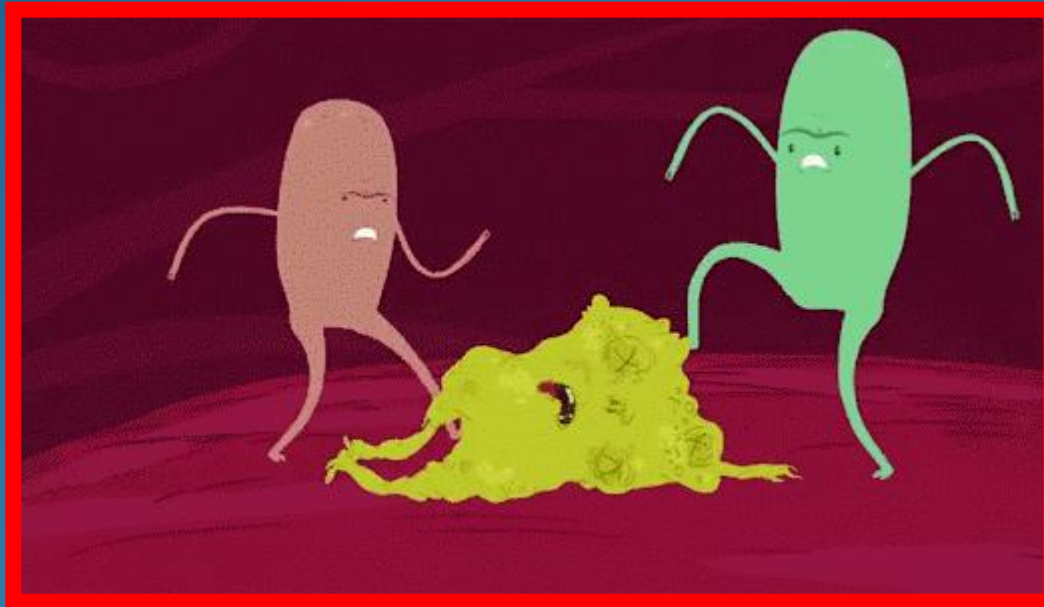


Curso Avançado de Alergologia e Imunologia Clínica

Módulo Diagnóstico e Tratamento em Alergia

Dr. Luiz Piaia Neto
2022

SISTEMA IMUNE



Diagnóstico e Tratamento em Alergia

1. Sistema Imune
2. Imunodeficiências
3. Diagnóstico e Tratamento em Alergia
4. Reação a veneno de Insetos himenópteros
5. Dermatite Atópica
6. Reações Adversas a Drogas
7. Urticária e Angioedema
8. Anafilaxia
9. Dermatite de Contato
10. Alergia Alimentar
11. Rinite Alérgica

12. Conjuntivite Alérgica
13. Asma
14. ABPA
15. Pneumonites
16. Alergia Ocupacional
17. Alergia ao Látex
18. Bebê Chiador
19. Vasculites
20. Imunoterapia
21. Asma – GINA
22. Asma – DPOC - ACO
23. O que é um Alergologista

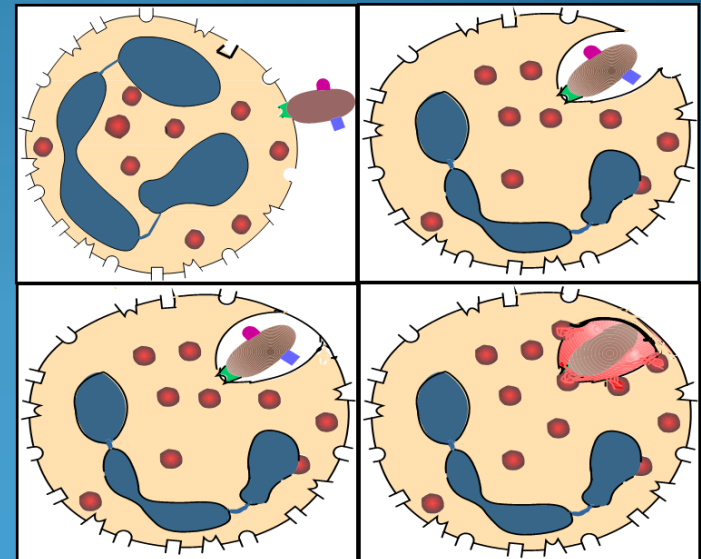
Sistema Imune

- ❑ O corpo humano é exposto a uma série de elementos externos, que entram em contato com o organismo por meio de inalação, ingestão e “invasão” (traumatismos e lesões)
- ❑ O sistema responsável pela defesa, contra essas substâncias externas, é chamado de sistema imune. Esta proteção é chamada de imunidade
- ❑ Existem dois tipos de imunidade, uma chamada de inata e a outra chamada de adquirida ou adaptativa

