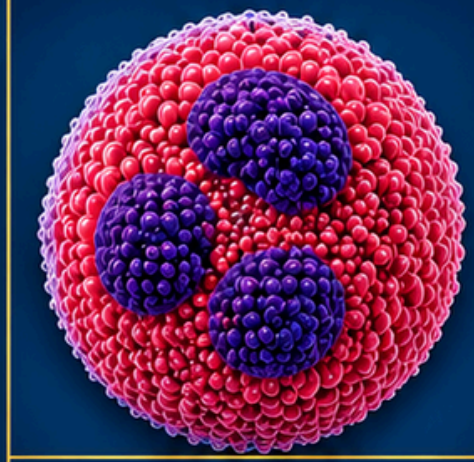
VOLUME I

IMUNOLOGIA BÁSICA

APLICADA À CLÍNICA

ATLAS ILUSTRADO



EOSINÓFILO



NEUTRÓFILO SEGMENTADO



MASTÓCITO



DERMATITE ATÓPICA



ANGIOEDEMA



PNEUMONIA

Dr. Luiz Fernando Jobim | Dra. Mariana Jobim

IMUNOLOGIA BÁSICA

aplicada à clínica

Atlas Ilustrado — Volume I

Dr. Luiz Fernando Jobim
Dra. Mariana Jobim

Edição dos Autores
Porto Alegre — 2026

ATLAS DE IMUNOLOGIA BÁSICA APLICADA À CLÍNICA
Atlas Ilustrado — Volume I

Autores
Luiz Fernando Jobim
Mariana Jobim

© 2026 Luiz Fernando Jobim e Mariana Jobim
Todos os direitos reservados.

1ª edição — 2026
Porto Alegre — RS — Brasil

Edição dos Autores
ISBN 978-65-02-40644-1

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Jobim, Luiz Fernando
Imunologia básica aplicada à clínica [livro eletrônico] : atlas ilustrado : volume I / Luiz Fernando Jobim, Mariana Jobim. -- Porto Alegre, RS : Ed. dos Autores, 2026.
PDF

Bibliografia.
ISBN 978-65-02-40644-1

1. Imunidade 2. Imunologia clínica I. Jobim, Mariana. II. Título.

26-401013.0 CDD-616.07903

Índices para catálogo sistemático:

1. Atlas : Imunologia clínica : Medicina 616.07903

Eliete Marques da Silva - Bibliotecária - CRB-8/9380

SUMÁRIO

Prefácio 01

Apresentação 02

Capítulo 1. Resposta Imune Inata 04

Capítulo 2. Resposta Imune Adaptativa 41

Capítulo 3. Estados de Hipersensibilidade 68

Capítulo 4. Tolerância Imune e Autoimunidade 103

Capítulo 5 - Questões Comentadas e Revisão 129

PREFÁCIO

O **Atlas de Imunologia Básica Aplicada à Clínica** integra uma coleção composta também pelos **Atlas de Alergia e Imunologia Clínica** e o de **Imunologia dos Transplantes de Órgãos.** Juntas, essas obras foram concebidas especialmente para estudantes dos primeiros anos do curso de Medicina e para jovens médicos interessados em Imunologia.

Tradicionalmente, a Imunologia Básica é ministrada nos primeiros anos do curso médico, enquanto o ensino clínico ocorre apenas anos mais tarde. Esse intervalo entre a aprendizagem dos fundamentos imunológicos e sua aplicação prática dificulta a integração do conhecimento.

Foi dessa percepção que nasceu esta coleção. Nosso principal objetivo foi aproximar continuamente a ciência básica da prática clínica, demonstrando ao estudante, desde o início da graduação, como os mecanismos imunológicos explicam as manifestações observadas diariamente nos pacientes.

A obra pode ser consultada em versão digital (PDF). Recomendamos sua leitura em duas páginas simultâneas (PDF), ajustadas à tela. Dessa forma, frequentemente o texto explicativo permanece ao lado da figura correspondente, favorecendo a compreensão dos conceitos. A utilização do recurso de ampliação ("zoom") permite melhor visualização dos detalhes das ilustrações.

Uma proposta de ensino

Esta obra foi concebida para ser utilizada dentro de uma metodologia de **aprendizagem ativa**, na qual o estudante assume papel de protagonista na construção do conhecimento.

Após a leitura de cada capítulo, recomenda-se a resolução das **Questões Comentadas e Revisões** correspondentes, favorecendo a consolidação progressiva do conhecimento.

Esses **Atlas** procuram desenvolver um raciocínio clínico fundamentado nos mecanismos imunológicos, aproximando a ciência básica da prática médica.

Os Autores

Imunologia Básica Aplicada à Clínica

Apresentação

Esse texto ilustrado reúne matéria para o ensino e pesquisa em Imunologia. O objetivo é oferecer ao estudante e ao médico uma abordagem eminentemente prática, baseada em imagens e texto que se apoiam no Atlas de Alergia e Imunologia, outra publicação de nossa autoria.

Autores



Dr. Luiz Fernando Jobim

Professor Titular do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da UFRGS e Chefe do Serviço de Imunologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre por mais de 40 anos. Presidente da Academia Sul Riograndense de Medicina. Fundador da Clínica Jobim de Alergia e Imunologia. Pioneiro em Imunologia dos Transplantes no HCPA. Graduado em Medicina pela Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre. Especialista em Alergia e Imunologia pela ASBAI. Doutorado em Medicina pela UFRGS. Foi bolsista do CNPq na Universidade do Texas (Southwestern Medical School) e Pós graduação na Universidade de Oxford (UK).

Dra. Mariana Jobim



Mestre e Doutora em Ciências Médicas pela UFRGS. Especialista em Alergia e Imunologia pela Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia (ASBAI). Aperfeiçoamento em Imunologia, Alergia e Imunogenética, tanto na Universidade de Oxford como no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Por 17 anos foi preceptora do ambulatório de Alergia e Imunologia do HCPA. Tem 36 trabalhos publicados em revistas nacionais e internacionais, participou de 34 capítulos de livros publicados. Médica do Corpo Clínico do Hospital Moinhos de Vento.

Clínica Jobim de Alergia e Imunologia.

Rua Tobias da Silva 99 # 502
Fone: 51-32221350
https://dnareference.com.br
secdnareference@gmail.com

Porto Alegre – RS

Capítulo 1 - Resposta Imune Inata

A sobrevivência do organismo depende da capacidade do sistema imunológico de reconhecer e eliminar microrganismos potencialmente patogênicos. Para isso, o sistema imune desenvolveu dois mecanismos complementares de defesa: a imunidade inata, responsável pela resposta inicial e inespecífica e a imunidade adaptativa, caracterizada pela produção de anticorpos específicos produzidos pelos linfócitos B e pela imunidade celular de responsabilidade dos linfócitos T.

A imunidade inata constitui a primeira linha de defesa contra agentes infecciosos e está presente desde o nascimento. Sua resposta é rápida, ocorrendo em minutos ou horas após a exposição ao microrganismo.

- Barreiras físicas e químicas (pele, mucosas, pH gástrico e microbiota).
- Neutrófilos e macrófagos.
- Células dendríticas.
- Células NK (natural killer).
- Sistema complemento.
- Citocinas inflamatórias.

1.1 BARREIRAS FÍSICAS, QUÍMICAS E BIOLÓGICAS

A primeira linha de defesa do organismo contra microrganismos é formada por barreiras físicas, químicas e biológicas, que atuam continuamente impedindo a entrada e a multiplicação de agentes infecciosos.
A pele íntegra constitui uma barreira mecânica altamente eficiente. Nas vias respiratórias, o muco e os cílios aprisionam e eliminam partículas inaladas. No trato digestório, o pH ácido do estômago destrói muitos microrganismos ingeridos.
Lágrimas, saliva e secreções contêm enzimas antimicrobianas, enquanto a microbiota normal compete com bactérias potencialmente patogênicas.

A maior parte dos microrganismos é eliminada nessa etapa, antes mesmo de entrar em contato com as células da imunidade inata.

BARREIRAS NATURAIS DO ORGANISMO

Primeira linha de defesa contra microrganismos patogênicos

Impedem a entrada, a colonização e a multiplicação de microrganismos patogênicos.

A maioria dos microrganismos é eliminada por essas barreiras antes mesmo de alcançar os tecidos e as células da imunidade inata.

1 BARREIRAS FÍSICAS



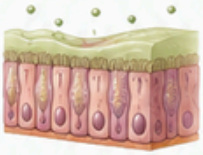
PELE ÍNTEGRA

- Epitélio queratinizado
- Barreira mecânica
- Impede a entrada de microrganismos e a perda de água



MUCOSAS

- Revestem as vias respiratórias, o trato digestório, o trato urogenital e os olhos
- Impedem a adesão e a penetração de patógenos



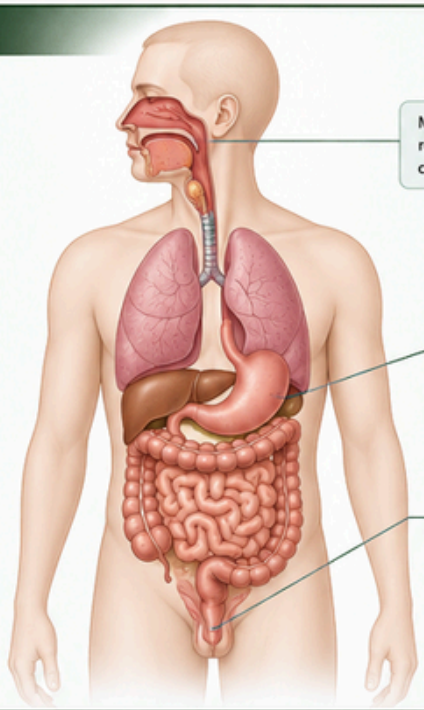
MUCO E CÍLIOS

- O muco aprisiona os microrganismos e os cílios promovem o transporte para fora das vias aéreas (mecanismo mucociliar)



OUTRAS BARREIRAS FÍSICAS

- Lágrimas, fluxo urinário e peristaltismo intestinal
- Ajudam a remover e eliminar microrganismos



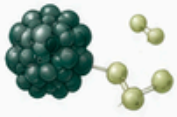
2 BARREIRAS QUÍMICAS

ÁCIDO GÁSTRICO



- pH do estômago (1,5–3,5)
- Destrói a maioria das bactérias, vírus e fungos ingeridos

ENZIMAS ANTIMICROBIANAS



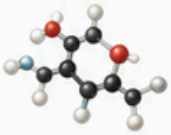
- Lisozima (lágrimas, saliva e secreções)
- Lactoferrina e fosfolipase A_2 degradam a parede celular bacteriana e inibem microrganismos

PEPTÍDEOS ANTIMICROBIANOS



- Defensinas, catelicidinas e outras moléculas presentes na pele e nas mucosas
- Ação direta contra bactérias, fungos e vírus

OUTRAS SUBSTÂNCIAS



- Ácidos graxos, sais biliares, ureia e compostos presentes no suor e nas secreções
- Atividade antimicrobiana

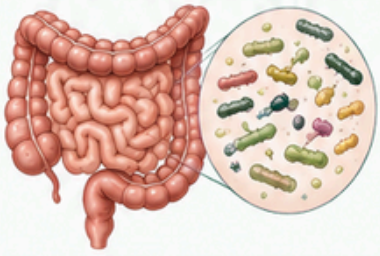
pH E CONDIÇÕES LOCAIS



- pH ácido da pele e mucosas
- Alta concentração de sal e baixa disponibilidade de nutrientes inibem o crescimento microbiano

3 BARREIRAS BIOLÓGICAS

MICROBIOTA NORMAL (FLORA COMENSAL)



- Compete por nutrientes e sítios de adesão.
- Produz substâncias antimicrobianas, como bacteriocinas, ácidos graxos e peróxido de hidrogênio.
- Modula o sistema imune e mantém o equilíbrio microecológico.

OUTRAS INTERAÇÕES BENÉFICAS



Impede a colonização por patógenos.



Estimula o desenvolvimento e a maturação do sistema imune das mucosas.



Mantém a integridade da barreira epitelial e reduz inflamação.

IMPORTÂNCIA CLÍNICA

Quando essas barreiras são rompidas (traumas, queimaduras, cirurgias, uso inadequado de antibióticos, da microbiota ou doenças), aumenta o risco de infecções.

EXEMPLOS

- Redução do ácido gástrico → maior risco de infecções gastrointestinais.
- Uso de antibióticos → disbiose e infecções oportunistas (ex.: *Clostridioides difficile*).
- Lesões de pele ou mucosas → porta de entrada para patógenos.

Essas barreiras atuam de forma contínua e integrada para proteger o organismo. Quando falham, entram em ação as células da imunidade inata.

Figura 1. Barreiras naturais do organismo

1.2 RECONHECIMENTO DOS MICRORGANISMOS

O que acontece quando as barreiras são ultrapassadas?

Quando vírus, bactérias, fungos ou parasitas conseguem vencer essas barreiras, entram em ação as células da imunidade inata. Macrófagos, neutrófilos, mastócitos e células dendríticas reconhecem estruturas presentes nos microrganismos, denominadas PAMPs (pathogen-associated molecular patterns), por meio de receptores especializados chamados TLRs (Toll-like receptors).

Ativação dos TLRs e inflamação

Os receptores Toll-like (TLRs) estão presentes em nossas células e quando reconhecem certas moléculas na superfície dos microorganismos, as PAMPs, iniciam uma cascata de sinais no interior da célula com intuito de destruir os agentes infecciosos.

Essa ativação leva à produção de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e interferons, moléculas responsáveis pelo recrutamento de outras células de defesa para o local da infecção. Como consequência, ocorre vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e migração de leucócitos para os tecidos infectados.

Desse modo, a ativação dos TLRs representa um dos primeiros passos da resposta imune inata e culmina no desenvolvimento da inflamação, mecanismo essencial para controlar a infecção e iniciar a reparação dos tecidos.

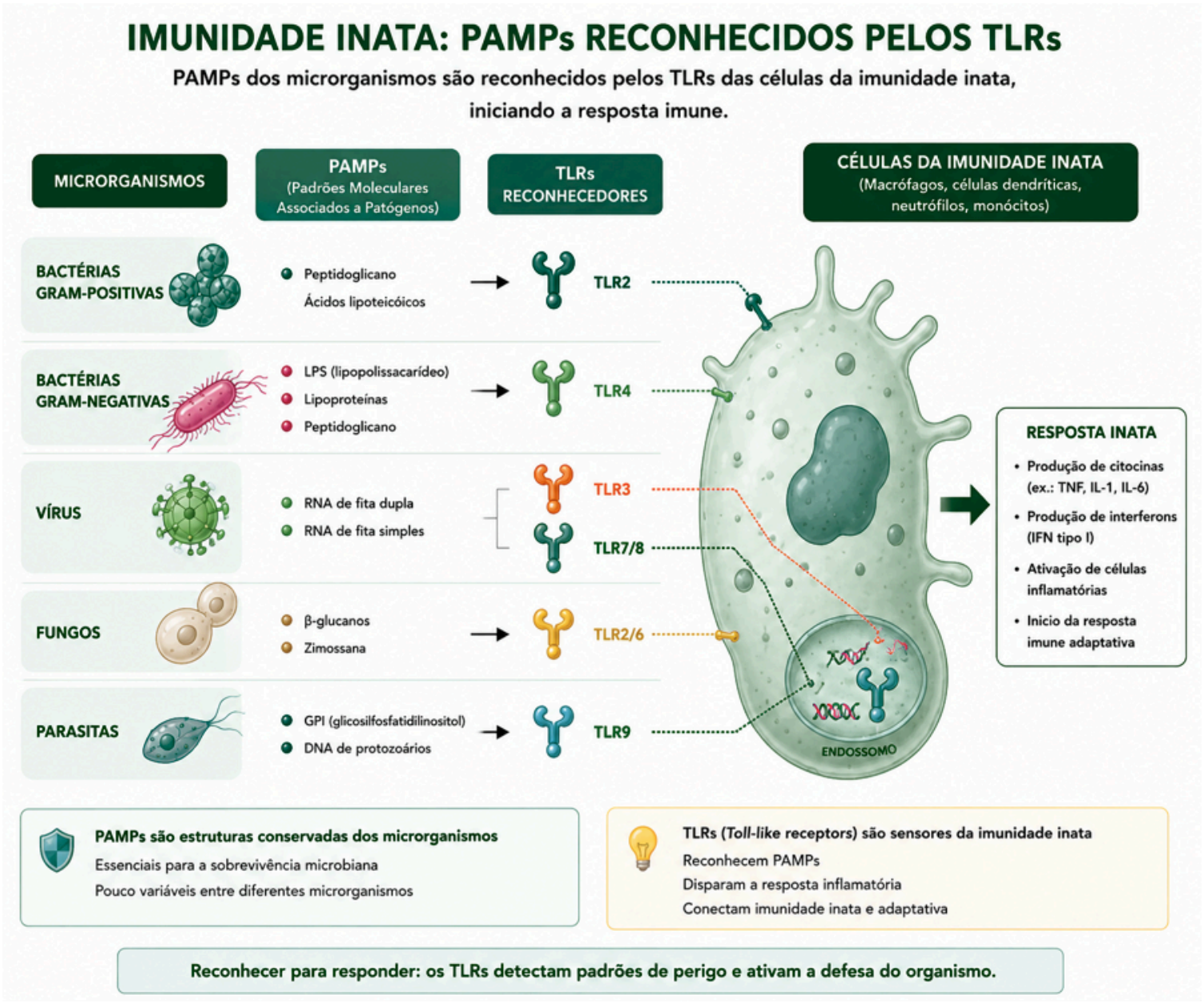


Figura 2. Reconhecimento dos PAMPs pelos TLRs. Os PAMPs das bactérias são reconhecidos pelos TLRs que auxiliam as células da imunidade inata a destruir os patógenos muito antes da produção de anticorpos e da imunidade celular

