



Mecanismos de Agressão Patológicos e de Defesa II

Hipersensibilidades e Imunodeficiências na Prática Médica

Prof. Rodrigo Niskier

Reações de Hipersensibilidade

O sistema imunológico pode se tornar exagerado ou inadequado, causando dano tecidual. Essas respostas patogênicas são denominadas hipersensibilidades.

Definição

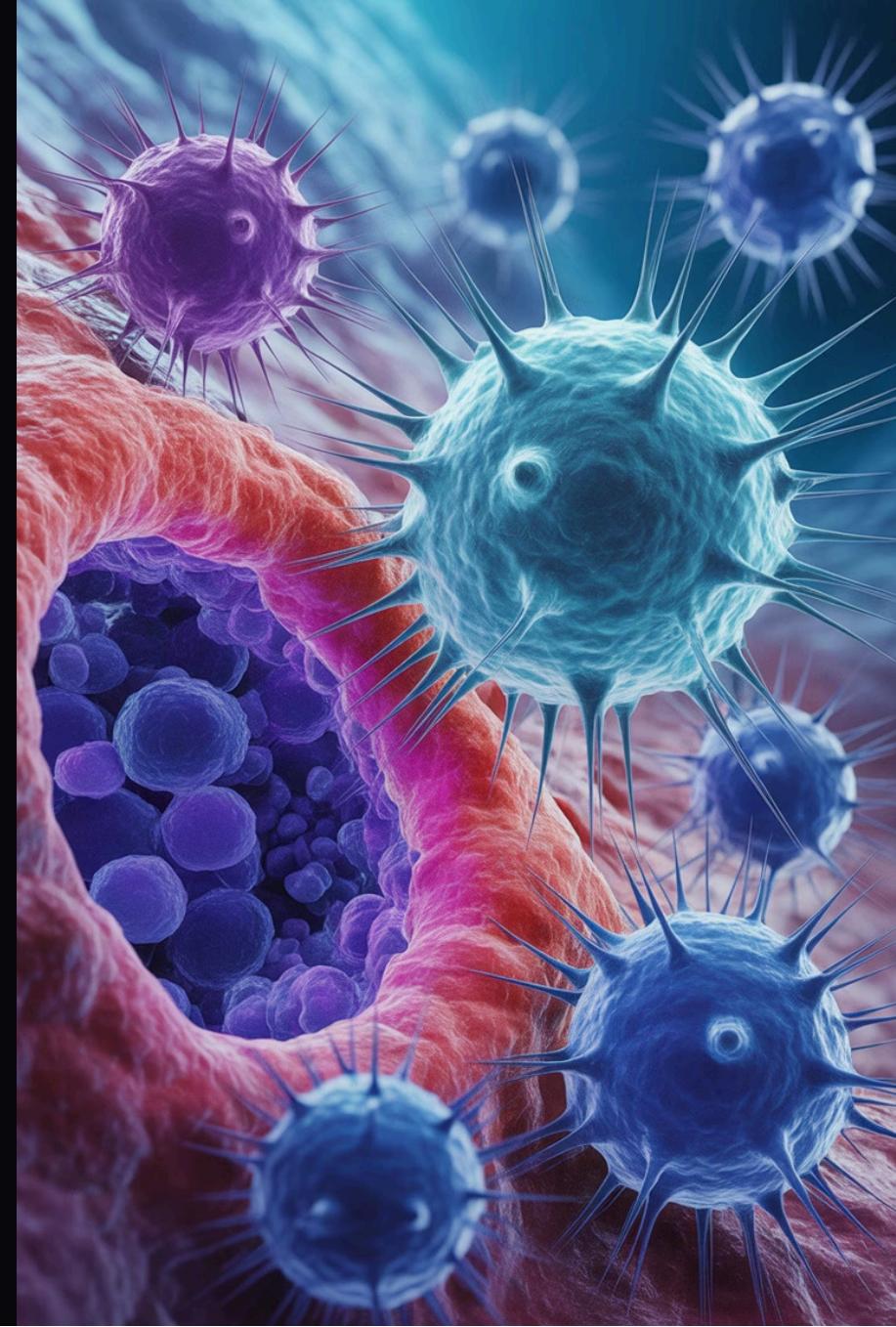
Respostas imunes exacerbadas a antígenos exógenos ou endógenos que levam a inflamação e lesão celular