Sistema Imune

Imunidade Inata

**IMUNIDADE INATA
ou
NATURAL**



Sistema Imune

Imunidade Inata

- ❑ A imunidade inata é chamada imunidade natural, e atua contra micro – organismos e outras substâncias, quando estes se submetem a exposição a este sistema
- ❑ Este sistema imune é ativado pelo reconhecimento de padrões moleculares presentes em patógenos
- ❑ O sistema imune inato apresenta vários mecanismos de defesa que trabalham em conjunto para eliminar os invasores. A pele é a primeira barreira física de proteção. As secreções corporais, como por exemplo, a lágrima, o suor, suco gástrico promovem proteção física e enzimática. Além disso, a tosse, o espirro e os movimentos ciliares, auxiliam no processo de remoção de organismos estranhos

Sistema Imune

Imunidade Inata

- ❑ Um mecanismo importante do sistema imune inato é a fagocitose, onde a célula envolve, engloba e processa enzimaticamente o agente invasor
- ❑ Estas células são chamadas de **fagócitos** e consistem principalmente em **neutrófilos** e **macrófagos**
- ❑ Os **neutrófilos** são células nucleadas multilobuladas que se originam na medula óssea e são liberadas na circulação. Possuem **vários grânulos** que transportam **enzimas destrutivas** capazes de destruir os organismos englobados. Considerados os **leucócitos mais abundantes**. São encontrados na **circulação sanguínea** e nos **tecidos** e apresentam uma vida curta
- ❑ Os **macrófagos** são derivados de **monócitos** que também se formam na medula óssea e depois liberados na corrente sanguínea. Enquanto se deslocam pelo sangue são chamados de **monócitos** e após se fixarem nos tecidos recebem o nome de **macrófagos**

Sistema Imune

Imunidade Inata

❑ Células Destruidoras Naturais

- Vírus podem infectar células hospedeiras e replicar causando infecção. Para isso não ocorrer, o corpo precisa intervir e remover as células infectadas
- As células destruidoras naturais (NK – natural Kileer) são linfócitos granulares grandes que desempenham esta função e pertencem ao sistema inato. Além disso, também ativam os macrófagos, para matarem os microorganismos fagocitados
- O reconhecimento das células infectadas por vírus conta com dois grupos de receptores nas células NK (inibitórios e ativadores)
- Os receptores inibitórios ligam-se aos receptores do complexo de histocompatibilidade (MHC) classe 1, encontrado na maioria das células normais, inibindo a ativação das células NK e, portanto, impedindo a morte das células hospedeiras normais
- As células infectadas por vírus reduzem a expressão do MHC de classe 1, cessando, dessa forma, o sinal inibitório enviado as células NK, Desta forma, as celulas NK podem se ligar as células infectadas e destruí-las

