: grande predomínio de linfócitos e macrófagos; os queratinócitos passam a expressar moléculas classe II do MHC. Após 5 a 7 dias: remissão da reação; se houver persistência do antígeno no tecido a lesão tuberculínica pode evoluir para uma reação granulomatosa.
Tuberculose
• Características: doença granulomatosa crônica causada pela *M.tuberculosis*, na qual ocorre equilíbrio entre os efeitos duplos dos macrófagos ativados que controlam a infecção mas causam lesão tecidual típica: necrose central caseosa rodeada por linfócitos e fibrose por proliferação de fibroblastos. No pulmão, as reações granulomatosas levam à formação de cavidades e disseminação da micobactéria, geralmente acompanhadas de intensa fibrose.

(Continua)

Tabela 1.13. Exemplos de doenças mediadas por reações de hipersensibilidade tipo IV-A. (continuação)

Sarcoidose
• Características: doença crônica de etiologia desconhecida, mas por suas semelhanças com a tuberculose, as micobactérias têm sido implicadas. Macrófagos ativados e granulomas acumulam-se em vários tecidos, geralmente acompanhados por fibrose e ausência de necrose caseosa. A doença normalmente é associada à depressão da imunidade celular *in vivo* e *in vitro*; o teste de tuberculina é negativo, entretanto ao injetar-se o antígeno tuberculínico com cortisona os testes tornam-se positivos, sugerindo que células T sensíveis à cortisona sejam responsáveis pela anergia cutânea.
Granuloma de corpo estranho
• Características: o granuloma de corpo estranho ou não imunológico é desencadeado pela presença de material estranho não imunogênico que o organismo não consegue degradar (pedaços de vidro, talco, sílica, zircônio, berílio etc.). Nesta reação não ocorre infiltrado de linfócitos e o resultado final é a formação de granulomas compostos apenas por células epitelioides.

Fonte: Abbas et al. Cellular and Molecular Immunology;[1] Bellanti. Immunology IV. Clinical Applications in Health and Disease, 2012;[4] Goldman & Schafer. Cecil Medicine, 25. ed. 2018.[7]

Hipersensibilidade tipo IV-B

As reações são mediadas por linfócitos CD4+ Th2. Na Tabela 1.14 constam as principais doenças mediadas por esse tipo de hipersensibilidade, como a dermatite atópica (fase crônica), as doenças parasitárias e a retocolite ulcerativa.[2-4,7-9]

Tabela 1.14. Exemplos de doenças mediadas por reações de hipersensibilidade tipo IV-B.

Dermatite atópica (fase crônica)
• Manifestações características: erupção cutânea com espessamento das áreas afetadas (liquenificação); a distribuição das lesões varia de acordo com as várias faixas etárias; mais comum em indivíduos jovens desde os 3 meses de vida; frequentemente associada a asma e/ou rinite alérgicas. • Alterações histopatológicas: no início, predomínio de linfócitos Th2 e, sequencialmente, de Th1 com aspecto similar ao da dermatite de contato.
Retocolite ulcerativa (RCU)
• Características: episódios recorrentes de inflamação limitados às camadas mucosa e submucosa do cólon. As manifestações intestinais são geralmente agudas decorrentes de sangramento retal, dor abdominal, diarreia e febre. Fatores de risco: a) Associação entre RCU e DR2 (em pacientes ANCA positivos); b) Tabagismo: tabagistas atuais têm menor risco de desenvolver RCU do que ex-tabagistas; c) Uso de anti-inflamatórios não esteroides; diarreia na infância. • Mecanismos: resposta imunológica exacerbada a uma microflora qualitativa e quantitativamente normal; quebra da tolerância imunológica a antígenos microbianos no trato gastrintestinal devido a células T efetoras defeituosas presentes na mucosa que reagiriam com microrganismos habituais. Alternativamente, o defeito poderia estar associado a defeitos em células T reg incapazes de modular a resposta Th1/Th2. A RCU está associada a um excesso da produção de IL-13 (perfil inflamatório Th2).
Esquistossomose
• Características: o hospedeiro torna-se sensível aos ovos do *Schistosoma* o que causa uma típica reação granulomatosa no tecido parasitado. No entanto, ao contrário do que ocorre nas reações de hipersensibilidade mediadas por linfócitos Th1, há um predomínio do número de eosinófilos em relação ao de macrófagos (hipersensibilidade tipo IVB mediada por Th2).