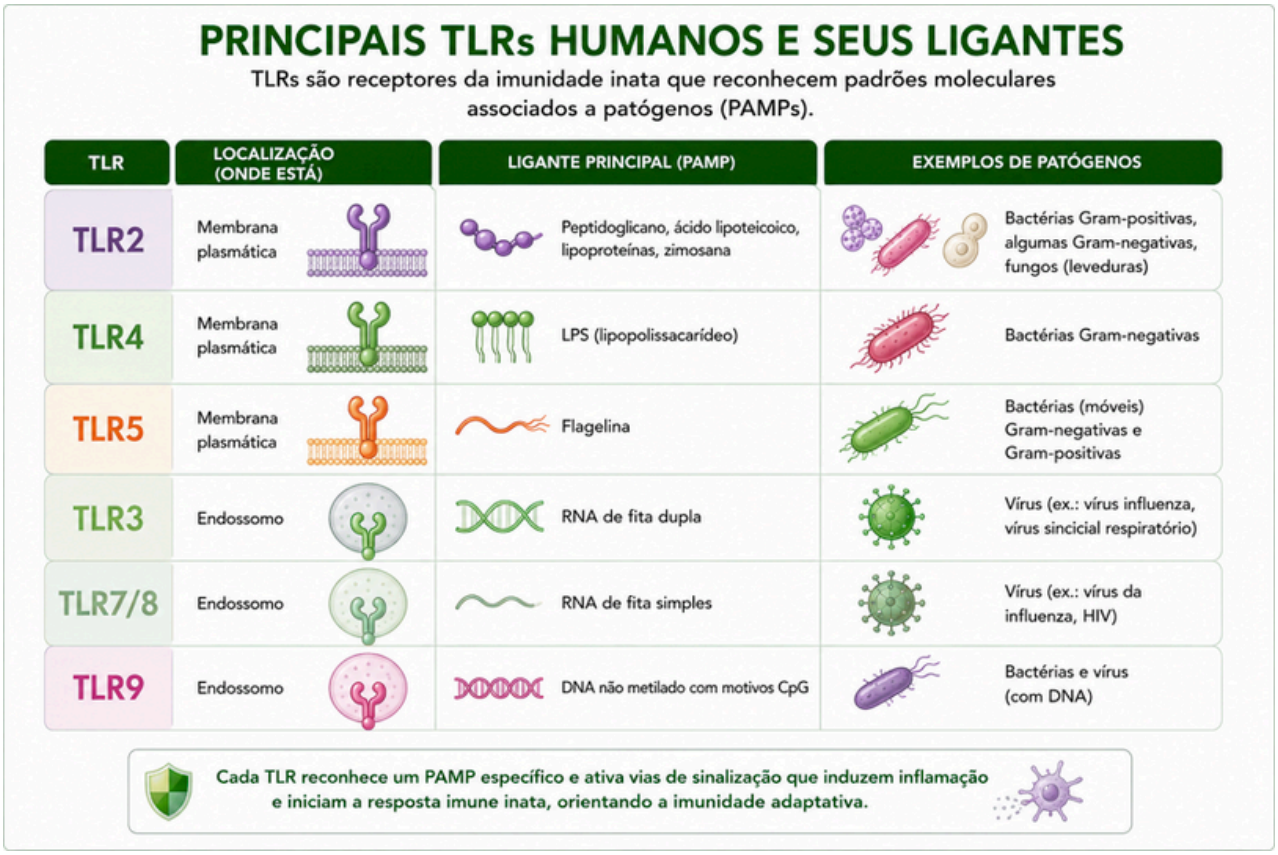


Figura 3. Os TLRs principais e ligantes

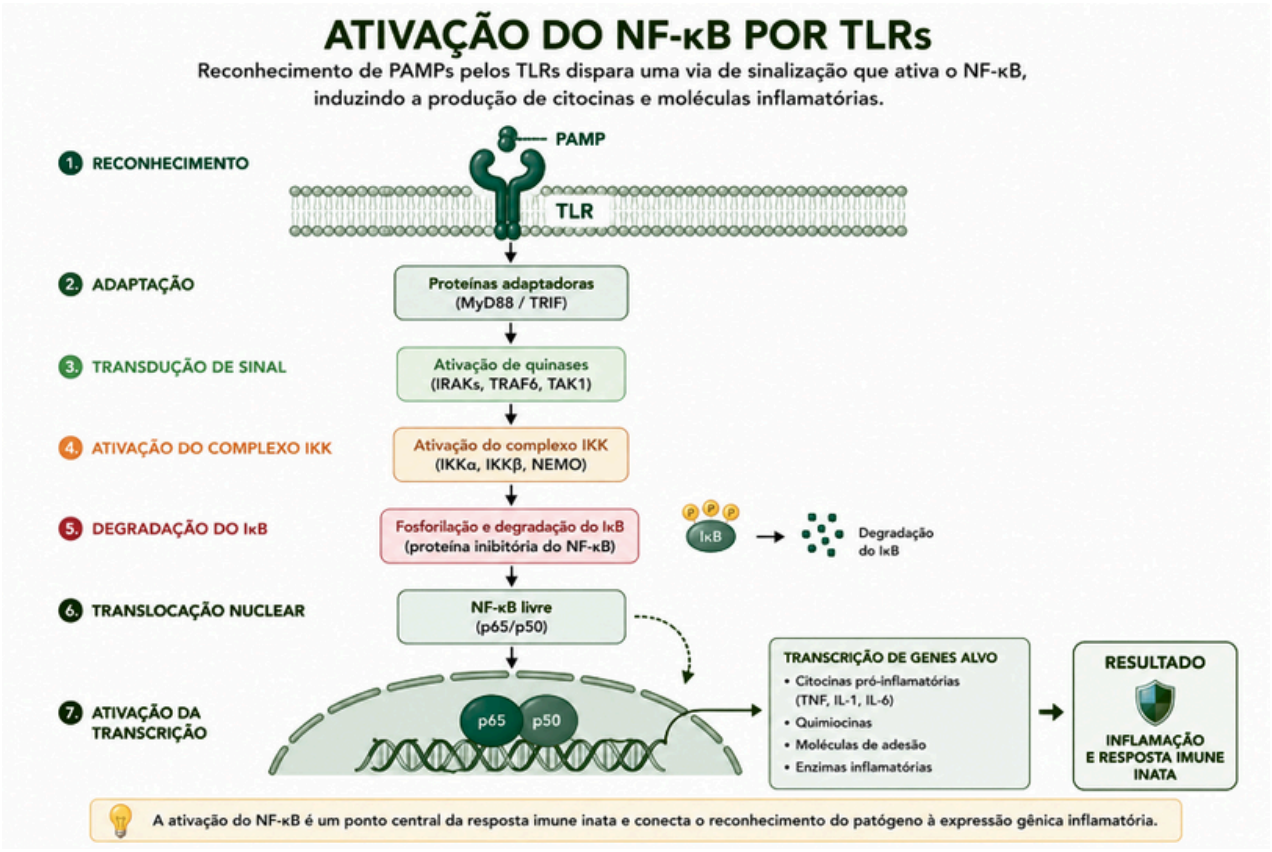


Figura 4. Ativação do complexo NF-kB após reconhecimento dos patógenos pelos TLRs

Ativação do NF-κB (fator nuclear kappa B)

Após reconhecer um PAMP, os receptores Toll-like (TLRs) iniciam uma cascata de sinalização intracelular. Essa via tem como principal objetivo ativar o fator de transcrição **NF-κB**, considerado um dos principais reguladores da resposta inflamatória.

Em condições normais, o NF-κB permanece inativo no citoplasma porque está ligado a uma proteína inibitória denominada **IκB**. Após a ativação dos TLRs, proteínas adaptadoras, principalmente **MyD88** (e, em alguns receptores, **TRIF**), recrutam uma série de quinases que culminam na ativação do complexo **IKK**.

O complexo IKK fosforila a proteína IκB, promovendo sua degradação. Com a remoção desse inibidor, o NF-κB é liberado e migra para o núcleo da célula.

No núcleo, o NF-κB liga-se ao DNA e estimula a transcrição de numerosos genes envolvidos na resposta inflamatória, incluindo citocinas pró-inflamatórias (TNF, IL-1 e IL-6), quimiocinas, moléculas de adesão e diversas proteínas que coordenam o recrutamento e a ativação das células da imunidade.

Esse mecanismo permite que o reconhecimento inicial do microrganismo seja rapidamente transformado em uma resposta inflamatória eficaz e também favorece a ativação da imunidade adaptativa.

Aspectos importantes

✓ O NF-κB é um dos principais fatores de transcrição da imunidade inata.
✓ Permanece inativo no citoplasma ligado à proteína IκB.
✓ A ativação dos TLRs promove a degradação da IκB.
✓ O NF-κB migra para o núcleo e ativa centenas de genes relacionados à inflamação.
✓ A produção de TNF, IL-1, IL-6 e quimiocinas depende, em grande parte, da ativação dessa via.

Pérola clínica

Muitas doenças inflamatórias e autoimunes apresentam ativação excessiva da via do NF-κB. Por isso, diversos corticosteroides, imunossupressores e medicamentos biológicos exercem parte de seu efeito terapêutico reduzindo direta ou indiretamente a ativação dessa via de sinalização.

1.3 INFLAMAÇÃO AGUDA

Quando as barreiras naturais são ultrapassadas e os microrganismos são reconhecidos pelos receptores da imunidade inata, inicia-se a inflamação aguda. Macrófagos, mastócitos, eosinófilos e células dendríticas produzem citocinas e outros mediadores inflamatórios, promovendo vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular.

Essas alterações permitem que neutrófilos e outras células de defesa deixem a circulação sanguínea e migrem para o local da infecção por meio das etapas de rolamento, adesão ao endotélio, diapedese e quimiotaxia.

No foco inflamatório, os leucócitos realizam a fagocitose e destroem os microrganismos invasores.

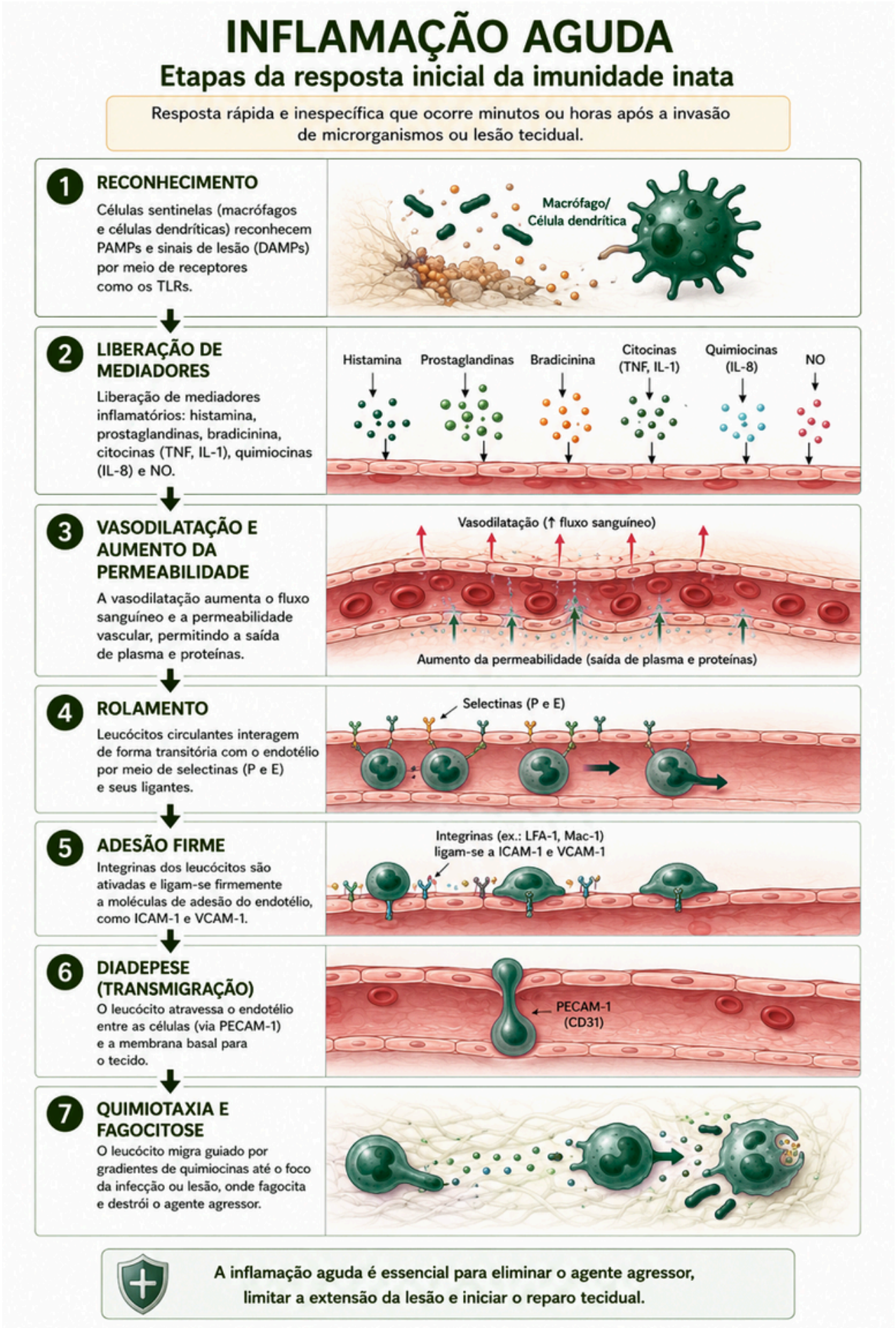


Figura 5. Inflamação aguda

PRINCIPAIS MEDIADORES DA INFLAMAÇÃO

Moléculas liberadas na inflamação aguda que atuam de forma coordenada para eliminar o agente agressor e iniciar o reparo tecidual.

MEDIADOR	PRINCIPAIS FONTES	PRINCIPAIS EFEITOS	IMPORTÂNCIA CLÍNICA
 **HISTAMINA**	• Mastócitos • Basófilos • Plaquetas	 • Vasodilatação • Aumento da permeabilidade vascular • Contração do músculo liso brônquico • Prurido	• Responsável por rubor, calor e edema • Alvo de anti-histamínicos
 **PROSTAGLANDINAS** ($PG\ E_2$, $PG\ I_2$)	• Macrófagos • Células endoteliais • Outras células	 • Vasodilatação • Dor • Febre • Aumento da permeabilidade vascular	• Causam dor e febre • Inibidas por AINEs (aspirina, ibuprofeno, naproxeno)
 **BRADICININA**	• Sistema das cininas (plasma)	 • Vasodilatação • Aumento da permeabilidade vascular • Dor	• Importante na dor inflamatória • Inibida por IECAs
 **CITOCINAS** (TNF, IL-1, IL-6)	• Macrófagos • Células dendríticas • Células endoteliais • Linfócitos	 • Ativação do endotélio (↑ moléculas de adesão) • Febre • Recrutamento de leucócitos • Produção de proteínas de fase aguda	• Central na inflamação e na resposta sistêmica • Alvos de terapias biológicas
 **QUIMIOCINAS** (IL-8, CCL2, CXCL10)	• Macrófagos • Células endoteliais • Outras células	 • Quimiotaxia de leucócitos • Ativação de leucócitos • Angiogênese	• Orientam e aumentam o recrutamento celular
 **LEUCOTRIENOS** (LTB_4, LTC_4, LTD_4)	• Mastócitos • Eosinófilos • Neutrófilos	 • LTB_4: quimiotaxia e ativação de neutrófilos • LTC_4, LTD_4: broncoconstrição, aumento da permeabilidade vascular	• Importantes na asma e alergias • Alvos de antagonistas de leucotrienos
NO **ÓXIDO NÍTRICO** (NO)	• Células endoteliais • Macrófagos • Outras células	 • Vasodilatação • Efeito antimicrobiano • Modulação da função leucocitária	• Contribui para o rubor e a vasodilatação • Produzido em excesso em algumas doenças inflamatórias
 **COMPLEMENTO** (C3a, C5a, C3b)	• Proteínas plasmáticas (fígado) • Células locais	 • C3a e C5a: anafilotoxinas (↑ permeabilidade) • C5a: quimiotaxia e ativação de leucócitos • C3b: opsonização • MAC: lise de microrganismos	• Essencial para eliminação de microrganismos • Defeitos → infecções recorrentes



A ação integrada desses mediadores explica os principais sinais da inflamação e orienta o recrutamento e a ativação das células de defesa.

Figura 6. Mediadores da inflamação



Figura 7. Reconhecer a inflamação pelos seus sinais

Características da Imunidade Inata

- Resposta rápida.
- Baixa especificidade.
- Não gera memória imunológica duradoura.
- Atua contra bactérias, vírus, fungos e parasitas.

A imunidade inata representa a primeira linha de defesa contra microrganismos e atua nas primeiras horas após a infecção. Em muitas situações, essa resposta inicial é suficiente para controlar ou mesmo eliminar o agente infeccioso antes que a doença se estabeleça plenamente.

Isso explica por que grande parte das infecções respiratórias virais evolui favoravelmente apenas com medidas de suporte, sem necessidade de antibióticos. Barreiras naturais, como as secreções das vias aéreas, a febre, a produção de interferons, a ativação dos macrófagos e a ação dos neutrófilos frequentemente conseguem conter a infecção em sua fase inicial.

Quando a resposta imune inata não é suficiente para eliminar o agente infeccioso, a imunidade adaptativa é ativada, promovendo uma resposta específica e duradoura pela produção de anticorpos pelos linfócitos B e de imunidade celular pelos linfócitos T, capazes de gerar memória imunológica.

1.4 PRINCIPAIS CÉLULAS DA IMUNIDADE INATA

NEUTRÓFILOS

Os neutrófilos são os leucócitos mais abundantes do sangue periférico, representando cerca de 50–70% dos leucócitos circulantes. São produzidos na medula óssea e constituem a principal linha de defesa contra bactérias e fungos.

Após reconhecerem o agente infeccioso, os neutrófilos aderem ao endotélio vascular, atravessam a parede dos vasos e migram para o local da infecção, onde realizam a fagocitose e a destruição dos microrganismos por meio de enzimas, radicais livres e armadilhas extracelulares (NETs).

Os neutrófilos possuem vida curta, sobrevivendo apenas algumas horas ou dias nos tecidos.

Principais funções dos neutrófilos:

- Fagocitose.
- Produção de radicais livres.
- Liberação de enzimas antimicrobianas.
- Formação de NETs.
- Destruição de bactérias e fungos.

Importância clínica

o acúmulo de neutrófilos mortos e restos celulares dá origem ao pus, um dos sinais clássicos das infecções bacterianas.