Sistema Imune

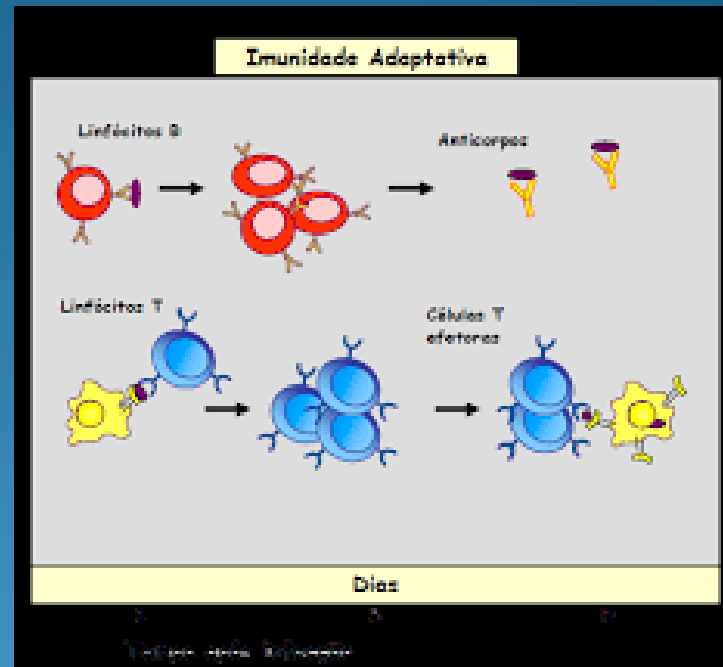
Imunidade Inata

❑ Sistema Complemento

- O complemento é um grupo de proteínas plasmáticas importante no sistema inato, encarregado de destruir os microorganismos através de três vias diferentes: Clássica, Alternativa e da Lecitina. A ativação do complemento promove inflamação e lise de microorganismos invasores

Sistema Imune

Imunidade Adaptativa



Sistema Imune

Imunidade Adaptativa

☐ Imunidade Adaptativa

- A **imunidade Adaptativa** que é conhecida também como **imunidade adquirida**, protege especificamente o organismo. Os **componentes** deste tipo de imunidade **conservam memória específica** para atacar uma invasão subsequente do mesmo organismo
- Ocorrem **dois tipos** de imunidade adaptativa: **Humoral e celular**

Sistema Imune

Imunidade Adaptativa

❑ Imunidade Humoral

- É responsável pela produção de anticorpos contra bactérias, sendo as células B (uma classe de linfócitos) seus principais produtores

❑ Células B

- As células B sofrem maturação na medula óssea em humanos
- As células tronco pluripotentes se diferenciam na medula óssea originando linfócitos e outras células
- As células B compreendem de 10 a 15% dos linfócitos e a maioria deles tem sobrevida curta, de alguns dias
- Diante da invasão de bactérias, as células B são ativadas e submetidas a diversos ciclos de divisão e proliferação, dando a origem às células B de memória e as efetoras (plasmócitos)
- Células B de memória vivem por anos e sua função é lembrar da exposição anterior do organismo específico e lançar ordem de ataque em encontros futuros
- Células B efetoras (plasmócitos) são encarregadas de produzir anticorpos (imunoglobulinas) e combater bactérias invasoras. Estas apresentam sobrevida curta que varia de dias a semanas

Sistema Imune

Imunidade Adaptativa

☐ Imunidade Celular

- **Reconhece e destrói micro organismos intracelulares, como vírus, Mycobacteria Leishmania. Os componentes principais são os linfócitos T que encontram e destroem as células infectadas diretamente ou por meio da ativação de macrófagos que as fagocitam**

☐ Células T

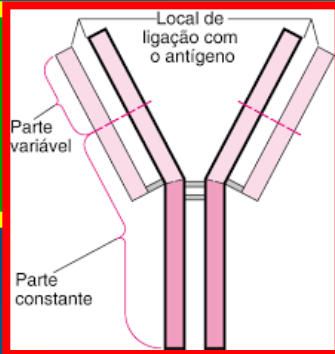
- **Se originam na medula óssea e amadurem no timo (aprendem a diferenciar self e no self)**
- **Células T são liberadas na circulação (80% dos linfócitos da circulação). Igualmente as células T virgens, ao se confrontarem com o antígeno , sofrem diferenciações e dão origem a célula T de memória e efectoras**
- **Os dois principais subgrupos de células T são: auxiliares (helper) chamadas Linfócitos T CD4 e as citotóxicas denominadas Linfócitos T CD8**
- **Essas células interagem com os organismos intracelulares. As células T expressam receptores específicos de antígenos, conhecidos como receptores de células T. (antígeno específicos)**
- **As células T apenas reconhecem os antígenos apresentados por células apresentadoras que apresentam em sua superfície, o complexo de histocompatibilidade (MHC). É justamente, a combinação do MHC com o antígeno que as células T reconhecem**

Sistema Imune

Estimulação Antigênica

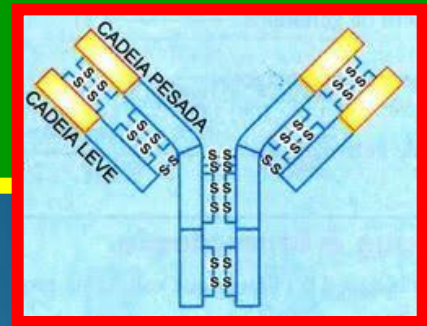
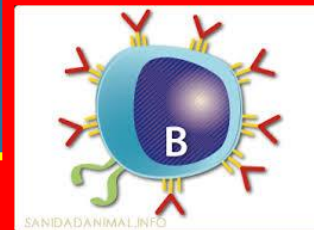
■ Estimulação Antigênica