Fonte: Abbas et al. Cellular and Molecular Immunology;[1] Bellanti. Immunology IV. Clinical Applications in Health and Disease, 2012;[4] Goldman & Schafer. Cecil Medicine, 25. ed. 2018.[7]

Hipersensibilidade tipo IV

Tem sido relacionada à etiopatogenia de algumas doenças autoimunes. Uma hipótese é que linfócitos TCD8+ efetores sensibilizados para autoantígenos sejam capazes de desencadear lesão tecidual, tanto por citotoxicidade direta como por resposta inflamatória mediada por macrófagos ativados. Exemplos: diabetes melito tipo 1, a esclerose múltipla, a doença celíaca e a artrite reumatoide.[4,7-9] (Tabela 1.15).

Tabela 1.15. Exemplos de doenças mediadas por reações de hipersensibilidade tipo IV-C.

Doença celíaca (DCe)
• Características: enteropatia decorrente da intolerância ao glúten em indivíduos geneticamente susceptíveis. Frequentemente: diarreia, fadiga, má-absorção, dor abdominal, refluxo gastroesofágico e aftas recorrentes; muitos pacientes apresentam doença atípica, como a dermatite herpetiforme. Manifestações associadas: neuropatia periférica, ataxia, mielopatia; infertilidade, abortos recorrentes; diabetes tipo 1, doença de Addison; anemia por deficiência de ferro, folatos e vitamina B12, coagulopatias por deficiência de vitamina K; deficiência de vitamina D e osteoporose; deficiência de IgA e linfoma de células T; psoriase, alopecia areata; síndrome de Sjögren e carcinoma de faringe. • Mecanismo: intolerância seletiva ao glúten que origina neopeptídeos que se ligam a moléculas HLA-DQ2 e estimulam linfócitos T intestinais intraepiteliais; estes liberam citocinas pró-inflamatórias como IFN-gama, TNF-alfa e IL-2 que lesam os enterócitos causando atrofia de vilosidades e hiperplasia de criptas. Caracteriza-se pela presença de anticorpos IgA anti-gliadina e anti-transglutaminase tecidual, utilizados na prática clínica para diagnóstico. Quando a DCe cursa associada à deficiência de IgA (10% dos casos) podem ocorrer resultados falso negativos, estando indicada a pesquisa de anticorpos do isotipo G, preferencialmente contra peptídeos da gliadina diamidada (DGP), que apresenta maior sensibilidade do que os anticorpos IgG anti-endomísio e anti-tTG. A pesquisa dos marcadores genéticos HLA-DQ2 e HLA-DQ8 também pode ser importante. Ao todo, 98% dos pacientes com DCe apresentam DQ2 e/ou DQ8 e a ausência de ambos torna a hipótese de um indivíduo ser portador da doença extremamente improvável.

(Continua)

Tabela 1.15. Exemplos de doenças mediadas por reações de hipersensibilidade tipo IV-C. (continuação)