Classificação

Sistema de Gell & Coombs divide em 4 tipos principais baseados nos mecanismos efetores

Importância Clínica

Base de doenças alérgicas, autoimunes e reações adversas a medicamentos



Classificação de Gell & Coombs

01

Tipo I - Imediata

Mediada por IgE, degranulação de mastócitos. Manifestação em minutos.

02

Tipos II e III

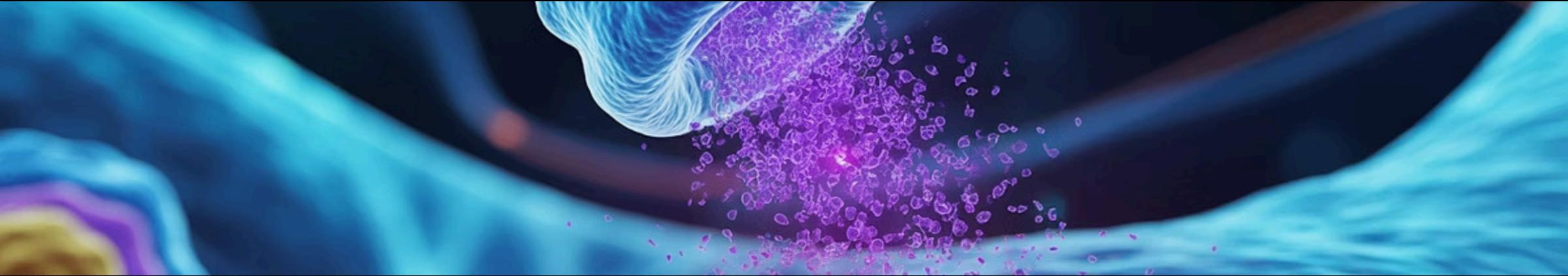
Mediadas por anticorpos IgG/IgM. Início em horas a dias.

03

Tipo IV - Tardia

Mediada por células T. Manifestação em 48-72 horas.

A classificação foi expandida com subtipos que refletem mecanismos moleculares específicos, permitindo melhor compreensão da imunopatologia.



Hipersensibilidade Tipo I

A Reação Imediata e Atópica

Fase de Sensibilização

Primeiro contato com alérgeno, assintomático. APCs apresentam antígeno a linfócitos T, diferenciação Th2, produção de IL-4 e IL-13.

Linfócitos B produzem IgE específica que se liga a mastócitos e basófilos via receptores Fc ϵ RI.

Fase Efetora

Reação Precoce: Ligação cruzada de IgE causa degranulação com liberação de histamina em minutos.

Reação Tardia: Síntese de leucotrienos e prostaglandinas, recrutamento de eosinófilos em 4-12 horas.

Manifestações Clínicas do Tipo I

Rinite e Conjuntivite Alérgica

Espirros, prurido, coriza aquosa por inalação de pólen ou ácaros

Asma Brônquica

Broncoespasmo agudo e inflamação crônica com hiper-reactividade

Dermatite Atópica

Inflamação crônica da pele com prurido intenso

Urticária e Angioedema

Pápulas eritematosas pruriginosas ou inchaço profundo

Anafilaxia

Emergência médica: vasodilatação generalizada, hipotensão, broncoespasmo

Diagnóstico e Tratamento - Tipo I

Abordagem Diagnóstica

Anamnese detalhada: ferramenta mais importante

Prick Test: método de escolha, resultado em 15-20 minutos, pápula $\geq 3\text{mm}$