- Nosso organismo está preparado para nos defender de um vasto número de antígenos específicos
- Apresentamos clones de Linfócitos T e B que apresentam receptores de antígenos específicos
- Estes clones são ativados , em uma exposição antigênica , e selecionados (Seleção clonal)
- Esta ativação , estimula a proliferação desses clones de linfócitos (Proliferação clonal)
- Isto provoca a produção de grande quantidade do mesmo linfócito ((Expansão clonal)
- No caso dos Linfócitos B, ocorre a produção de dois grupos celulares, o dos Linfócitos B efetores (produzem anticorpos) e o dos Linfócitos B de memória que, apesar de não produzirem anticorpos apresentam memória antigênica específica com capacidade de sobreviver por anos
- No caso dos Linfócitos T ocorre um processo semelhante onde Linfócitos T se transformam em células T efectoras e combatem os patógenos, e outros Linfócitos T se transformam em Linfócitos T de memória com capacidade de recordação em infecções posteriores



Sistema Imune

Células B – Produção de Anticorpos



■ Células B – Produtora de Anticorpos

- **Imunoglobulinas (anticorpos) são moléculas glicoprotéicas de estruturas distintas**
- **Cada anticorpo é composto por um par idêntico de moléculas de cadeia pesada unidas por uma ponte dissulfeto, e um par de cadeias leves também idêntico. Ponte dissulfeto também une as cadeias leves e pesadas**
- **Tanto a as cadeias leves com as pesadas apresentam uma região variável e uma constante**
- **As regiões variáveis das cadeias leves e pesadas tem afinidade de ligação com o antígeno e cada anticorpo possui dois locais com esta função**
- **Essas regiões variáveis (três regiões hipervariáveis chamadas regiões determinantes de complementaridade designadas CDR1, CDR2, CDR3) tornam cada anticorpo único e específico para o antígeno de ligação.**
- **As imunoglobulinas podem estar ligadas a membrana da célula B, onde reconhecem o antígeno específico ou são secretadas por plasmócitos (linfócitos B efetores)**
- **AS imunoglobulinas são produzidas no citoplasma e armazenadas no complexo de golgi. São chamadas IgA (IgA1, IgA2-mucosas), IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 –mais abundante), IgM, IgD e IgE**

Sistema Imune

Autoimunidade

❑ Autoimunidade

- O sistema imune defende o corpo contra micro-organismos invasores e antígenos em geral
- Nosso organismo consegue diferenciar o que é próprio do que não é próprio (base da tolerância)
- Quando a autotolerância é comprometida, o sistema imune ataca a si mesmo, sendo isto um alicerce para a doença autoimune
- Para manter a autotolerância células T e B autorreativas precisam ser controladas por eliminação ou supressão, para não ocorrer a autorreatividade
- Se existir um defeito neste sistema de controle, células T e B autorreativas podem causar danos teciduais
- Predisposição genética desempenha um papel importante no aparecimento de doenças imunes , e estão envolvidos o sistema (genes) MHC - HLA (Complexo principal de histocompatibilidade – Antígeno leucocitário humano) além de outros fatores como desencadeantes ambientais, agentes infecciosos, drogas, perda de células de regulação, etc
- Células CD4 – Th1 tem um papel principal na tolerância da célula T . Células CD4 –Th1 autorreativas ativadas podem provocar danos nos tecidos mediados por células, além de induzirem células CD8 e levar à lesão tecidual