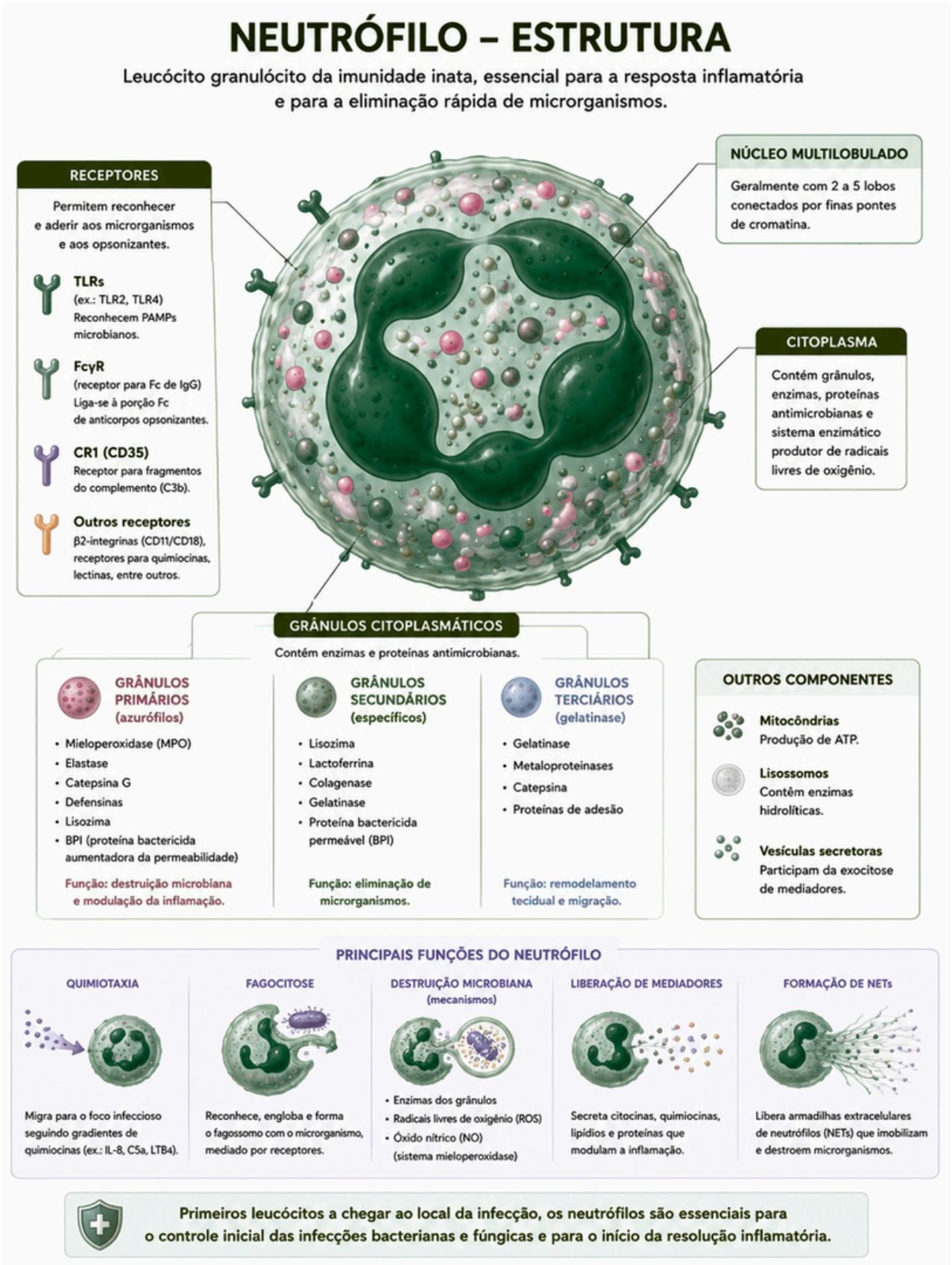


Figura 8. Neutrófilo estrutura

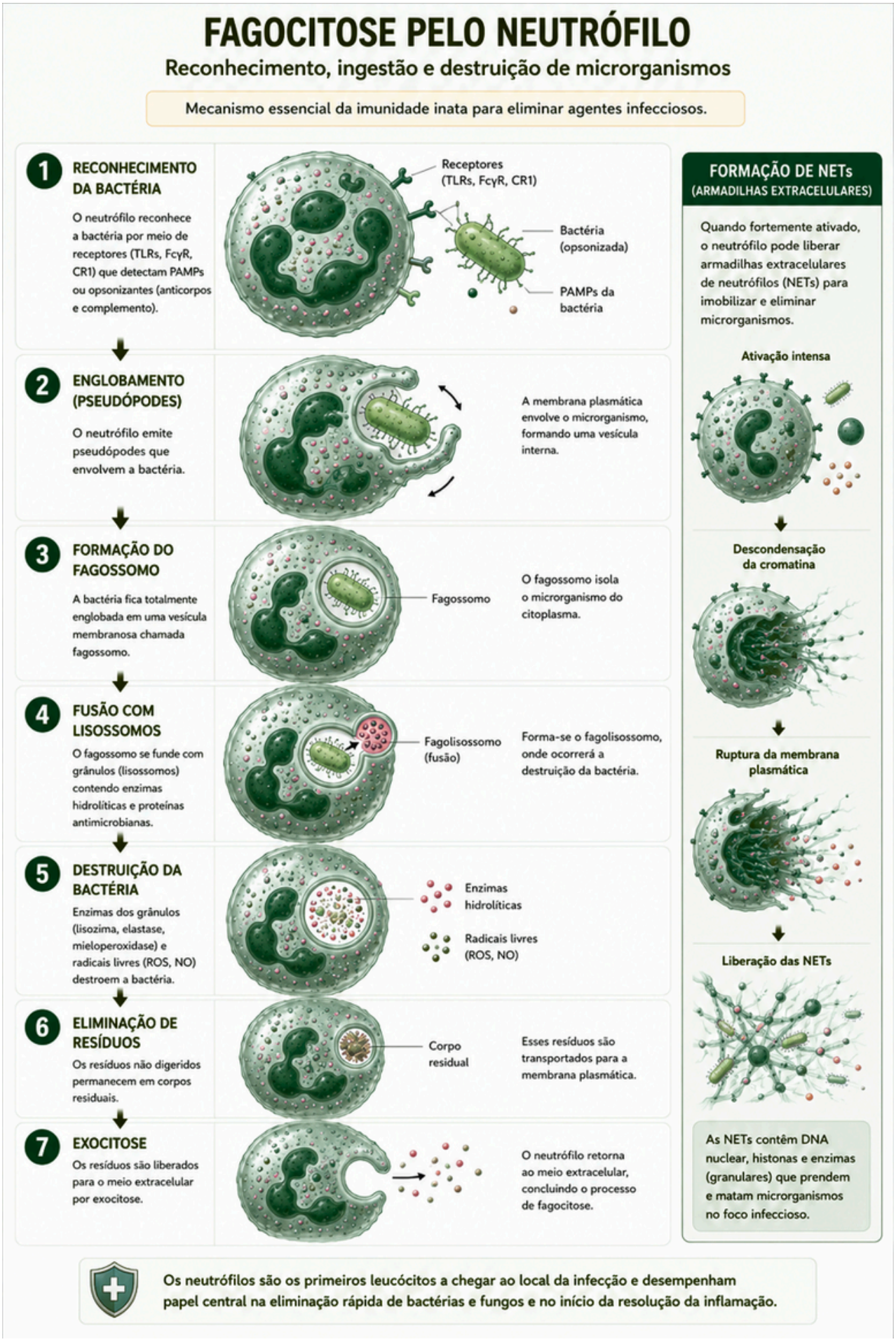


Figura 9. Neutrófilo, fagocitose e produção de NETs

Além da fagocitose, os neutrófilos possuem outro importante mecanismo de defesa denominado formação de **NETs** (Neutrophil Extracellular Traps), ou **armadilhas extracelulares dos neutrófilos**.

Quando encontram bactérias, fungos ou estímulos inflamatórios intensos, alguns neutrófilos podem liberar para o meio extracelular uma rede formada por fragmentos de DNA, histonas e proteínas antimicrobianas provenientes de seus grânulos.

Essas estruturas funcionam como verdadeiras armadilhas biológicas, aprisionando os microrganismos e impedindo sua disseminação pelos tecidos.

As NETs contêm diversas substâncias capazes de destruir agentes infecciosos, entre elas:

- Elastase neutrofílica.
- Mieloperoxidase.
- Defensinas.
- Catepsina G.
- Histonas.
- Radicais livres.

A formação das NETs ocorre em várias etapas:

1. O neutrófilo reconhece o microrganismo.
2. O núcleo perde sua organização habitual.
3. O DNA mistura-se com proteínas dos grânulos.
4. A membrana celular se rompe.
5. A rede extracelular é liberada.
6. Bactérias e fungos ficam aprisionados e são destruídos.

Esse processo é denominado **NETose**. Importância clínica é que a formação de NETs ajuda a controlar infecções graves, especialmente aquelas causadas por bactérias e fungos. Entretanto, a produção excessiva dessas estruturas pode contribuir para lesões teciduais, trombose e doenças inflamatórias.

As NETs têm sido implicadas em diversas condições clínicas, como: Sepse, vasculites, lúpus eritematoso sistêmico, COVID-19 grave e artrite reumatoide.

Mensagem-chave

Os neutrófilos não apenas fagocitam microrganismos, mas também podem liberar redes de DNA e proteínas antimicrobianas capazes de capturar e destruir agentes infecciosos à distância.

Macrófagos

Os macrófagos originam-se dos monócitos produzidos na medula óssea e distribuem-se por praticamente todos os tecidos do organismo. Além da fagocitose de microrganismos, desempenham papel fundamental na remoção de células mortas, na produção de citocinas inflamatórias e no reparo tecidual.

Recebem nomes diferentes conforme sua localização anatômica, como células de Kupffer no fígado, micróglia no sistema nervoso central e macrófagos alveolares nos pulmões.

Principais funções dos macrófagos

- Fagocitose.
- Produção de citocinas.
- Remoção de detritos celulares.
- Apresentação de antígenos.
- Reparo tecidual.

Importância clínica

Participam da formação dos granulomas e dos processos inflamatórios crônicos.

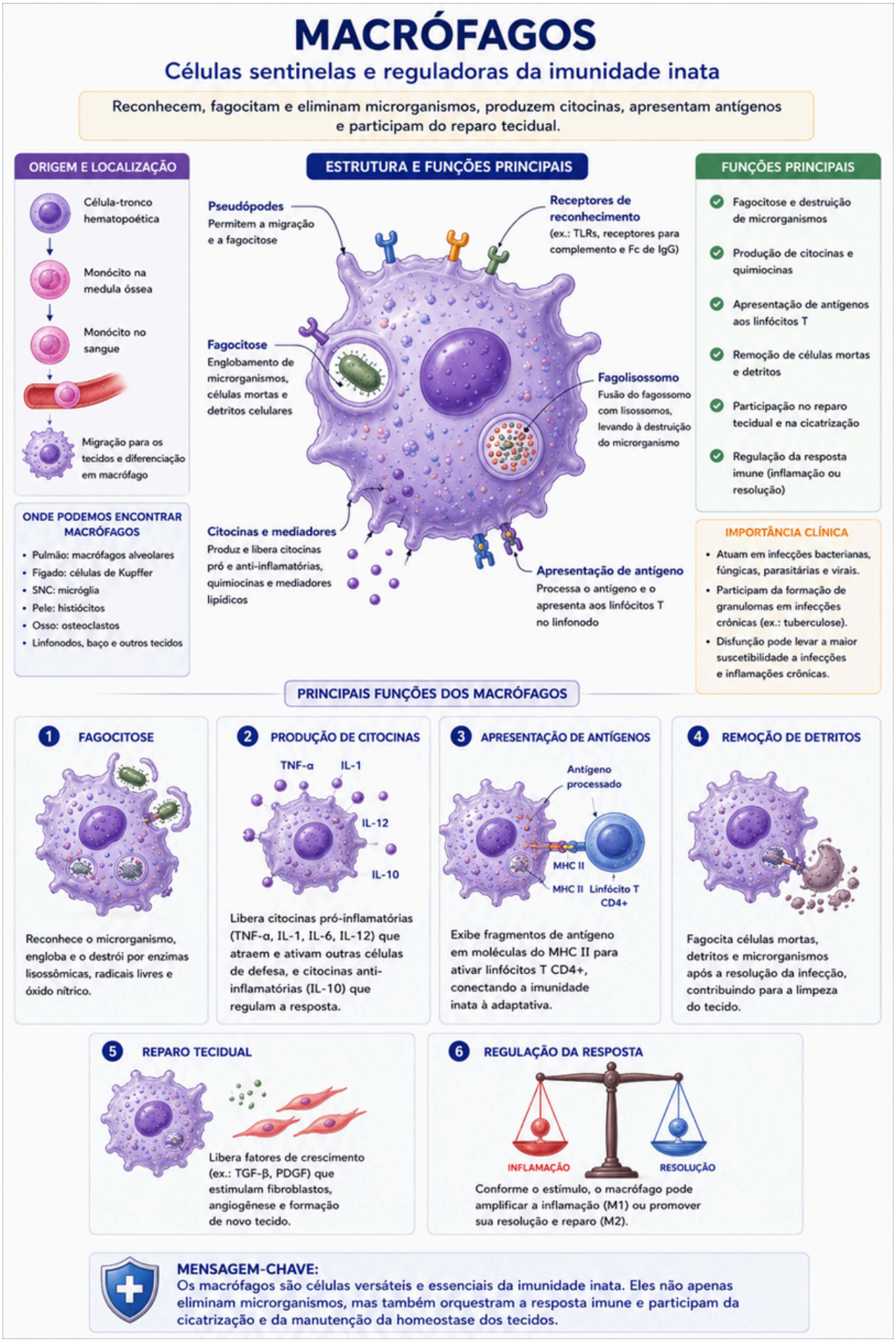


Figura 10. Macrófago sentinela

Células dendríticas

As células dendríticas localizam-se na pele, nas mucosas e em diversos órgãos, funcionando como verdadeiras sentinelas do sistema imunológico. Após reconhecerem os microrganismos por meio dos TLRs, capturam antígenos e migram para os linfonodos, onde ativam os linfócitos T. Por esse motivo, representam a principal ligação entre a imunidade inata e a imunidade adaptativa.

Principais funções

- Reconhecimento de microrganismos.
- Captura e processamento de antígenos.
- Migração para os linfonodos.
- Apresentação de antígenos aos linfócitos.
- Produzem Citocinas e ativam os linfócitos T helper CD4.

Pérola Clínica

As células dendríticas são as principais células apresentadoras de antígenos do organismo e constituem a ligação entre a imunidade inata e a adaptativa. Alterações em sua função podem comprometer a resposta às infecções, favorecer doenças autoimunes e reduzir a eficácia das vacinas.

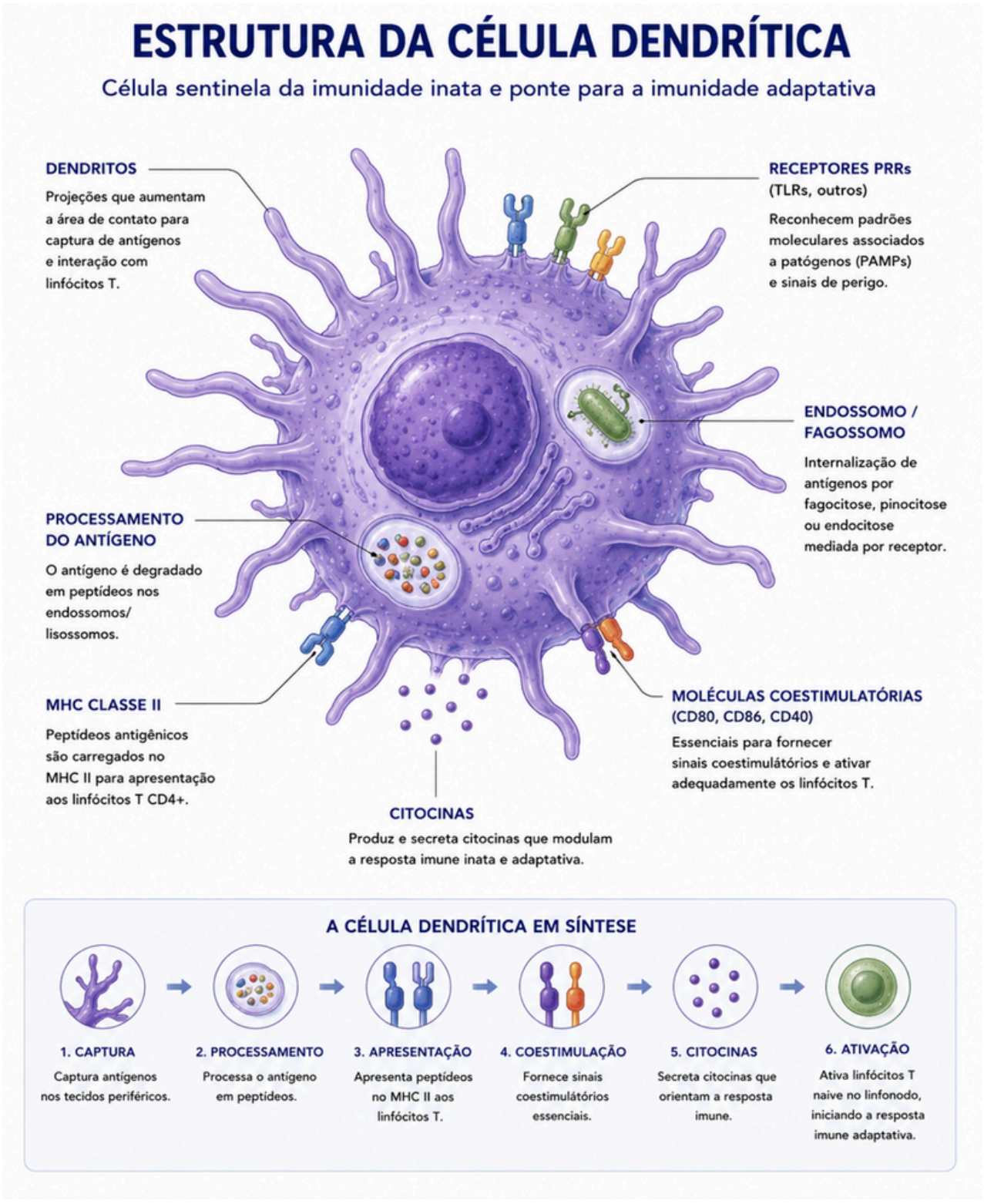


Figura 11. Células dendríticas são sentinelas importantes.