IgE específica sérica: alternativa quando testes cutâneos contraindicados

Princípios Terapêuticos

Evitação do alérgeno: medida mais eficaz quando possível

Anti-histamínicos: controle da fase precoce

Corticosteroides: inflamação crônica

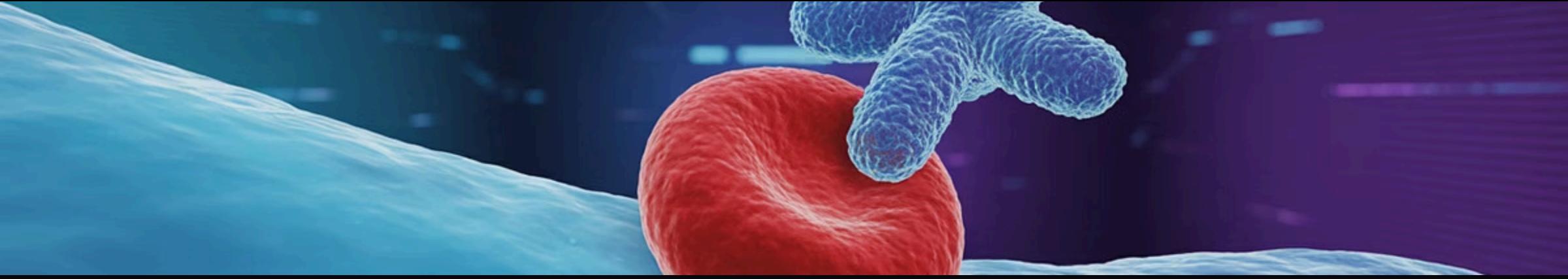
Adrenalina IM: primeira linha na anafilaxia

Imunoterapia: o único tratamento modificador da doença.

Imunoterapia

A imunoterapia alérgeno-específica (ITA) visa induzir tolerância imunológica a alérgenos específicos, alterando o curso natural da doença alérgica.

- **Mecanismo de Ação:** A ITA promove um desvio da resposta imune de um perfil Th2 (alérgico, com produção de IgE) para um perfil Th1 (com produção de IgG4 bloqueadora), aumenta o número e a função dos linfócitos T reguladores (Tregs) e reduz a sensibilidade dos basófilos e mastócitos.
- **Tipos Disponíveis:** Principalmente a Imunoterapia Subcutânea (SCIT), administrada por injeções regulares, e a Imunoterapia Sublingual (SLIT), administrada por via oral (gotas ou comprimidos).
- **Indicações Específicas:** Rinite alérgica, conjuntivite alérgica, asma alérgica (especialmente controlada), e alergia a veneno de himenópteros (abelhas, vespas). É indicada quando a evitação e a farmacoterapia não são suficientes ou quando há desejo de um tratamento modificador da doença.
- **Protocolo de Administração:** A ITA geralmente envolve duas fases: uma fase de indução (escalonamento gradual das doses do alérgeno) e uma fase de manutenção (administração de doses regulares por um período prolongado, geralmente de 3 a 5 anos).
- **Eficácia Clínica:** Demonstra redução significativa dos sintomas alérgicos, diminuição da necessidade de medicação de resgate, prevenção da progressão da rinite para asma e benefícios duradouros mesmo após a interrupção do tratamento.



Hipersensibilidade Tipo II

Citotoxicidade Mediada por Anticorpos

Anticorpos IgG e IgM direcionados contra抗ígenos fixos na superfície celular ou matriz extracelular, causando destruição ou disfunção.