Sistema Imune

Relação Antígeno – Célula T

❑ Relação Antígeno - Célula T

- Células apresentadoras de antígenos (monócitos, macrófagos, células dendríticas, etc) processam os antígenos e formam peptídeos.
- Estes antígenos peptídeos se ligam ao MHC (complexo de histocompatibilidade principal), tanto MHC classe I (maioria das células nucleadas do sistema imunológico ou não) quanto de classe II (células apresentadoras de antígenos – APCs, células dendríticas, macrófagos, células B)
- Este complexo é expresso na superfície das células apresentadoras de antígenos
- As células citotóxicas TCD8 reconhecem este sistema e ligam-se ao complexo antígeno MHC I das células apresentadoras de antígenos. O resultado desta interação complexo MHCI + célula TCD8 é a destruição das células infectadas
- AS células auxiliares T CD4 reconhecem este sistema e ligam-se ao complexo antígeno MHC II das células apresentadoras de antígenos. O resultado desta interação complexo MHCII + célula T auxiliar CD, é promover funções imunológicas, como por exemplo, fornecer sinais estimulatórios às células B para a produção de imunoglobulinas

Sistema Imune

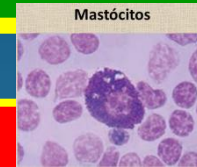
Células T Auxiliares (Helper)

❑ Células T Auxiliares (Helper)

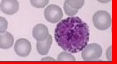
- Na exposição ao antígeno, as células T primitivas são ativadas e se proliferam dando origem a células T auxiliares (helper 1 - Th1) ou (helper 2 - Th2)
- A diferenciação das células ativadas depende da presença de citocinas específicas
- Na presença de interleucina 12 (IL12) produzida por macrófagos , as células T ativadas se diferenciam em células Th1
- Na presença de interleucina 4 (IL4) produzida por mastócitos, elas se diferenciam em células Th2
- Quando uma via está em proliferação, a outra via é, normalmente suprimida . O IFN γ produzido pelas células Th1, não apenas promove a diferenciação da célula Th1, como também inibe a proliferação das células Th2
- A IL10 produzida pelas células Th2 , bloqueia a produção de Th1
- A diferenciação de células Th1 e Th2 também dependerá dos antígenos apresentados, como por exemplo, na presença de bactérias onde irá ocorrer a estimulação da resposta celular Th1, enquanto na presença de alérgenos e helmintos irá ocorrer a resposta celular Th2

Sistema Imune

Mastócito – Basófilo - Eosinófilo



■ Mastócito – Basófilo - Eosinófilo

- **Mastócito** – Se originam na medula óssea e sofrem maturação nos tecidos. Executam um papel na defesa contra invasões de bactérias e parasitas mas atuam principalmente nas reações de hipersensibilidade (respostas alérgicas). Apresentam núcleos proeminentes e grânulos citoplasmáticos que contêm vários mediadores, destacando-se principalmente a histamina. Apresentam receptores de alta afinidade denominados Fc (epsilon) RI, os quais apresentam grande afinidade com a porção Fc da IgE. Esta ligação é necessária para a ativação dos mastócitos 
- **Basófilo** – São importantes na hipersensibilidade e compreendem menos que 1% das células brancas do sangue. São de tamanho menor quando comparados aos outros leucócitos granulócitos. As células precursoras dos basófilos se encontram na medula óssea, onde sofrem maturação antes de saírem para a corrente sanguínea. Não são precursores do mastócito, pois tem origens diferentes. Sua presença maior é na corrente sanguínea. Apresentam receptores de alta afinidade em suas superfícies, Fc (epsilon) RI, que se ligam à porção FC das IgE. Com a estimulação dos basófilos, os conteúdos dos grânulos são liberados (histamina e outros)
- **Eosinófilos** – Possuem núcleos bilobulados e grânulos citoplasmáticos onde existem vários mediadores como histamina, proteína básica principal, proteína catiônica eosinofílica, neurotoxina derivada de eosinófilos e peroxidase eosinofílica, entre outros. Sua função varia desde a destruição de parasitas até de microrganismos e células tumorais. Eosinófilos se desenvolvem e amadurecem na medula óssea. Apresentam propriedade de adesão nos tecidos onde vivem por várias semanas. Atuam em diversas funções imunes e estão aumentados nas infecções parasitárias e doenças alérgicas



Sistema Imune

Defeitos do sistema imune

❑ Defeitos do Sistema Imune

- Deficiências e defeitos do sistema imune podem resultar em imunodeficiências, cujo processo diagnóstico se inicia com as queixas do paciente e são realizadas várias avaliações diagnósticas .
- Vários testes laboratórios como hemograma , imunoglobulinas, HIV, linfócitos T e B, além das células NK e análise de defeitos genéticos