Diabete melito tipo 1
• Características: doença complexa e multifatorial caracterizada pela destruição de células beta pancreáticas que geralmente leva à deficiência total de insulina. Provavelmente causada pela interação de fatores genéticos (haplótipos DR3-DQ2 ou DR4-DQ8) e de fatores ambientais e alterações epigenéticas (fatores gestacionais e perinatais, infecções virais, fatores nutricionais, reatividade cruzada entre proteínas de superfície de células pancreáticas e lactoalbumina, assim como entre o vírus coxsackie e a GAD). Em geral, manifesta-se na infância, sendo menos comum em adultos com início lento e requerimento tardio de insulina. • Mecanismos: há duas formas de DM tipo 1. O tipo 1A, mais comum, resulta de uma lesão das células beta pancreáticas por mecanismo autoimune mediado por células. O tipo 1B, denominado idiopático, é de causa desconhecida, ocorre mais frequentemente em asiáticos e afrodescendentes e está associado a graus variados de deficiência de insulina. Em pacientes com DM tipo 1 são detectados anticorpos séricos contra vários autoantígenos, não estando esclarecido se estes anticorpos teriam papel patogênico ou se seriam epifenômenos. Há evidências de que a destruição inicial das células pancreáticas seja mediada por linfócitos TCD4+ e TCD8+ e que os anticorpos possam desempenhar um papel patogênico na destruição celular através do mecanismo de citotoxicidade celular mediada por anticorpos (ADCC).

Fonte: Abbas et al. Cellular and Molecular Immunology;[1] Bellanti. Immunology IV. Clinical Applications in Health and Disease, 2012;[4] Goldman & Schafer. Cecil Medicine, 25. ed. 2018.[7]

Hipersensibilidade tipo IV-D

Mediada por linfócitos Th17 e suas principais citocinas IL-17, IL-21, IL-22, tem sido implicada na patogênese de doenças autoimunes como psoríase e doença de Crohn, assim como em doenças anteriormente consideradas mediadas por linfócitos Th1, como artrite reumatoide, esclerose múltipla e asma não alérgica.[4,7-9] (Tabela 1.16).

Tabela 1.16. Exemplos de doenças mediadas por reações de hipersensibilidade tipo IV-D.

Doença de Crohn (DC)
• Características: comprometimento de todas as camadas do intestino, desde a mucosa à serosa (inflamação transmural); embora haja acometimento principal de ílio terminal e reto, todo o trato gastrintestinal, desde a cavidade oral até a área perineal, pode estar afetado. O caráter transmural da inflamação, que frequentemente leva à fibrose e obstrução e que tipicamente não é observado na RCU, pode causar microperfurações e fístulas. As manifestações extraintestinais incluem sacroileíte (associada à HLA-B27), artrite de grandes articulações, pioderma gangrenoso, eritema nodoso, conjuntivite, irite, episclerite, cálculo rena e biliar, anemia, leucocitose e trombocitose.
• Mecanismos: acúmulo de macrófagos e linfócitos em todas as camadas do intestino; granulomas proeminentes e fibrose causam estreitamento do intestino e fístulas; a natureza do antígeno ou agente infeccioso desencadeante e a perpetuação do processo são desconhecidos; a especificidade de células T não está estabelecida. Em diversos pacientes, as dietas de exclusão de alimentos têm sido eficazes, embora ainda não esteja esclarecido se a melhora ocorrida é devida à dieta ou à mudança na flora intestinal. A DC caracteriza-se por um excesso de produção das citocinas IL-12/IL-23 e IFN-gama/IL-17 que desencadeiam o processo inflamatório intestinal.

(Continua)

Tabela 1.16. Exemplos de doenças mediadas por reações de hipersensibilidade tipo IV-D. (continuação)