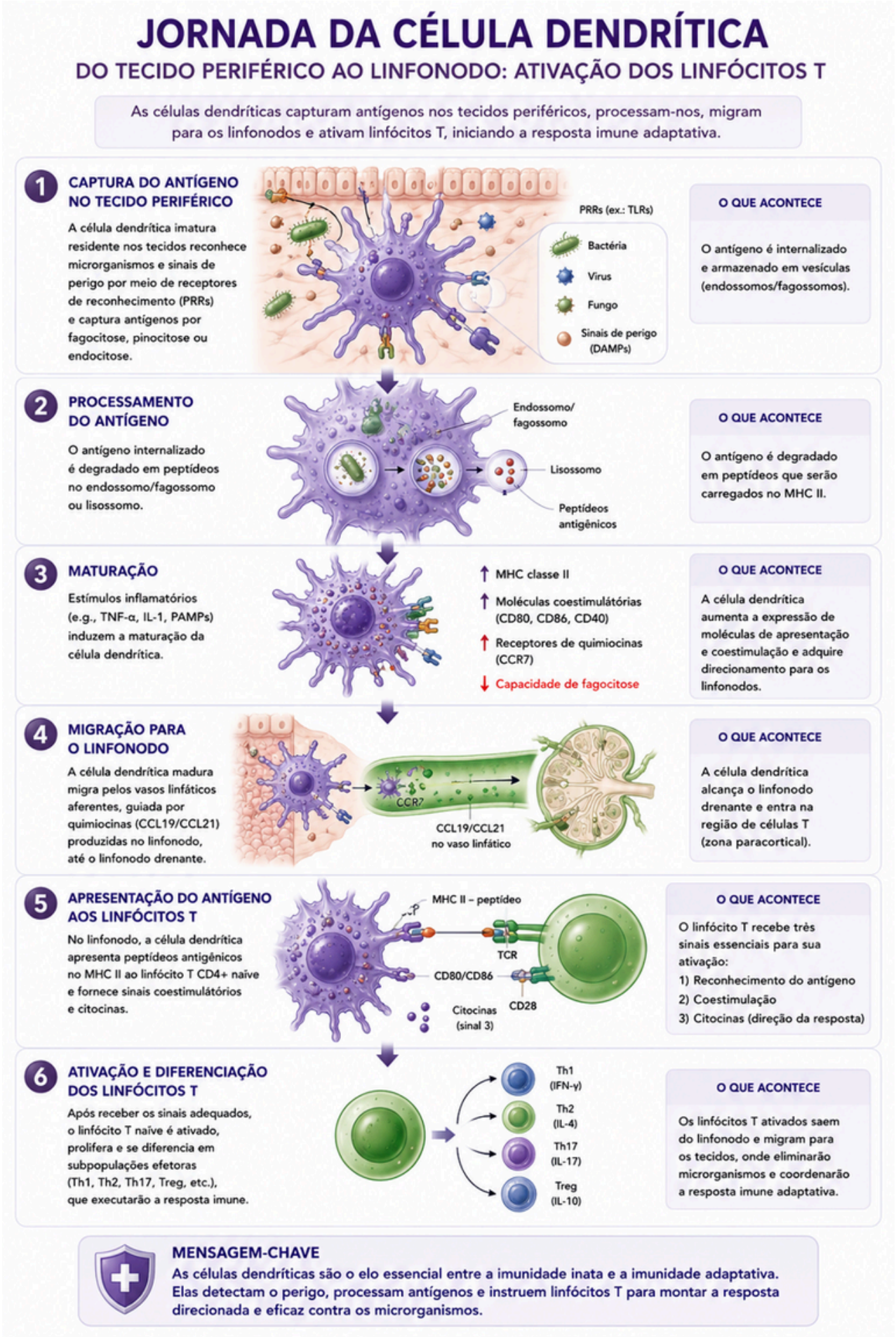


Figura 12. Células dendríticas viajam para proteger

Mastócitos

Os mastócitos encontram-se principalmente na pele, nas vias respiratórias e no trato gastrointestinal, locais em contato direto com o meio externo.

Embora sejam conhecidos pelo papel desempenhado nas doenças alérgicas, fazem parte da imunidade inata por reconhecerem rapidamente estruturas presentes em microrganismos por meio dos TLRs e de receptores para o complemento.

Quando ativados, liberam histamina, triptase, leucotrienos e diversas citocinas inflamatórias.

Principais funções

- Reconhecimento de microrganismos.
- Liberação de histamina.
- Produção de citocinas.
- Defesa contra parasitas.
- Participação na inflamação.

Aspectos importantes

✓ Mastócitos são células residentes dos tecidos.
✓ Expressam receptores FcεRI de alta afinidade para IgE.
✓ Também podem ser ativados por TLRs, complemento (C3a e C5a), neuropeptídeos e estímulos físicos.
✓ Liberam mediadores pré-formados e sintetizam novos mediadores após a ativação.

Pérola Clínica

A ligação cruzada de moléculas de IgE ao receptor FcεRI é o principal mecanismo das reações alérgicas imediatas. A dosagem sérica de triptase é um importante marcador laboratorial da anafilaxia sistêmica. Importância clínica: participam da anafilaxia, da urticária, da asma e de diversas doenças alérgicas.

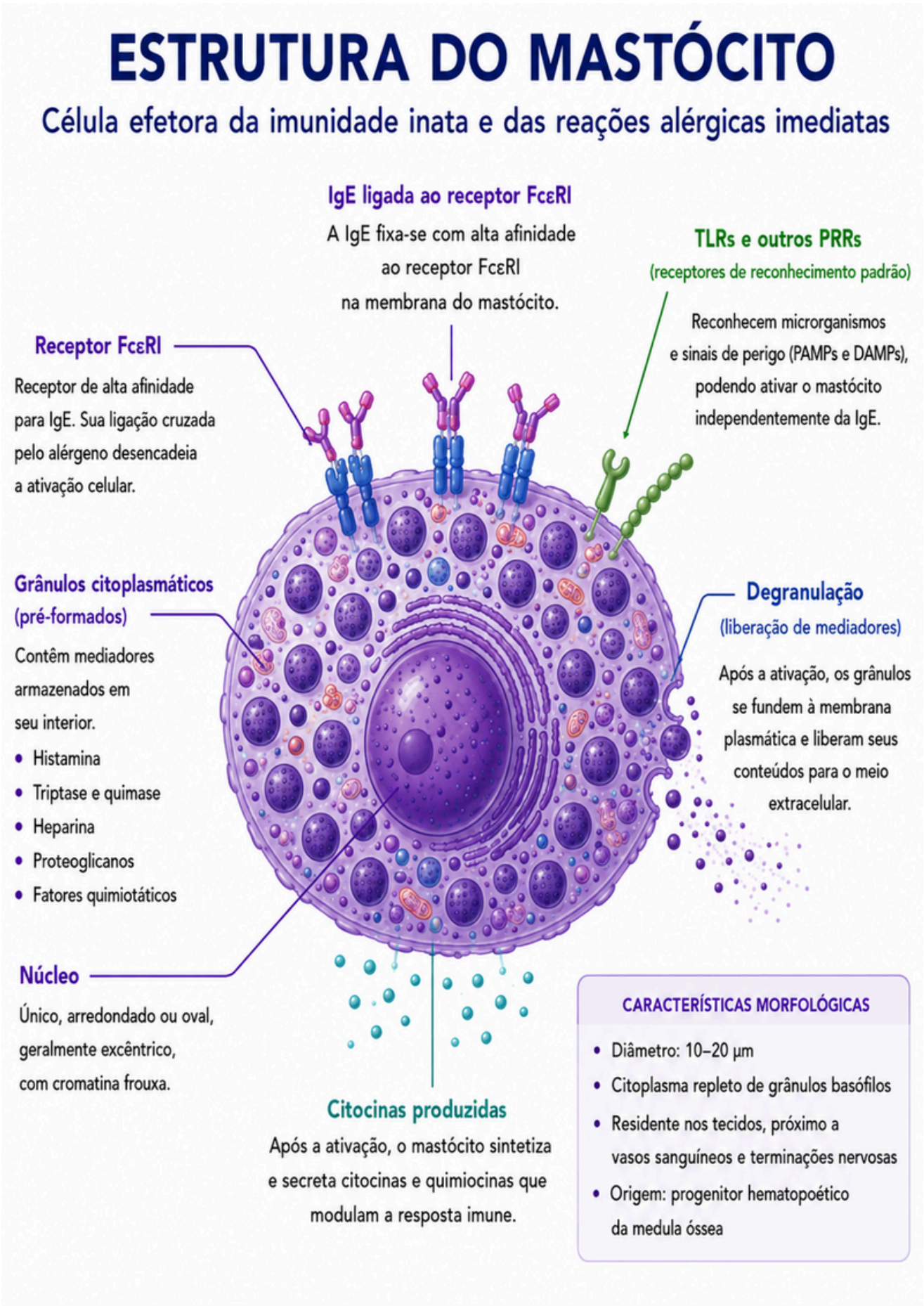


Figura 13. Os mastócitos são as células produtoras de histamina

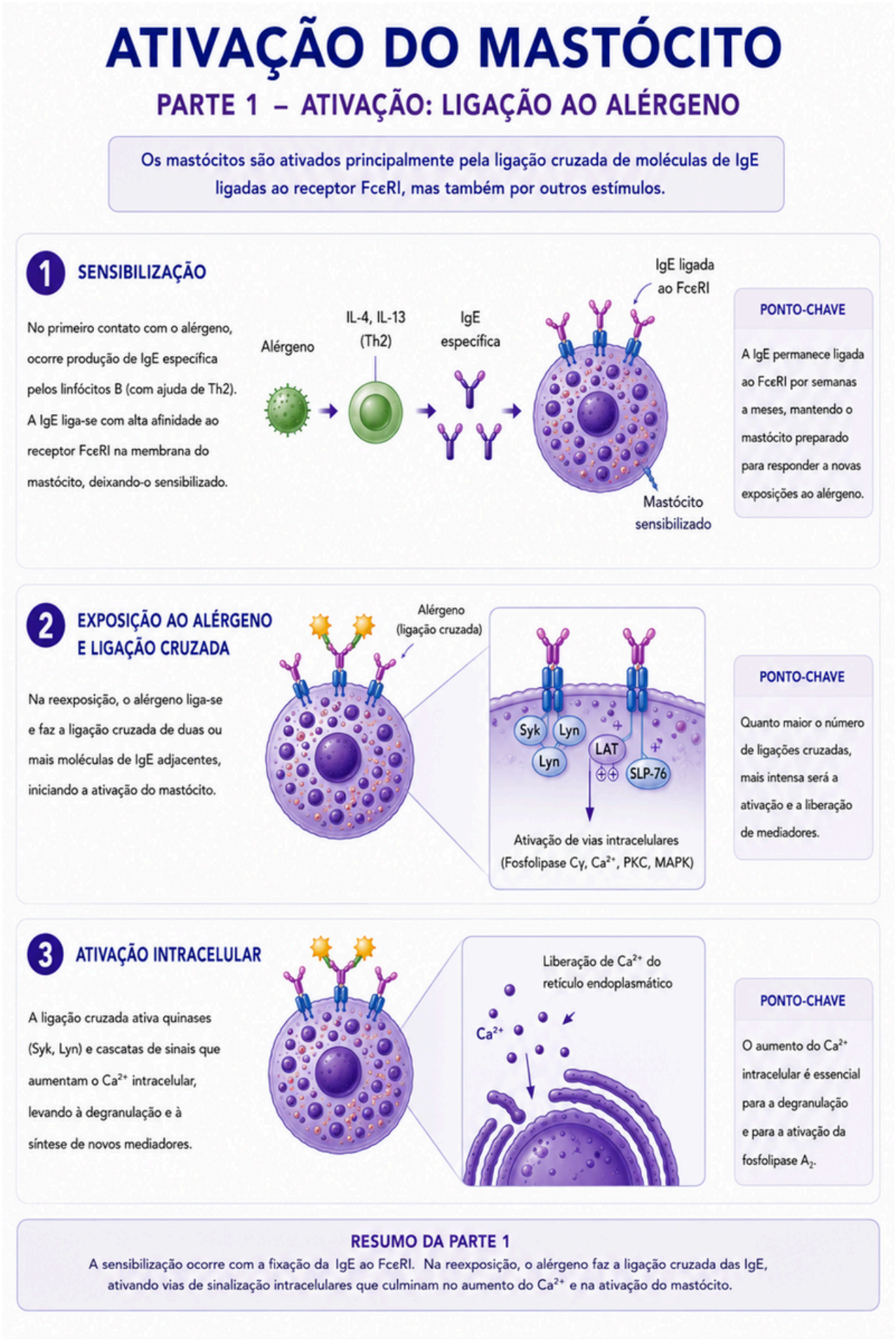


Figura 14. Ativação de Mastócitos

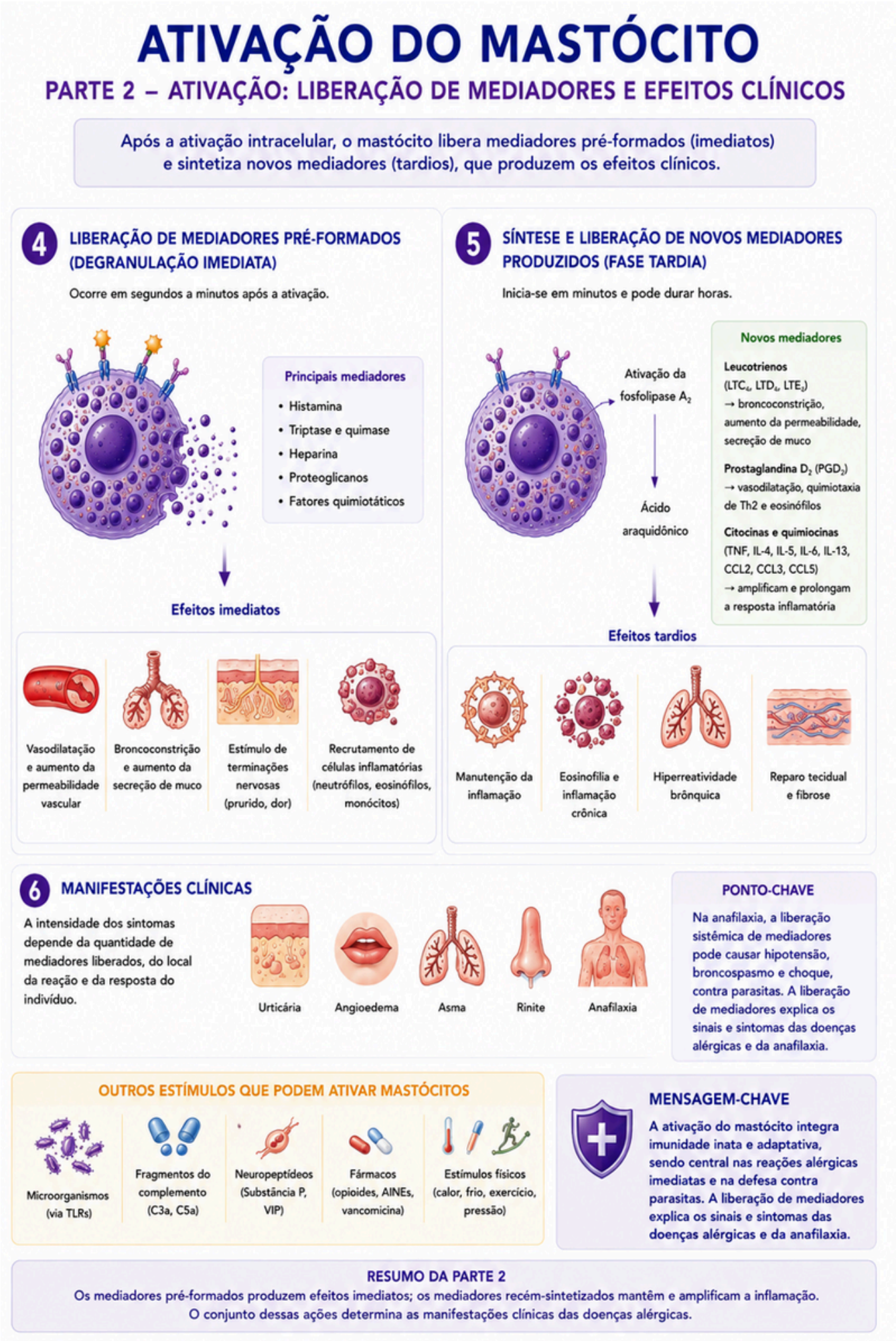


Figura 15. Efeitos clínicos da liberação de mediadores dos Mastócitos

Eosinófilos

Os eosinófilos são leucócitos especializados na defesa contra helmintos e na resposta inflamatória associada às doenças alérgicas.

Como os parasitas multicelulares são grandes demais para serem fagocitados, os eosinófilos aderem à sua superfície e liberam proteínas tóxicas contidas em seus grânulos.

Além disso, produzem citocinas e participam da inflamação.

Principais funções

- Defesa contra helmintos.
- Liberação de proteínas tóxicas.
- Produção de citocinas.
- Participação nas doenças alérgicas.

Importância clínica

Estão envolvidos na asma, na rinite alérgica, na dermatite atópica e na esofagite eosinofílica.

CÉLULAS NK (NATURAL KILLER)

As células NK pertencem à imunidade inata e desempenham papel essencial no combate às infecções virais e ao câncer.

Sua atividade depende do equilíbrio entre sinais ativadores e inibitórios transmitidos pelos receptores KIR, que reconhecem moléculas HLA de classe I presentes nas células do organismo.

Quando detectam células infectadas por vírus ou células tumorais com expressão reduzida de HLA, as células NK liberam perforinas e granzimas, induzindo a morte celular. A hipótese do missing self, entende-se pela resposta contra células que não expressam HLA em sua superfície, o que acontece em alguns tumores. A resposta antitumoral é uma importante qualidade das NK.

Principais funções

- Destruição de células infectadas por vírus.
- Eliminação de células tumorais.
- Produção de interferon gama (IFN-γ).
- Ativação de macrófagos.

Importância clínica

As células NK participam da defesa antiviral, da vigilância antitumoral e dos mecanismos de rejeição envolvidos nos transplantes.