1

Mecanismo 1

Opsonização, fagocitose e lise por complemento (MAC)

2

Mecanismo 2

Inflamação mediada por complemento e receptores Fc

3

Mecanismo 3

Disfunção celular: ação agonista ou antagonista em receptores

Exemplos Clínicos - Tipo II



Anemia Hemolítica Autoimune

Autoanticorpos destroem eritrócitos por hemólise ou fagocitose esplênica



Doença Hemolítica Perinatal

Anticorpos anti-Rh maternos atravessam placenta e destroem hemácias fetais



Síndrome de Goodpasture

Autoanticorpos contra colágeno tipo IV causam glomerulonefrite e hemorragia alveolar



Doença de Graves

Anticorpos estimulam receptor de TSH, causando hipertireoidismo

Teste de Coombs

Ferramenta Diagnóstica Essencial

Teste de Coombs Direto (TCD)

Detecta anticorpos ou complemento ligados in vivo à superfície dos eritrócitos do paciente

Indicação: diagnóstico de anemia hemolítica autoimune e doença hemolítica perinatal

Teste de Coombs Indireto (TCI)

Pesquisa anticorpos livres no soro capazes de reagir com抗ígenos eritrocitários

Indicação: triagem em gestantes Rh-negativas e compatibilidade pré-transfusional

- ❑ O reagente de Coombs contém anticorpos anti-imunoglobulina humana que revelam a presença de IgG através da aglutinação das hemácias.