Psoríase
• Características: doença inflamatória crônica bem definida com placas eritêmato-escamosas, bordas elevadas e bem delimitadas de tamanhos variados, afetando geralmente de forma simétrica o couro cabeludo, unhas, região sacra, as faces de extensão dos membros, principalmente cotovelos e joelhos. Menos comumente acomete mucosas dos lábios e genitais. Embora haja diversas formas de apresentação clínica, auxiliam no diagnóstico o sinal da vela e o sinal de Auspitz ou do orvalho sangrento. O padrão histopatológico, embora não específico, é típico: dilatação e proliferação de vasos com infiltrado perivascular; presença de microabscessos epidérmicos com infiltrado de neutrófilos e de células mononucleares com linfócitos T e células apresentadoras de antígenos; hiperplasia da epiderme, aumento da camada córnea e proliferação de queratinócitos. A causa é desconhecida e a alta incidência familiar (30%) aponta para uma predisposição genética com desencadeamento por traumas (físicos, químicos, inflamatórios), infecções (estreptococo, HIV), medicações (antimaláricos, anti-inflamatórios, lítio, betabloqueadores), distúrbios endócrinos e metabólicos (hipocalcemia, consumo de álcool), estresse. • Mecanismos: ainda não estão totalmente esclarecidos, sendo os principais: 1. Hiperproliferação de queratinócitos liberação de mediadores que causam alterações vasculares e ativação de macrófagos e de células dendríticas residentes; estas liberam quantidade abundante de IFN-alfa, citocina, que constitui uma "assinatura" da psoríase, estimulando linfócitos T intralesionais que produzem citocinas que perpetuam a proliferação de queratinócitos e a lesão cutânea; nessa fase da doença ocorre envolvimento de diversas populações linfocitárias secretoras de IL-17, incluindo células Th17, TCD4+, TCD8+ e ILC3. 2. Possível disfunção da população T reg CD4+CD25+, determinando proliferação por tempo indeterminado de células T efetoras patogênicas. 3. Defeitos bioquímicos, como anormalidades do metabolismo do ácido araquidônico, AMP cíclico, poliaminas, proteases e várias enzimas intracelulares.

Fonte: Abbas et al. Cellular and Molecular Immunology;[1] Bellanti. Immunology IV. Clinical Applications in Health and Disease, 2012;[4] Goldman & Schafer. Cecil Medicine, 25. ed. 2018.[7]

É amplamente conhecido que os medicamentos podem desencadear reações adversas relacionadas aos quatro tipos de hipersensibilidade. Recentemente, quatro farmacodermias graves de resposta tardia foram associadas aos subtipos de hipersensibilidade tipo IV:

- Tipo IV-B: síndrome de hipersensibilidade induzida por medicamentos (anteriormente DRESS).
- Tipo IV-C: síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.
- Tipo IV-D: pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA).[9,11]

Essas reações são abordadas com mais detalhes em outro capítulo deste manual.

Referências bibliográficas

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S (eds). Cellular and Molecular Immunology, 9. ed. Saunders, 2018.
2. Adam J, Pichler WJ, Yerly D. Delayed drug hypersensitivity: models of T-cell stimulation. British Journal of Clinical Pharmacology. 2011; 71(5): 701-7.
3. Adkinson NF, Bochner BS, Burks WA, Busse WW, Holgate ST, et al. Middleton's Allergy Principles and Practice. 8. ed. St.Louis: Saunders, 2014.
4. Bellanti JA. Immunology IV. Clinical Applications in Health and Disease. I Care Press, 2012.
5. Burks W. Clinical manifestations of food allergy: An overview. Up To Date, 2016.
6. Giuseppe AR, Mona-Rita, Y, Marco Ripa, et al. Eosinophils from Physiology to Disease: A Comprehensive Review. BioMed Research International, vol. 2018, Article ID 9095275, 28 pages. https://doi.org/10.1155/2018/9095275.
7. Goldman L, Schafer AI. Goldman-Cecil Medicine. 25. ed. Philadelphia: Saunders, 2018.
8. Jameson L, Fauci AL, Kasper DL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine, 20. Ed. (Vol.1 e 2). McGrow Hill – Education, 2018.
9. Kalil J, Motta AA, Agondi RC. Alergia & Imunologia. Aplicação Clínica. Atheneu, 2015.
10. Merkel PA. Overview of and approach to the vasculitides in adults. Jan 2017. UpToDate.
11. Simons FER, Arduasso LFR, Biló MB, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. World Allergy Organization Journal 2014, 7:9.