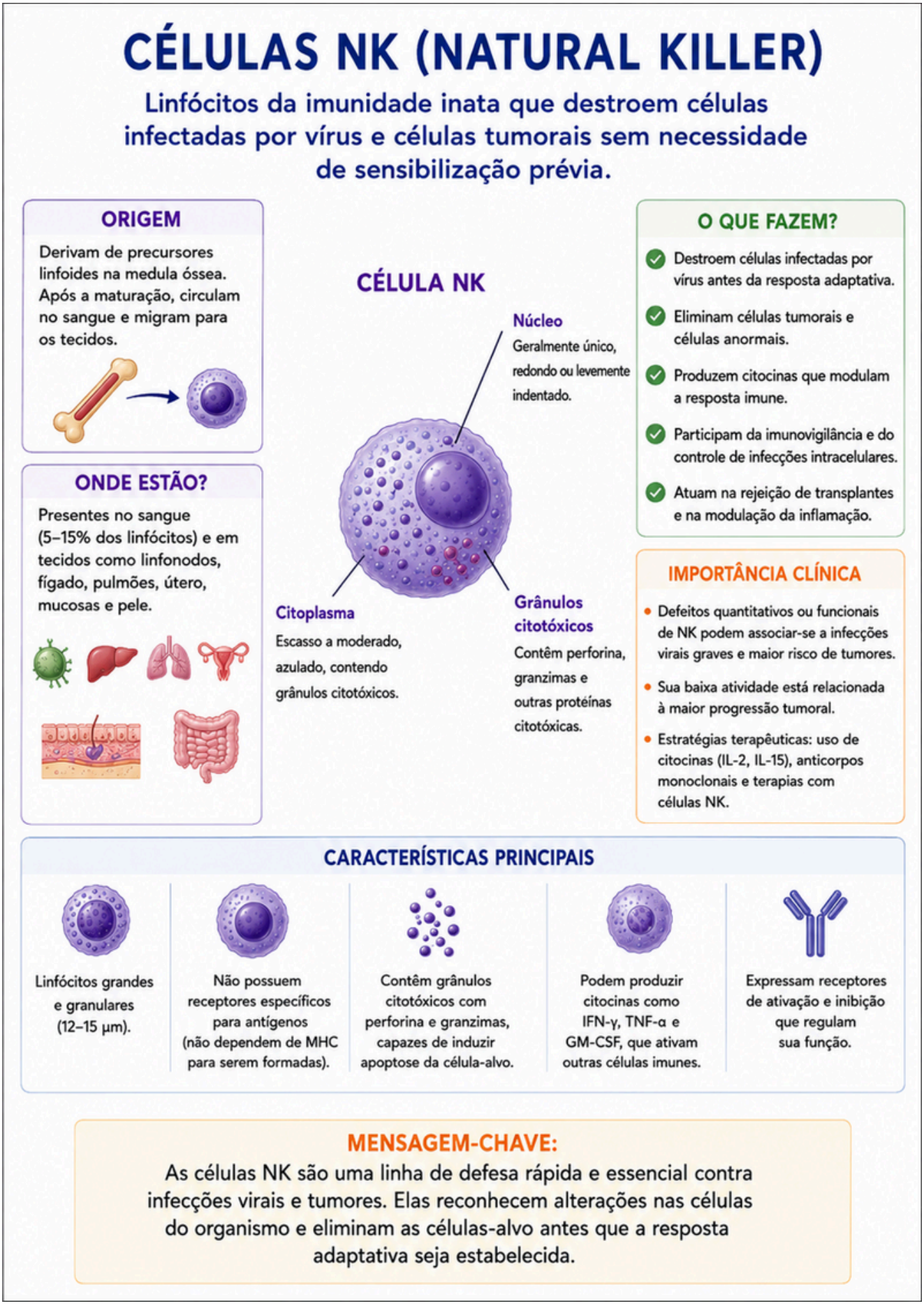


Figura 16. Células Natural Killer. Características e Função

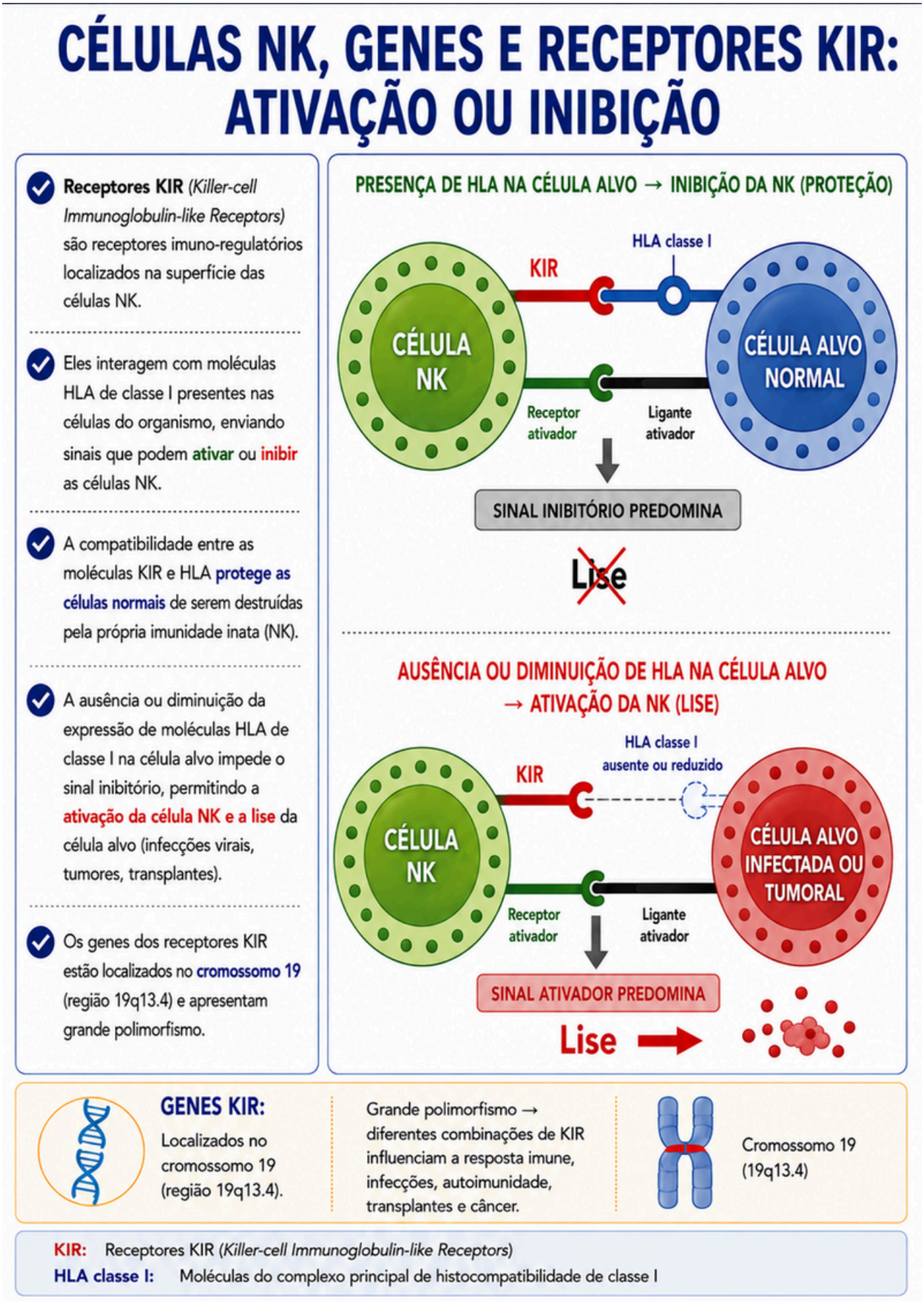


Figura 17. Células NK e receptores KIR. Inibição quando detectam HLA de Classe I na célula alvo. Ativação e lise das mesmas, se infectadas ou tumorais devido à diminuição do HLA classe I na membrana.

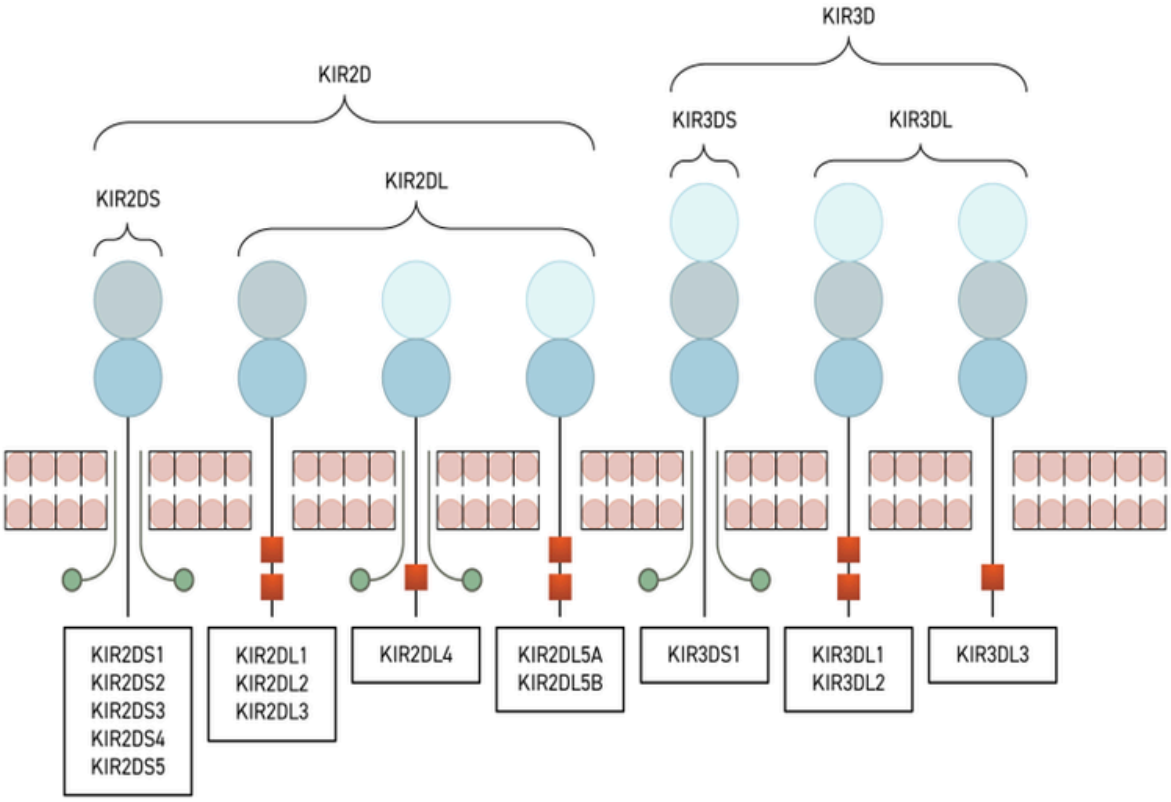


Figura 18. Os receptores KIR apresentam domínios extracelulares (2D ou 3D) e domínios intracelulares (L - long ou S - short). Os KIR L são imunoreceptores inibidores baseados em Tirosina (ITIMs). Quando fosforilados, sinalizam e promovem inibição. Praticamente todas as células apresentam no mínimo um KIR inibidor em sua membrana celular. Os KIR S são receptores ativadores (ITAMs) baseados em Tirosina. Sinalizam e promovem a ativação.

1.5 VISÃO GERAL DAS PRINCIPAIS CITOCINAS DA IMUNIDADE INATA

Molécula	Principal produtor	Função principal
Citocinas pró-inflamatórias		
TNF-α	Macrófagos, NK e mastócitos	Inflamação e febre
IL-1	Macrófagos e células dendríticas	Inflamação e febre
IL-6	Macrófagos, mastócitos e endotélio	Proteínas de fase aguda
Quimiocinas		
IL-8 (CXCL8)	Macrófagos e células epiteliais	Recrutamento de neutrófilos
Interferons		
IFN-α/β	Células infectadas e dendríticas	Defesa antiviral
IFN-γ	Células NK	Ativação de macrófagos
Mediadores e grânulos		
Histamina	Mastócitos	Prurido e vasodilatação
Perforinas e granzimas	Células NK	Citotoxicidade e apoptose
Leucotrienos	Mastócitos e eosinófilos	Inflamação e broncoconstrição

Citocinas, interferons e leucotrienos

Após o reconhecimento dos microrganismos pelos receptores da imunidade inata, diversas células de defesa, como macrófagos, neutrófilos, mastócitos, eosinófilos, células dendríticas e células NK, passam a produzir substâncias responsáveis pela coordenação da resposta inflamatória.

Essas moléculas atuam como mensageiros químicos, permitindo a comunicação entre as células do sistema imune e desencadeando febre, inflamação, recrutamento de leucócitos e destruição dos agentes infecciosos.

Entre as principais substâncias produzidas pelas células da imunidade inata destacam-se as citocinas, os interferons e os leucotrienos.

Citocinas

As citocinas são pequenas proteínas produzidas por células do sistema imunológico e por outros tecidos. Sua principal função é coordenar a resposta inflamatória e regular a atividade das células de defesa.

TNF-α (fator de necrose tumoral alfa)

Produzidos por células infectadas por vírus e por células dendríticas.

- Inibem a replicação viral.
- Aumentam a expressão das moléculas HLA de classe I.
- Ativam as células NK.
- Alertam células vizinhas sobre a presença do vírus.

IL-1

Produzida principalmente por macrófagos e células dendríticas.

Principais ações:

- Estimula a febre.
- Intensifica a resposta inflamatória.
- Favorece a ativação dos linfócitos.
- Induz a produção de proteínas de fase aguda.

IL-6

Produzida por macrófagos, mastócitos e células endoteliais.

Principais ações:

- Estimula o fígado a produzir proteínas de fase aguda.
- Participa da febre.
- Amplifica a resposta imune.

IL-8 (CXCL8)

A IL-8 pertence ao grupo das quimiocinas e é produzida principalmente por macrófagos e células epiteliais.

Principais ações:

- Atrai neutrófilos para o local da infecção.
- Estimula a migração dos leucócitos.
- Intensifica a inflamação.

Interferons

Os interferons são proteínas produzidas principalmente durante as infecções virais. Sua principal função é dificultar a multiplicação dos vírus e estimular outras células de defesa.

Interferons do tipo I: IFN-α e IFN-β

Produzidos por células infectadas por vírus e por células dendríticas.

Principais ações:

- Inibem a replicação viral.
- Aumentam a expressão das moléculas HLA de classe I.
- Ativam as células NK.
- Alertam células vizinhas sobre a presença do vírus.

Interferon gama (IFN-γ)

Produzido principalmente pelas células NK e, posteriormente, pelos linfócitos T.

Principais ações:

- Ativa macrófagos.
- Estimula a destruição de microrganismos intracelulares.
- Amplifica a resposta inflamatória.
- Favorece a ligação entre a imunidade inata e a imunidade adaptativa.

Leucotrienos

Os leucotrienos são mediadores lipídicos produzidos principalmente por mastócitos, eosinófilos e macrófagos a partir do ácido araquidônico.
Essas substâncias participam intensamente da inflamação e desempenham papel importante nas doenças alérgicas.

Principais leucotrienos

LTB4

- Atrai neutrófilos e outras células inflamatórias.
- Intensifica a quimiotaxia.
- Amplifica a resposta inflamatória.

LTC4, LTD4 e LTE4

- Produzem broncoconstrição.
- Aumentam a permeabilidade vascular.
- Favorecem a formação de edema.
- Estimulam a produção de muco.

Mensagem-chave

Após reconhecer o agente infeccioso, a imunidade inata libera citocinas, interferons e leucotrienos, moléculas responsáveis por coordenar a inflamação, recrutar células de defesa e controlar a disseminação dos microrganismos.

1.6 SISTEMA DO COMPLEMENTO NA IMUNIDADE NATURAL

O sistema complemento é constituído por mais de trinta proteínas plasmáticas, numeradas principalmente de C1 a C9, que participam da defesa do organismo contra bactérias, fungos e alguns vírus. Essas proteínas circulam normalmente em estado inativo no sangue e nos tecidos e, quando estimuladas, são ativadas em sequência, formando uma cascata enzimática capaz de amplificar a resposta inflamatória, facilitar a fagocitose e destruir diretamente os microrganismos.

Embora existam três vias de ativação do complemento — clássica, alternativa e da lectina — todas convergem para a ativação da proteína C3, considerada a molécula central desse sistema. A via clássica depende da ligação de anticorpos IgG ou IgM ao antígeno, enquanto a via alternativa pode ser ativada diretamente pela superfície microbiana. Já a via da lectina constitui um importante mecanismo da imunidade inata, pois não necessita da participação de anticorpos.

A ativação da via da lectina inicia-se quando a lectina ligadora de manose (MBL), uma proteína produzida pelo fígado, reconhece resíduos de manose e outros carboidratos presentes na superfície de bactérias, fungos e alguns vírus. Após essa ligação, são ativadas proteínas associadas denominadas MASP-1 e MASP-2 (MBL-associated serine proteases), que promovem a clivagem das proteínas C4 e C2.

Os fragmentos C4b e C2a unem-se sobre a superfície do microrganismo, formando a C3-convertase (C4b2a), uma enzima fundamental da cascata do complemento. Sua principal função é clivar a proteína C3, a mais abundante do sistema, originando os fragmentos C3a e C3b.

O C3a atua principalmente como mediador inflamatório, promovendo vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular. O C3b, por sua vez, deposita-se na superfície do microrganismo e funciona como uma opsonina, isto é, marca a bactéria para ser destruída pelos fagócitos. Neutrófilos e macrófagos apresentam em sua membrana receptores específicos para C3b, denominados CR1 e CR3, que reconhecem a bactéria revestida pelo complemento e facilitam sua captura e fagocitose.