Hipersensibilidade Tipo III

Doenças por Imunocomplexos



Formação

Antígenos solúveis ligam-se a anticorpos IgG/IgM formando complexos circulantes



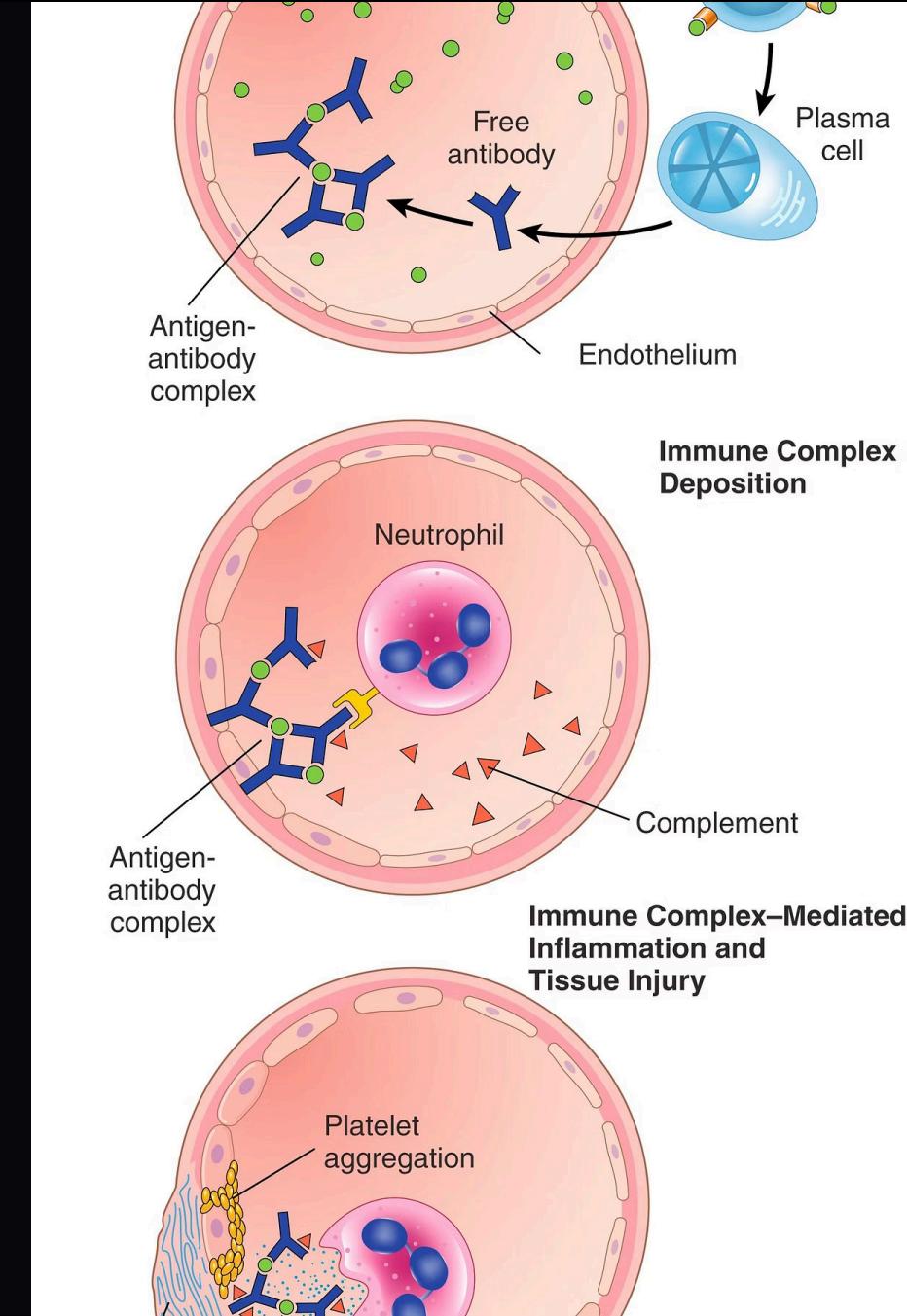
Deposição

Complexos pequenos depositam-se em vasos, glomérulos e articulações



Inflamação

Ativação do complemento gera C3a/C5a, recrutando neutrófilos que causam lesão tecidual



Doenças por Imunocomplexos

Lúpus Eritematoso Sistêmico

Doença prototípica.
Autoanticorpos contra DNA nuclear formam complexos que se depositam em múltiplos órgãos: pele, articulações, rins, vasos.

Glomerulonefrite Pós-Estreptocócica

Surge 1-3 semanas após infecção por *S. pyogenes*. Complexos depositam-se nos glomérulos causando síndrome nefrítica aguda.

Doença do Soro

Reação sistêmica 7-14 dias após proteína heteróloga. Febre, urticária, artralgias e linfadenopatia.

Diagnóstico: níveis baixos de C3/C4, padrão granular na imunofluorescência. Tratamento: corticosteroides e imunossupressores.

Hipersensibilidade Tipo IV

Reação Tardia Mediada por Células T

Única não mediada por anticorpos. Manifestação em 48-72 horas, orquestrada por linfócitos T e células recrutadas.

Tipo IVa - Padrão Th1

Células Th1 secretam IFN- γ ativando macrófagos. Formação de granulomas. Ex: teste tuberculínico, tuberculose.

Tipo IVb - Padrão Th2

Células Th2 produzem IL-5 recrutando eosinófilos. Ex: asma crônica, rinite alérgica persistente.

Tipo IVc - Citotóxica

Linfócitos T CD8+ induzem apoptose de células-alvo. Ex: dermatite de contato, Stevens-Johnson.

Tipo IVd - Neutrofílica

Células T secretam IL-8 recrutando neutrófilos. Ex: pustulose exantemática generalizada aguda.

Imunodeficiências

Falhas no Sistema de Defesa

Imunodeficiências Primárias

Erros inatos da imunidade, geneticamente determinados. Mais de 400 doenças descritas.

Apresentação variável: desde formas leves na vida adulta até graves e fatais na infância.

Imunodeficiências Secundárias

Muito mais comuns. Sistema imune previamente normal é comprometido por fatores extrínsecos.

Causas: desnutrição, HIV, neoplasias, diabetes, medicamentos imunossupressores.



Sinais de Alerta para IDPs

- 1 4+ otites em 1 ano
- 2 2+ sinusites graves em 1 ano
- 3 2+ meses de antibióticos com pouca melhora
- 4 2+ pneumonias em 1 ano
- 5 Falha de crescimento
- 6 Abscessos de repetição

Outros sinais: candidíase persistente após 1 ano, necessidade de antibióticos IV, infecções profundas, história familiar de IDP.