Sistema Imune

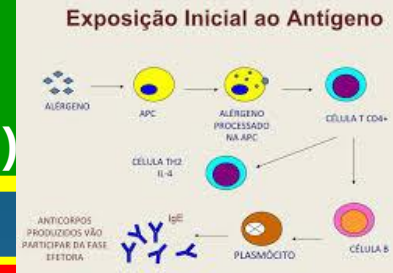
Doenças de Hipersensibilidade

❑ Doenças de Hipersensibilidade

- Repetidas exposições do organismo ao alérgeno tornam o indivíduo susceptível, sensível ao alérgeno. Em um determinado momento, o organismo pode reagir de maneira exagerada, tornando -se hipersensível ao antígeno exposto e promover lesões teciduais. As doenças decorrentes desse tipo de reação são chamadas de hipersensibilidade e são tradicionalmente classificadas em quatro tipos diferentes:
 - Tipo I – Hipersensibilidade imediata ou anafilática
 - Tipo II – Hipersensibilidade mediada por anticorpos
 - Tipo III – Hipersensibilidade mediada por complexo imune
 - Tipo IV – Hipersensibilidade mediada por células

Sistema Imune

Hipersensibilidade Imediata ou Anafilática (Tipo I)



■ Hipersensibilidade Anafilática ou Imediata (Tipo I)

- Ocorre minutos após a exposição ao alérgeno em uma pessoa previamente sensibilizada
- A sequência de eventos se inicia no primeiro contato com o alérgeno
- Células apresentadoras de antígenos iniciam o processo
- Estas células processam o antígeno, resultando em ligação da proteína do MHC a esse antígeno. Em seguida, estas apresentam este antígeno às células T através dos receptores das células T
- Ocorre ativação das células T auxiliares após esta ligação
- Células T auxiliares ativam células B
- Células B se diferenciam em plasmócitos
- Produção de IgE pelos plasmócitos
- Ligação de IgE aos mastócitos através da porção Fc de IgE e porção FC (epsilon)RI, na superfície dos mastócitos
- Exposição, subsequente ao mesmo alérgeno e estimulação dos mastócitos sensibilizados a desgranularem e liberarem mediadores, provocando sensibilidade imediata

Sistema Imune

Hipersensibilidade mediada por anticorpos - citotóxica (Tipo II)

- **Hipersensibilidade mediada por anticorpos - citotóxica (Tipo II)**
 - Ocorre a interação de anticorpos IgG ou IgM e complemento com os antígenos da superfície das células. Posteriormente pode ocorrer fagocitose por ativação de leucócitos. Células NK também reconhecem e ligam-se às células infectadas cobertas pelo anticorpo e destroem-nas. Um exemplo típico é a doença transfusional ou a doença hemolítica do recém nascido (eritroblastose fetal). Também doenças auto imunes, onde o organismo produz anticorpos contra si mesmo, como anemia hemolítica aguda, doença de Graves (hipertiroidismo) ou doença de Hashimoto (hipotireoidismo)

Sistema Imune

Hipersensibilidade mediada por complexo imune (Tipo III)

□ Hipersensibilidade mediada por complexo imune (Tipo III)

- Anticorpos e antígenos se unem formando complexos imunes nas vênulas e ativam o complemento, podendo causar lesão tecidual. Estes complexos imunes são formados quando linfócitos B aumentam a produção de anticorpos contra determinados antígenos ou quando há excesso de antígenos. Muitos anticorpos (IgG e IgM) se ligam ao determinante antigênico formando longas cadeias e ativando o complemento. Ocorre também a participação de neutrófilos. Tudo isto pode se depositar nos vasos e tecidos causando doenças agudas, como a doença do soro ou doenças auto imunes como LES, Artrite reumatóide, etc

Sistema Imune

Hipersensibilidade mediada por células (Tipo IV)

□ Hipersensibilidade mediada células(Tipo IV)

- São reações mediadas por células T. Nessa hipersensibilidade do tipo tardia, as células T CD4 ou CD8 secretam citocinas que ativam os macrófagos, promovendo inflamação e lesão tecidual. Algumas vezes as células T CD8 matam diretamente as células infectadas. A **Dermatite de Contato** é um exemplo deste tipo de hipersensibilidade que é resultado do contato aos mais variados alérgenos, como plantas, metais, produtos químicos, cosméticos, etc. Estas reações são tardias e podem ocorrer 48 hs ou menos da exposição e até 3 dias ou mais