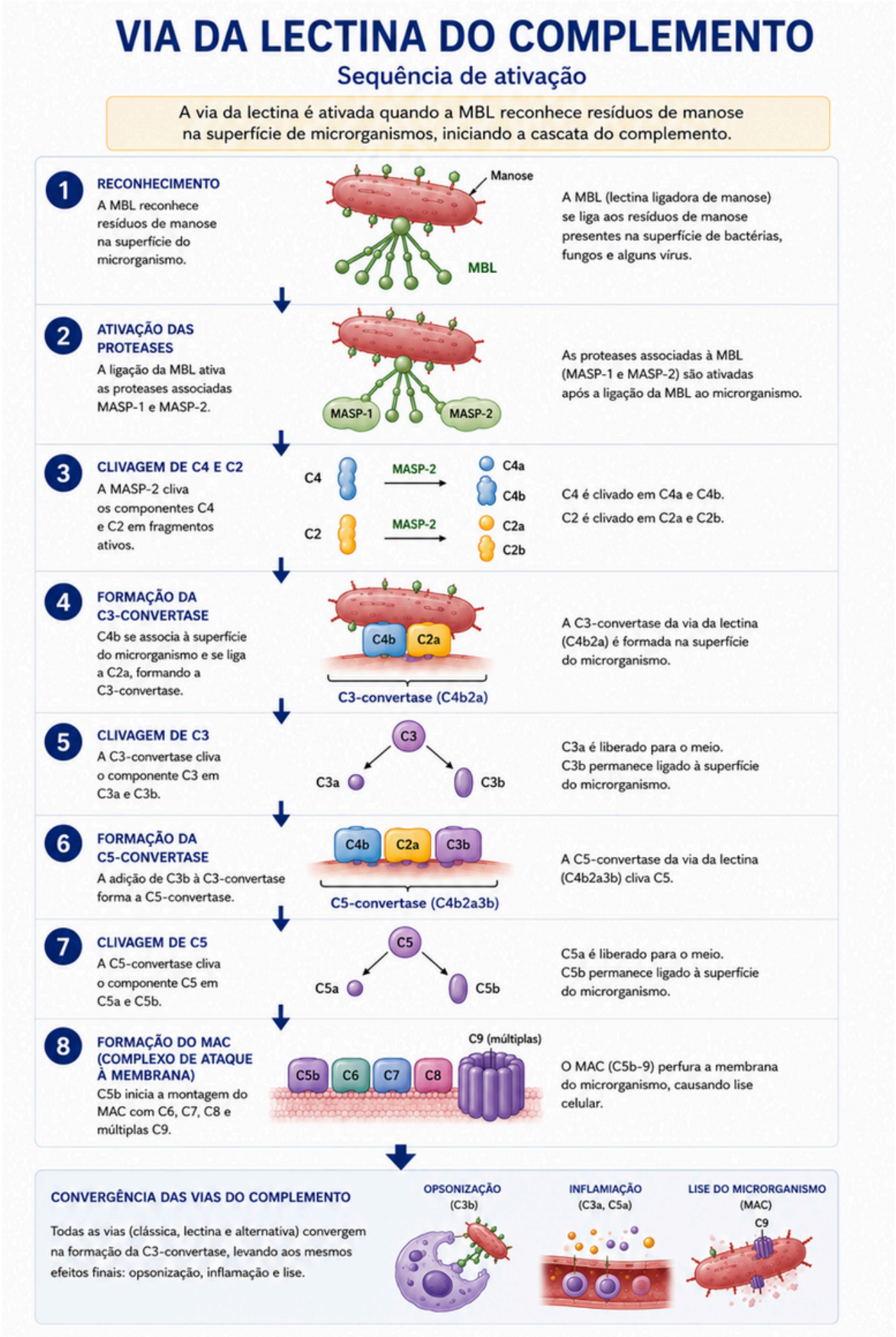


Figura 19. Complemento via da Lectina ligadora de Manose

Entretanto, a destruição do microrganismo pela via da lectina não depende apenas da fagocitose. Parte do C3b recém-formado associa-se à C3-convertase, originando a C5-convertase (C4b2a3b), responsável pela clivagem da proteína C5 em C5a e C5b.

O fragmento C5a é uma das moléculas inflamatórias mais potentes do organismo, exercendo intensa ação quimiotática sobre neutrófilos e monócitos e amplificando a resposta inflamatória no local da infecção. Já o fragmento C5b inicia a fase terminal da cascata do complemento ao ligar-se sequencialmente às proteínas C6, C7 e C8. Em seguida, múltiplas moléculas de C9 organizam-se em forma de anel, formando o complexo de ataque à membrana (MAC, membrane attack complex), representado por C5b-C9.

O MAC funciona como um poro microscópico que se insere na membrana do microrganismo. Através desse canal ocorre entrada descontrolada de água e eletrólitos, levando ao edema, à ruptura da membrana e, finalmente, à lise celular. Dessa forma, a via da lectina pode eliminar microrganismos por dois mecanismos complementares: indiretamente, por meio da opsonização e fagocitose mediada pelo C3b, e diretamente, pela formação do complexo de ataque à membrana.

Embora a via clássica, a via alternativa e a via da lectina sejam ativadas por mecanismos diferentes, todas convergem para a geração das mesmas moléculas efetoras. Em termos práticos, o C3b promove a opsonização e a fagocitose; o C3a e o C5a participam da inflamação e do recrutamento celular; e o complexo C5b-C9 é responsável pela lise direta dos microrganismos.

Assim, a via da lectina representa um dos principais mecanismos da imunidade inata, permitindo que o organismo reconheça rapidamente diversos agentes infecciosos e os destrua tanto pela ação dos fagócitos quanto pela formação do complexo de ataque à membrana. O sistema complemento atua como um elo entre a imunidade inata e a adaptativa, contribuindo para o reconhecimento dos patógenos, para o recrutamento de células inflamatórias e para a eliminação direta dos microrganismos invasores.

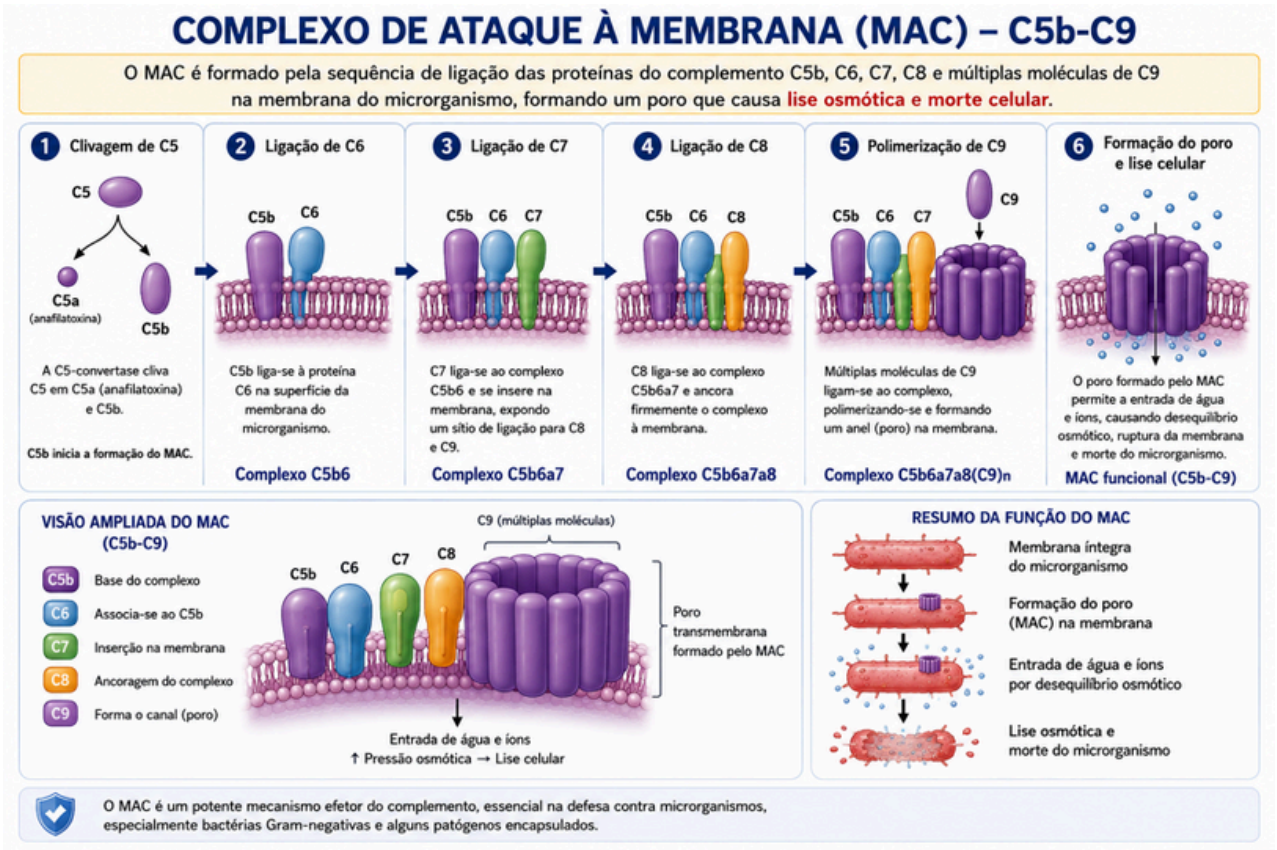


Figura 20. Complemento e ataque à membrana das bactérias

Além da via da lectina, a imunidade inata também pode ativar o sistema complemento pela via alternativa. Nessa via, algumas proteínas do complemento, especialmente o fator B e o fator D, são ativadas diretamente pela superfície de bactérias, fungos e outros microrganismos, sem a necessidade de anticorpos ou da lectina ligadora de manose. A via alternativa leva igualmente à formação da C3-convertase, à deposição de C3b, à ativação da inflamação por C3a e C5a e, finalmente, à formação do complexo de ataque à membrana (MAC). Dessa forma, as vias da lectina e alternativa constituem importantes mecanismos da imunidade inata para a eliminação rápida de agentes infecciosos. Abordaremos as demais vias clássicas e alternativas posteriormente.

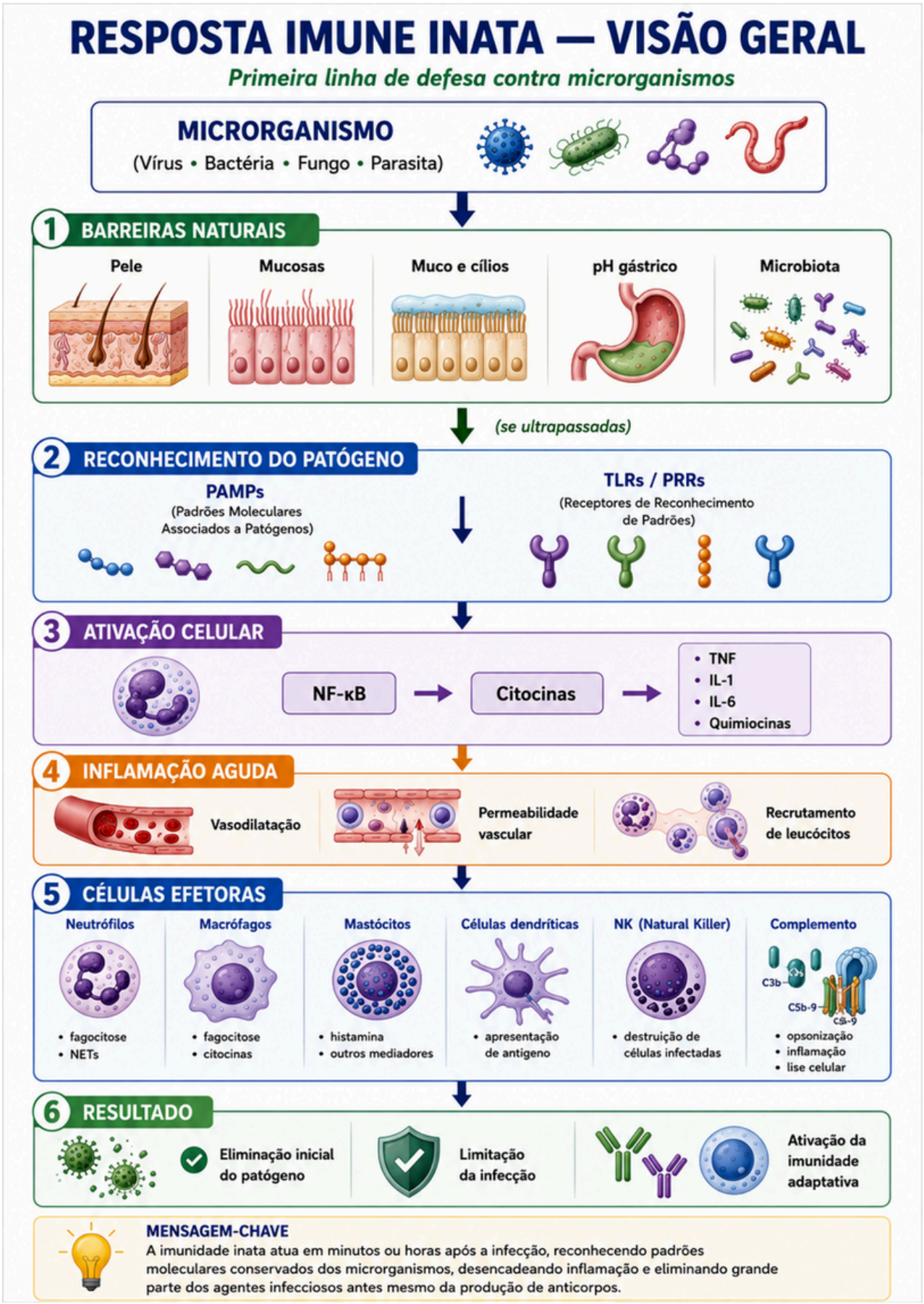


Figura 21. Vigilância do organismo pela Imunidade Inata

Capítulo 2 – Resposta Imune Adaptativa

Embora a imunidade inata seja capaz de controlar muitas infecções, sua ação é relativamente inespecífica e não produz memória imunológica duradoura. Quando os microrganismos persistem ou conseguem ultrapassar essa primeira linha de defesa, entra em ação a imunidade adaptativa, caracterizada por respostas altamente específicas e pela capacidade de proteger o organismo em exposições futuras.

A transição entre a imunidade inata e a adaptativa depende principalmente das células dendríticas. Após reconhecerem bactérias, vírus ou fungos nos tecidos, essas células capturam fragmentos dos microrganismos, denominados antígenos, e migram pelos vasos linfáticos até os linfonodos regionais.

Nos linfonodos, as células dendríticas apresentam os antígenos aos linfócitos T por meio das moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (HLA). Esse processo inicia a ativação dos linfócitos T auxiliares (CD4+) e citotóxicos (CD8+), desencadeando a resposta imune adaptativa.

Os linfócitos T ativados passam a coordenar diferentes mecanismos de defesa, incluindo a ativação dos linfócitos B, responsáveis pela produção de anticorpos, e a geração de células de memória, capazes de responder de forma mais rápida e eficiente em futuros contatos com o mesmo agente infeccioso.

A figura a seguir ilustra a ligação entre a imunidade inata e a imunidade adaptativa, mostrando a captura do antígeno pelas células dendríticas nos tecidos, sua migração para os linfonodos e a ativação dos linfócitos T e B.

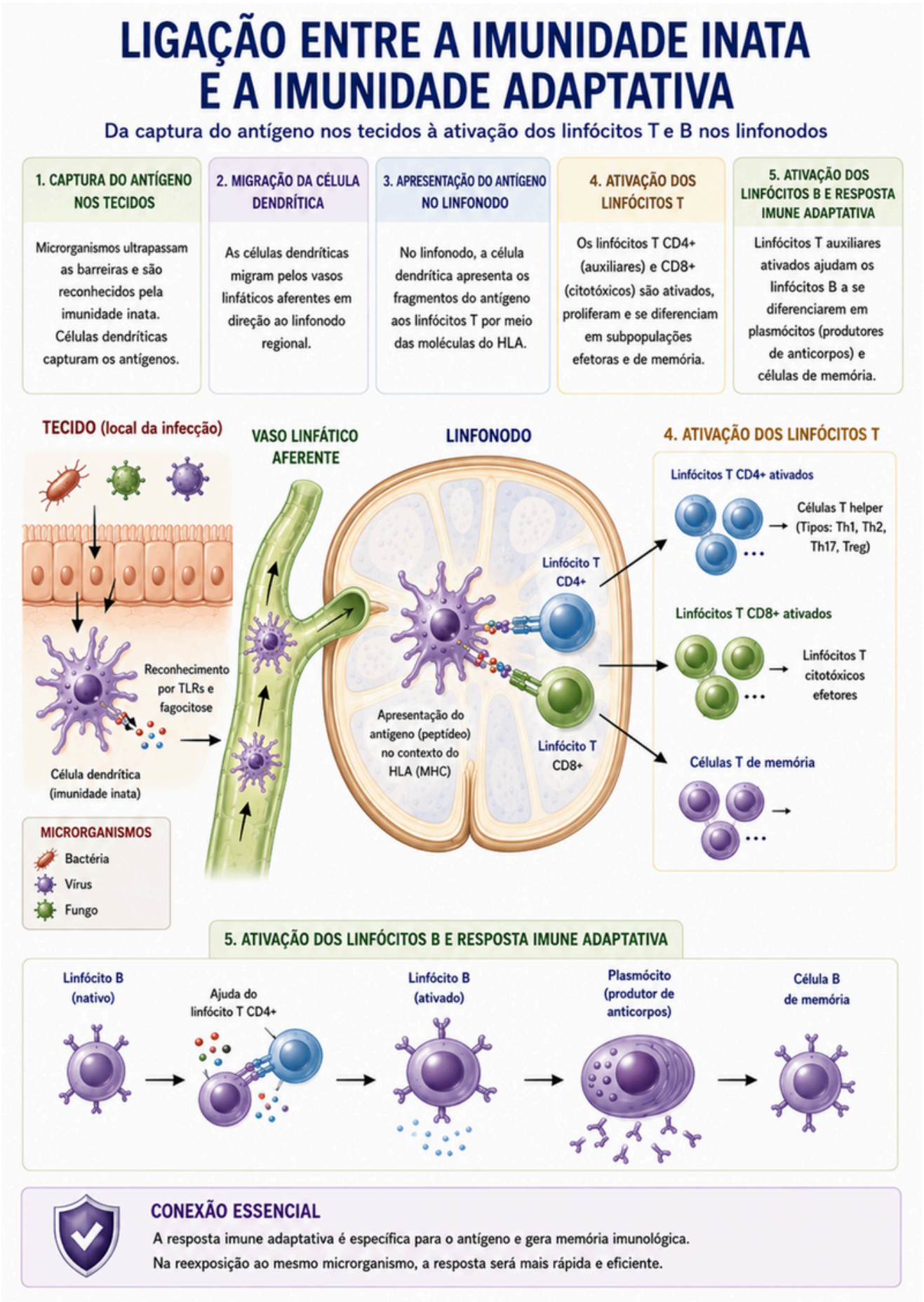


Figura 1. Relação entre a Imunidade Inata e a Adaptativa

Linfócitos T

Os linfócitos T constituem um dos principais componentes da imunidade adaptativa. Essas células originam-se na medula óssea, mas completam sua maturação no timo, órgão localizado no mediastino anterior, razão pela qual recebem a denominação de linfócitos T.