Correlação Clínica

Padrão de Infecções e Compartimento Imune



Bactérias Encapsuladas

Infecções sinopulmonares por *S. pneumoniae*, *H. influenzae* indicam deficiência de anticorpos (imunidade humorada)



Patógenos Oportunistas

Infecções graves por CMV, *Pneumocystis*, *Candida*, micobactérias apontam para deficiência de células T



Abscessos e Fungos

Abscessos cutâneos recorrentes, *Staphylococcus*, *Aspergillus* sugerem defeito nos fagócitos



Neisseria Invasiva

Infecções recorrentes por *Neisseria* indicam deficiência de complemento terminal (C5-C9)

Agamaglobulinemia Ligada ao X

Doença de Bruton

Fisiopatologia

Mutação no gene BTK (cromossomo X) bloqueia maturação de células B na medula óssea.

Ausência de linfócitos B maduros e níveis indetectáveis de todas as imunoglobulinas.

Imunidade celular permanece intacta.

Quadro Clínico

Meninos, sintomas aos 6-18 meses (queda da IgG materna).

Infecções sinopulmonares de repetição por bactérias encapsuladas.

Ausência de tonsilas e adenoides ao exame físico.

- ☐ **Tratamento:** Reposição de imunoglobulina (IVIG/SCIG) por toda a vida. Vacinas com agentes vivos são contraindicadas.

SCID - Imunodeficiência Combinada Grave

Grupo de distúrbios genéticos com profundo defeito no desenvolvimento de linfócitos T, resultando em deficiência combinada celular e humoral.

>400 <300 >90%

Formas Genéticas

Mais de 20 genes diferentes identificados como causadores

Linfócitos T CD3+

Contagem típica em células/mm³ no diagnóstico

Taxa de Sucesso

Sobrevida com TCTH realizado antes de 3,5 meses



Diagnóstico e Tratamento da SCID

Triagem Neonatal

Quantificação de TREC_s no teste do pezinho detecta falha na produção de células T.

Confirmação: linfopenia T profunda, ausência de proliferação a mitógenos, citometria de fluxo.

Tratamento Curativo

TCTH: tratamento de escolha, sucesso >90% se realizado precocemente

Terapia gênica: alternativa promissora para SCID-X1 e deficiência de ADA

PEG-ADA: reposição enzimática para SCID por deficiência de ADA

- ❑ O diagnóstico precoce através da triagem neonatal é o fator mais importante para o sucesso do tratamento.

HIV/AIDS no Contexto do SUS

O Brasil é considerado referência mundial oferecendo acesso universal e gratuito ao diagnóstico e tratamento através do SUS.

1 Fase Aguda

2-4 semanas pós-infecção. Síndrome retroviral: febre, fadiga, faringite, linfadenopatia. Alta carga viral.

2 Fase Crônica

8-10 anos em média. Assintomático ou linfadenopatia. Declínio progressivo de CD4+, replicação viral contínua.

3 AIDS

CD4+ <200 células/mm³ ou doença definidora. Infecções oportunistas e neoplasias. Fatal se não tratada.



Terapia Antirretroviral e Prevenção

TARV - Princípios

Indicação: todas as PVHIV, independente de CD4+

Objetivo: supressão viral indetectável, restaurar imunidade, prevenir transmissão

Esquema 1ª linha: 2 ITRN + 1 INI (ex: DTG + 3TC + TDF)

Conceito I=I: Indetectável = Intransmissível

O tratamento adequado permite qualidade de vida normal e elimina o risco de transmissão sexual, sendo fundamental no combate ao estigma.

Prevenção Combinada

PrEP: uso contínuo de ARV por pessoas soronegativas em risco

PEP: ARV por 28 dias até 72h após exposição

PTV: TARV na gestação, cesárea se indicado, ARV no RN, não amamentação