Diferentemente das células da imunidade inata, os linfócitos T reconhecem antígenos específicos por meio do receptor de células T (TCR). Para que esse reconhecimento ocorra, os fragmentos dos microrganismos precisam ser previamente capturados e processados pelas células apresentadoras de antígenos, especialmente as células dendríticas, e exibidos em associação com moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (HLA).

Após o reconhecimento do antígeno e a recepção de sinais coestimulatórios, os linfócitos T proliferam e se diferenciam em subpopulações especializadas, capazes de coordenar diferentes mecanismos de defesa do organismo.

Os linfócitos T auxiliares (CD4+) atuam principalmente pela produção de citocinas, regulando a atividade de macrófagos, linfócitos B, eosinófilos e outras células do sistema imune. Dependendo das citocinas produzidas, podem diferenciar-se em subgrupos funcionais, como Th1, Th2, Th17 e células T reguladoras.

Os linfócitos T citotóxicos (CD8+) são responsáveis pela destruição de células infectadas por vírus e de células tumorais, utilizando proteínas citotóxicas, como perforina e granzimas. Após a resolução da infecção, parte dos linfócitos T transforma-se em células de memória, capazes de responder de maneira mais rápida e intensa em futuros contatos com o mesmo agente infeccioso.

Assim, os linfócitos T desempenham papel central na defesa contra infecções, no desenvolvimento da memória imunológica, na resposta às vacinas, na rejeição de transplantes e em diversas doenças autoimunes e alérgicas.

Após capturarem os microrganismos nos tecidos, as células dendríticas migram para os linfonodos, onde apresentam fragmentos antigênicos aos linfócitos T. Os antígenos extracelulares são apresentados aos linfócitos T auxiliares (CD4+) por intermédio das moléculas de HLA de classe II, enquanto os antígenos produzidos no interior das células infectadas são apresentados aos linfócitos T citotóxicos (CD8+) pelas moléculas de HLA de classe I.

Uma vez ativados, os linfócitos T auxiliares produzem citocinas que estimulam macrófagos, eosinófilos e linfócitos B. Estes últimos diferenciam-se em

plasmócitos, responsáveis pela produção de anticorpos, e em células de memória, capazes de responder de forma mais rápida e eficiente a futuras infecções.

Os linfócitos T citotóxicos, por sua vez, reconhecem e destroem células infectadas por vírus e células tumorais, desempenhando papel fundamental na imunidade celular. Dessa forma, a apresentação de antígenos estabelece a ligação entre a imunidade inata e a imunidade adaptativa e coordena tanto a produção de anticorpos quanto a resposta celular específica.

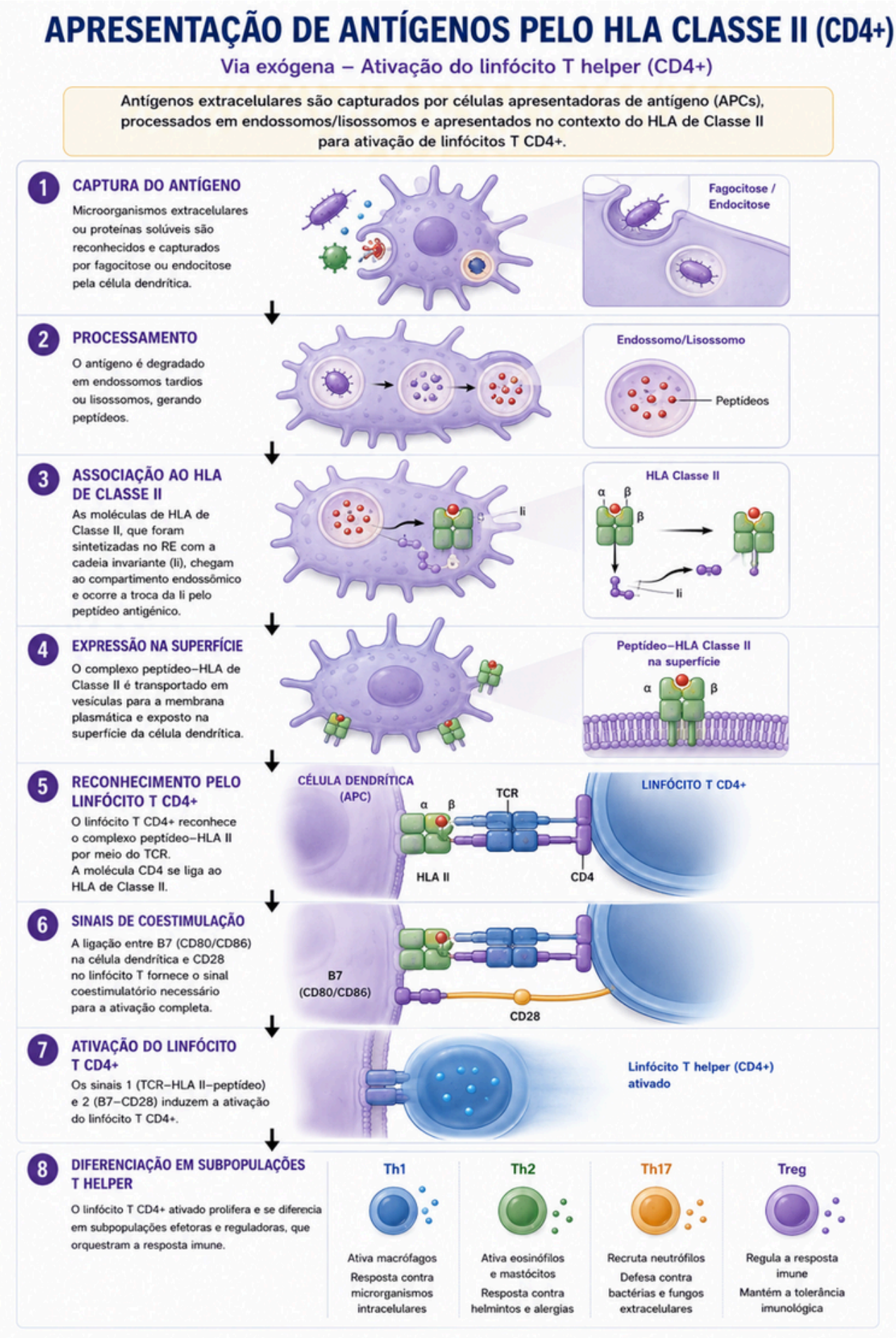


Figura 2. Apresentação de antígenos via HLA-Classe II

Após o reconhecimento do antígeno, os linfócitos T CD4+ proliferam e se diferenciam em subpopulações especializadas, capazes de coordenar diferentes tipos de resposta imune por meio da produção de citocinas.

Os linfócitos **Th1** participam principalmente da defesa contra microrganismos intracelulares, como vírus e micobactérias, estimulando a ativação dos macrófagos e dos linfócitos T citotóxicos por meio da produção de interferon gama (IFN-γ).

Os linfócitos **Th2** desempenham papel importante na defesa contra parasitas e helmintos, além de participarem das doenças alérgicas. Essas células produzem citocinas como IL-4, IL-5 e IL-13, que estimulam eosinófilos e favorecem a produção de IgE pelos linfócitos B.

Os linfócitos **Th17** atuam principalmente na proteção contra bactérias extracelulares e fungos, recrutando neutrófilos para os tecidos por meio da produção de IL-17 e IL-22.

As **células T reguladoras (Treg)** exercem função oposta, limitando a resposta imune e prevenindo inflamação excessiva, autoimunidade e lesão tecidual.

Além disso, parte dos linfócitos T ativados diferencia-se em **células de memória**, responsáveis por uma resposta mais rápida e eficiente quando o organismo entra novamente em contato com o mesmo antígeno.

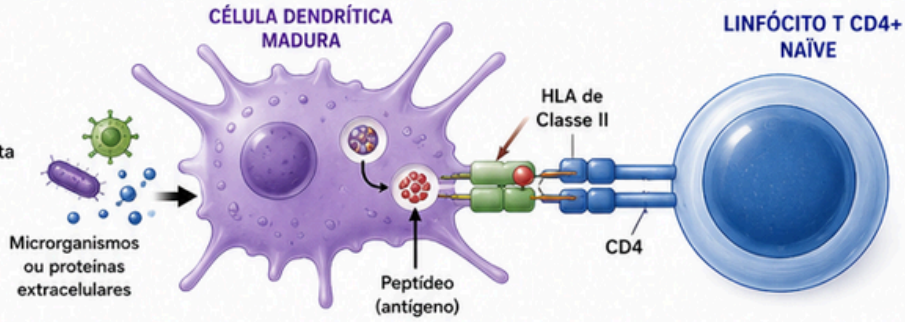
Dessa forma, os linfócitos T auxiliares coordenam a resposta imune, orientando a atividade dos macrófagos, eosinófilos, neutrófilos e linfócitos B, que se diferenciam em plasmócitos produtores de anticorpos.

ATIVAÇÃO DO LINFÓCITO T CD4+ (T HELPER)

Da apresentação do antígeno à expansão clonal e diferenciação funcional.

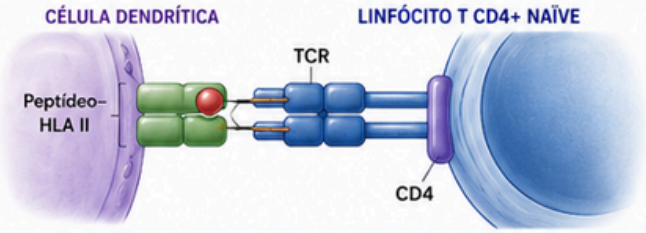
1 APRESENTAÇÃO DO ANTÍGENO

A célula dendrítica captura, processa o antígeno e o apresenta na molécula de HLA de Classe II.



2 PRIMEIRO SINAL (RECONHECIMENTO)

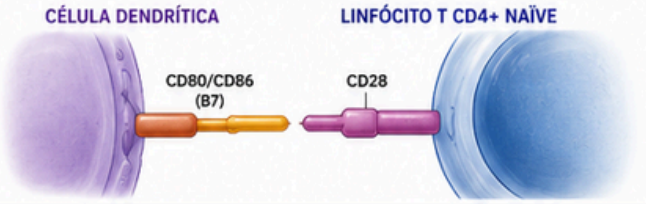
O TCR do linfócito T reconhece o complexo peptídeo–HLA II.



SINAL 1
Reconhecimento específico do antígeno (TCR–peptídeo–HLA II) com auxílio do correceptor CD4.

3 COESTIMULAÇÃO

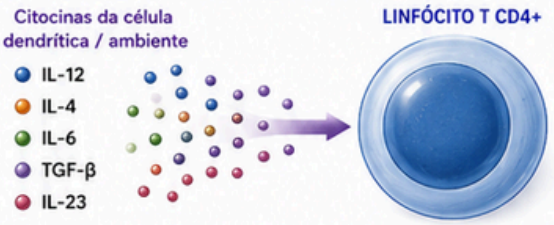
A ligação entre B7 (CD80/CD86) na célula dendrítica e CD28 no linfócito T fornece o segundo sinal de ativação.



SINAL 2
Coestimulação CD80/CD86 (B7) – CD28 é essencial para a ativação completa.

4 CITOCINAS

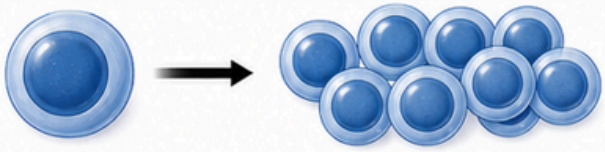
Citocinas produzidas pela célula dendrítica e pelo ambiente inflamatório fornecem o terceiro sinal e direcionam a diferenciação do linfócito T.



SINAL 3
Citocinas regulam a expressão gênica e determinam o perfil funcional do linfócito T CD4+.

5 EXPANSÃO CLONAL

O linfócito T ativado prolifera, originando múltiplas células filhas com o mesmo especificidade.



Proliferação mediada por IL-2 e outras citocinas.

6 DIFERENCIAÇÃO EM SUBPOPULAÇÕES T HELPER

Dependendo das citocinas do ambiente, os linfócitos T CD4+ diferenciam-se em subpopulações com funções específicas.

Th1	Th2	Th17	Treg	Tfh
Citocina principal: IFN-γ	Citocinas principais: IL-4, IL-5, IL-13	Citocinas principais: IL-17, IL-22	Citocinas principais: IL-10, TGF-β	Citocina principal: IL-21
Função principal: Ativa macrófagos. Defesa contra microrganismos intracelulares (vírais e bacterianos).	Função principal: Ativa eosinófilos e mastócitos. Defesa contra helmintos e alergias.	Função principal: Recruta neutrófilos. Defesa contra bactérias e fungos extracelulares em mucosas.	Função principal: Suprime respostas imunes excessivas. Mantém tolerância imunológica.	Função principal: Auxilia linfócitos B nos centros germinativos. Promove produção de anticorpos.

MENSAGEM-CHAVE

A ativação completa do linfócito T CD4+ requer três sinais: reconhecimento do antígeno (TCR–HLA II), coestimulação (CD28–B7) e citocinas. Esses sinais promovem expansão clonal e diferenciação em subpopulações especializadas que coordenam a resposta imune adaptativa.

Figura 3. Linfócitos T Helper CD4. A ativação completa do linfócito T CD4+ depende de três sinais: reconhecimento do antígeno (TCR–HLA II), coestimulação (CD28–B7) e citocinas produzidas pela célula apresentadora de antígeno. Esses sinais promovem expansão clonal e diferenciação em subpopulações especializadas.

Linfócitos B e Anticorpos

Os linfócitos B são células fundamentais da imunidade adaptativa, responsáveis pela produção de anticorpos. Eles se originam e amadurecem na medula óssea e possuem, em sua superfície, receptores específicos capazes de reconhecer antígenos presentes em bactérias, vírus, parasitas e toxinas.

Após o reconhecimento do antígeno, os linfócitos B geralmente necessitam da colaboração dos linfócitos T auxiliares (CD4+) para sua ativação completa. Esse processo ocorre principalmente nos linfonodos e no baço, onde os linfócitos T estimulam os linfócitos B por meio do contato celular e da liberação de citocinas.

Uma vez ativados, os linfócitos B proliferam e sofrem um processo denominado expansão clonal, originando milhares de células capazes de reconhecer o mesmo antígeno. Parte dessas células diferencia-se em plasmócitos, enquanto outra parte transforma-se em células B de memória.

Os plasmócitos são células altamente especializadas na produção e secreção de anticorpos. Inicialmente, a resposta imune caracteriza-se pela produção predominante de imunoglobulina M (IgM), que representa o primeiro anticorpo liberado durante uma infecção.

Com a evolução da resposta imunológica, os linfócitos B podem sofrer um fenômeno conhecido como troca de classe ou switch isotípico. Nesse processo, a célula mantém a especificidade para o antígeno, mas passa a produzir diferentes classes de imunoglobulinas, como IgG, IgA ou IgE, de acordo com as citocinas produzidas pelos linfócitos T auxiliares.

A imunoglobulina G (IgG) é a principal classe encontrada no sangue e desempenha papel importante na neutralização de toxinas, na opsonização de microrganismos e na ativação do sistema complemento. A imunoglobulina A (IgA) predomina nas mucosas e secreções, protegendo as vias respiratórias, o trato gastrointestinal e a saliva. A imunoglobulina E (IgE) participa da defesa contra parasitas e está envolvida nas doenças alérgicas, enquanto a imunoglobulina D (IgD) atua principalmente como receptor na superfície dos linfócitos B.

Além dos plasmócitos, parte dos linfócitos B ativados diferencia-se em células de memória, que podem permanecer no organismo durante muitos anos. Em

uma nova exposição ao mesmo antígeno, essas células são rapidamente ativadas, produzindo grandes quantidades de anticorpos em um intervalo de tempo muito menor do que na primeira infecção.

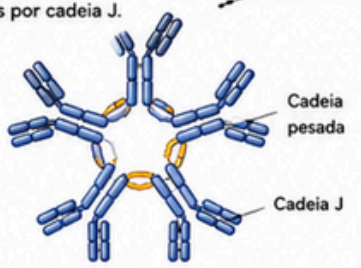
A capacidade de gerar plasmócitos produtores de anticorpos e células de memória constitui a base da memória imunológica e explica a eficácia das vacinas na prevenção de inúmeras doenças infecciosas.

IMUNOGLOBULINAS (ANTICORPOS): ESTRUTURA E FUNÇÕES

As imunoglobulinas são proteínas produzidas pelos linfócitos B (plasmócitos) para reconhecer e eliminar microrganismos e toxinas.

IgM (Imunoglobulina M)

ESTRUTURA:
5 monômeros (pentâmero) ligados por cadeia J.



ONDE ESTÁ:
Principalmente no sangue (forma intravascular).

PRINCIPAIS FUNÇÕES:
- Primeiro anticorpo produzido na infecção (resposta inicial).
- Excelente ativador do sistema complemento.
- Aglutina microrganismos.

ATUA CONTRA:
Bactérias e vírus principalmente na fase inicial da infecção.

IgG (Imunoglobulina G)

ESTRUTURA:
1 monômero.



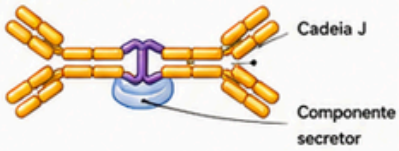
ONDE ESTÁ:
Mais abundante no sangue e no liquido intersticial.

PRINCIPAIS FUNÇÕES:
- Neutraliza toxinas e vírus.
- Opsoniza microrganismos (facilita a fagocitose).
- Ativa o sistema complemento.
- Atravessa a placenta (proteção do recém-nascido).

ATUA CONTRA:
Bactérias, vírus e toxinas e em infecções secundárias.

IgA (Imunoglobulina A)

ESTRUTURA:
2 monômeros (dímero) ligados por cadeia J e componente secretor.



ONDE ESTÁ:
Secreções das mucosas: saliva, lágrimas, leite materno, muco, secreção intestinal, vias respiratórias e geniturinárias.

PRINCIPAIS FUNÇÕES:
- Impede a adesão e a penetração de microrganismos nas mucosas.
- Neutraliza toxinas.

ATUA CONTRA:
Bactérias e vírus nas superfícies mucosas.

IgE (Imunoglobulina E)

ESTRUTURA:
1 monômero.

ONDE ESTÁ:
Ligada à superfície de mastócitos e basófilos nos tecidos.

PRINCIPAIS FUNÇÕES:
- Defesa contra parasitas (helmintos).
- Participa das reações alérgicas (hipersensibilidade imediata).

ATUA CONTRA:
Parasitas (helmintos) e alérgenos.

IgD (Imunoglobulina D)

ESTRUTURA:
1 monômero.

ONDE ESTÁ:
Principalmente na superfície dos linfócitos B (como receptor).

PRINCIPAIS FUNÇÕES:
- Atua como receptor de antígeno junto com a IgM na ativação do linfócito B.

ATUA CONTRA:
Participa do reconhecimento inicial do antígeno.

RESUMO COMPARATIVO

Imunoglobulina	IgM	IgG	IgA	IgE	IgD
Estrutura	Pentâmero	Monômero	Dímero	Monômero	Monômero
Localização principal	Sangue	Sangue e tecidos	Mucosas e secreções	Mastócitos e basófilos	Superfície de linfócitos B
Início da produção	Primeira a aparecer	Após IgM	Após IgM	Após IgG	Expressa com IgM
Função dominante	Ativa complemento	Opsonização e neutralização	Proteção de mucosas	Alergia e parasitas	Receptor de antígeno

IDEIA CENTRAL

Cada classe de imunoglobulina possui características estruturais e funções especificas, atuando em diferentes locais do organismo para proteger contra microrganismos, toxinas, parasitas e alérgenos. Juntas, garantem uma defesa eficiente e abrangente.

Bactéria · Vírus · Toxina · Helminto (parasita) · Mastócito · Basófilo · Complemento · Barreira epitelial · Linfócito B · Anticorpo (Ig)

Figura 4. Principais imunoglobulinas: estrutura e função.

Órgãos linfoides centrais e periféricos

Os órgãos linfoides constituem os locais onde os linfócitos se desenvolvem, amadurecem e participam da resposta imune. Os **órgãos linfoides centrais ou primários** são a **medula óssea**, onde ocorre a maturação dos linfócitos B, e o timo, responsável pela maturação e seleção dos linfócitos T.

Os **órgãos linfoides periféricos ou secundários**, representados principalmente pelos **linfonodos, baço e tecidos linfoides associados às mucosas (MALT)**, são os locais onde os linfócitos maduros encontram os antígenos e são ativados. Nesses órgãos, linfócitos T e B ocupam regiões especializadas, favorecendo sua interação com células apresentadoras de antígenos e o desenvolvimento da resposta imune adaptativa.

ÓRGÃOS LINFOIDES CENTRAIS E PERIFÉRICOS

LOCAIS DE ORIGEM, MATURAÇÃO, DISTRIBUIÇÃO E ATIVAÇÃO DOS LINFÓCITOS

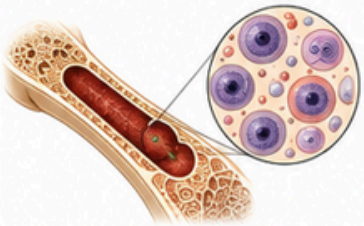
ÓRGÃOS LINFOIDES CENTRAIS (PRIMÁRIOS)

Locais de desenvolvimento e maturação dos linfócitos – não há encontro com antígenos estranhos.

MEDULA ÓSSEA

Local de origem de todas as células hematopoéticas.

Maturação dos linfócitos B.



TIMO

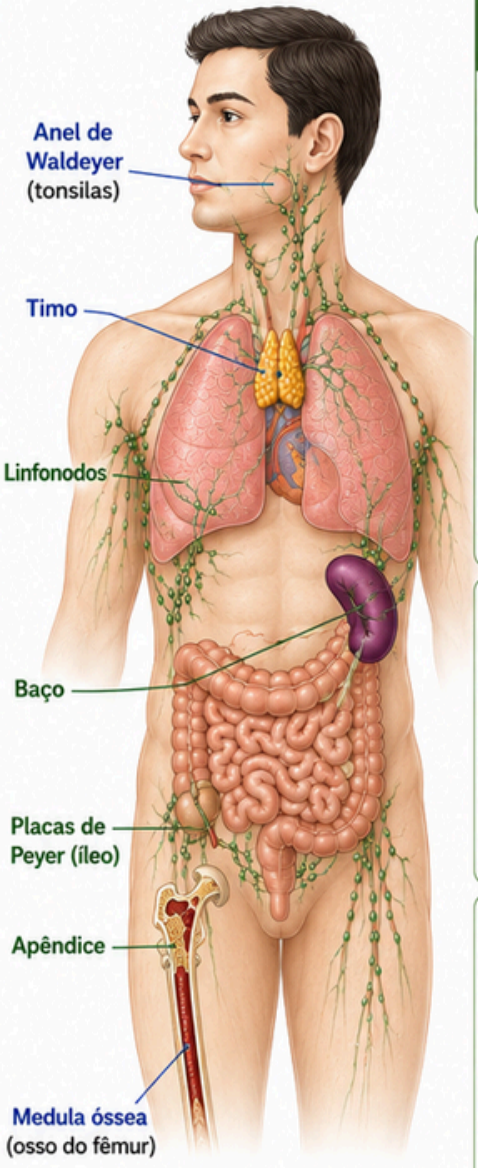
Local de maturação dos linfócitos T.

Ocorrem os processos de seleção positiva e negativa, garantindo tolerância ao próprio.



FUNÇÕES DOS ÓRGÃOS CENTRAIS

- Produção de linfócitos a partir de precursores hematopoéticos.
- Rearranjo dos genes dos receptores.
- Seleção do repertório linfocitário.
- Saída de linfócitos maduros para a circulação periférica.

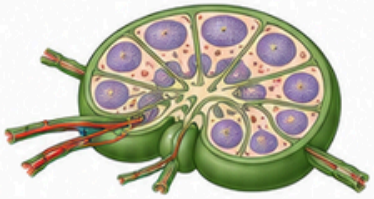


ÓRGÃOS LINFOIDES PERIFÉRICOS (SECUNDÁRIOS)

Locais onde linfócitos maduros encontram antígenos, são ativados e iniciam a resposta imune adaptativa.

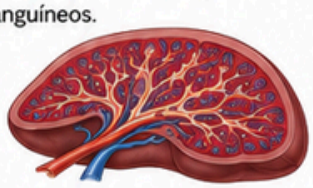
LINFONODOS

Filtram a linfa e contêm áreas distintas para linfócitos T e B.



BAÇO

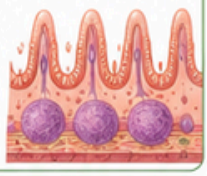
Filtra o sangue e participa da resposta imune a antígenos sanguíneos.



MALT (TECIDO LINFOIDE ASSOCIADO ÀS MUCOSAS)

Protege as superfícies mucosas contra antígenos do ambiente externo.

- Tonsilas
- Placas de Peyer
- Apêndice
- Tecido linfoide brônquico (BALT)



FUNÇÕES DOS ÓRGÃOS PERIFÉRICOS

- Encontro com antígenos.
- Ativação, proliferação e diferenciação de linfócitos.
- Formação de células efetoras e de memória.

RESUMO

- **Órgãos centrais:** medula óssea e timo — locais de origem e maturação dos linfócitos (B na medula óssea; T no timo).
- **Órgãos periféricos:** linfonodos, baço e MALT — locais de encontro com antígenos, ativação e expansão clonal dos linfócitos.
- **Linfonodos:** os linfócitos B predominam nos folículos linfoides do córtex, onde podem formar centros germinativos; os linfócitos T predominam na região paracortical, importante para sua ativação por células apresentadoras de antígeno.

Figura 5. Distribuição dos linfócitos T e B nos órgãos linfoides centrais e periféricos

Cooperação entre os linfócitos T e B

A cooperação entre os linfócitos T e B constitui uma das etapas mais importantes da imunidade adaptativa, permitindo a produção eficiente de anticorpos e o desenvolvimento da memória imunológica. Esse processo ocorre principalmente nos linfonodos e no baço, após a captura e o processamento dos antígenos pelas células dendríticas.

Inicialmente, as células dendríticas apresentam fragmentos antigênicos aos linfócitos T auxiliares (CD4+) por meio das moléculas de HLA de classe II. Entretanto, o reconhecimento do antígeno pelo receptor dos linfócitos T (TCR) não é suficiente para ativar completamente essas células. Para que a resposta imune se desenvolva adequadamente, é necessário um segundo sinal, denominado coestimulação, mediado principalmente pela interação entre as moléculas CD80/CD86 da célula apresentadora e a molécula CD28 presente no linfócito T.

Após sua ativação, os linfócitos T auxiliares proliferam e passam a produzir diversas citocinas, que orientam a resposta imune. Entre elas destacam-se a IL-2, que estimula a expansão dos próprios linfócitos T; o interferon gama (IFN-γ), associado à resposta Th1; e as interleucinas IL-4, IL-5 e IL-13, produzidas pelos linfócitos Th2 e importantes para a ativação dos linfócitos B e para a produção de anticorpos.

Os linfócitos B reconhecem diretamente os antígenos por meio de receptores específicos presentes em sua superfície. Após capturar e processar o antígeno, os linfócitos B também o apresentam aos linfócitos T auxiliares por intermédio das moléculas de HLA de classe II. O contato entre a molécula CD40 do linfócito B e a molécula CD40L do linfócito T, associado à ação das citocinas, promove a ativação completa do linfócito B.

Como consequência, os linfócitos B proliferam e diferenciam-se em plasmócitos, responsáveis pela produção de anticorpos, e em células B de memória, que permanecem no organismo por longos períodos. Durante esse processo ocorre ainda a troca de classe das imunoglobulinas, permitindo a substituição da produção inicial de IgM pela síntese de IgG, IgA ou IgE, de acordo com as necessidades da resposta imune.

A geração de células de memória constitui uma das características mais importantes da imunidade adaptativa. Quando o organismo entra novamente em contato com o mesmo microrganismo, essas células respondem de forma muito mais rápida e intensa, produzindo grandes quantidades de anticorpos específicos. Esse mecanismo explica a proteção conferida pelas vacinas e a memória imunológica duradoura.

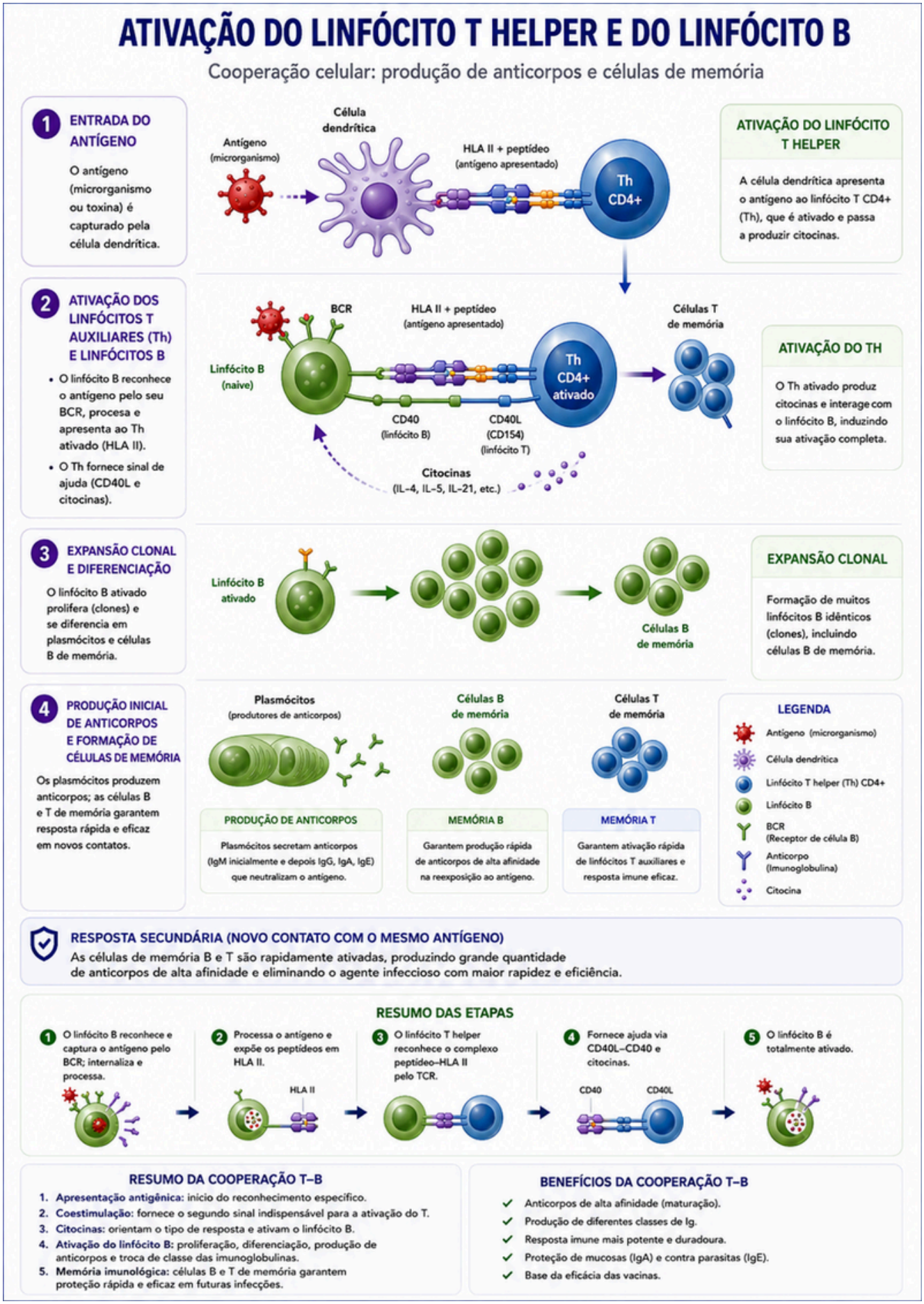


Figura 6. Cooperação celular LT e LB.

2.2 MEMÓRIA IMUNOLÓGICA E VACINAS

Uma das características mais importantes da imunidade adaptativa é a capacidade de desenvolver memória imunológica. Após o primeiro contato com um microrganismo ou com uma vacina, parte dos linfócitos T e B ativados transforma-se em células de memória, capazes de permanecer no organismo durante muitos anos.

Quando ocorre uma nova exposição ao mesmo antígeno, essas células são rapidamente ativadas, produzindo uma resposta imune mais intensa e eficiente. Como consequência, a produção de anticorpos é mais rápida, a eliminação do microrganismo ocorre em menor tempo e, frequentemente, a infecção é evitada ou apresenta manifestações clínicas mais leves.

A primeira exposição a um agente infeccioso desencadeia a chamada resposta primária, caracterizada pela produção inicial de imunoglobulina M (IgM), seguida pela síntese de IgG e pela formação de células de memória. Em um segundo contato com o mesmo antígeno, desenvolve-se a resposta secundária, marcada pela rápida produção de grandes quantidades de anticorpos de alta afinidade, predominantemente IgG.

As vacinas utilizam exatamente esse mecanismo. Ao introduzir no organismo microrganismos atenuados, inativados, fragmentos antigênicos ou material genético, elas estimulam a formação de células de memória sem provocar a doença. Dessa forma, quando o indivíduo entra em contato com o agente infeccioso verdadeiro, o sistema imunológico já está preparado para combatê-lo.

As doses de reforço têm como objetivo aumentar o número de células de memória e prolongar a proteção imunológica ao longo da vida.

A memória imunológica constitui a base da proteção conferida pelas vacinas e representa uma das maiores conquistas da medicina moderna, permitindo a prevenção de inúmeras doenças infecciosas, como sarampo, poliomielite, tétano, hepatite B e COVID-19.

2.3 IMUNIDADE CELULAR

A imunidade celular corresponde ao conjunto de mecanismos de defesa mediados principalmente pelos linfócitos T. Diferentemente da imunidade humoral, cuja principal função é a produção de anticorpos pelos linfócitos B, a imunidade celular atua diretamente no combate a vírus, fungos, microrganismos intracelulares, células tumorais e tecidos transplantados.

A ativação da imunidade celular inicia-se quando células apresentadoras de antígenos, especialmente as células dendríticas, capturam e processam microrganismos nos tecidos. Em seguida, esses antígenos são apresentados aos linfócitos T nos linfonodos por intermédio das moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (HLA).

Os antígenos provenientes do interior das células infectadas são apresentados pelas moléculas de HLA de classe I aos linfócitos T citotóxicos (CD8+), enquanto os antígenos extracelulares são apresentados pelas moléculas de HLA de classe II aos linfócitos T auxiliares (CD4+).

Após a ativação, os linfócitos T CD4+ diferenciam-se em diversas subpopulações, como Th1, Th2, Th17 e células T reguladoras, produzindo citocinas capazes de coordenar a resposta imune. Os linfócitos Th1 secretam interferon gama (IFN-γ), que ativa os macrófagos e aumenta sua capacidade de destruir microrganismos intracelulares. Os linfócitos Th2 participam da defesa contra parasitas e das doenças alérgicas, enquanto os linfócitos Th17 recrutam neutrófilos e contribuem para a proteção contra bactérias e fungos.

Os linfócitos T citotóxicos (CD8+) reconhecem células infectadas por vírus ou células tumorais e promovem sua destruição por meio da liberação de perforinas e granzimas, proteínas capazes de induzir a morte celular programada.

Além da eliminação direta dos agentes infecciosos, a imunidade celular também participa da rejeição de transplantes, da vigilância contra tumores e do controle de diversas infecções crônicas, como tuberculose, hanseníase e infecções virais persistentes.

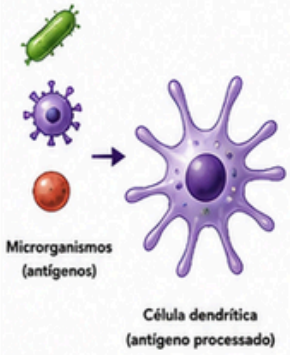
Após a resolução da infecção, parte dos linfócitos T transforma-se em células de memória, capazes de responder de maneira mais rápida e intensa em futuros contatos com o mesmo antígeno.

A compreensão da imunidade celular é fundamental para entender diversas doenças humanas, incluindo imunodeficiências primárias, infecções oportunistas, doenças autoimunes, alergias, câncer e o mecanismo de ação de muitas vacinas modernas.

MECANISMOS DA IMUNIDADE CELULAR: ATIVAÇÃO DOS LINFÓCITOS T E DESTRUIÇÃO DAS CÉLULAS INFECTADAS

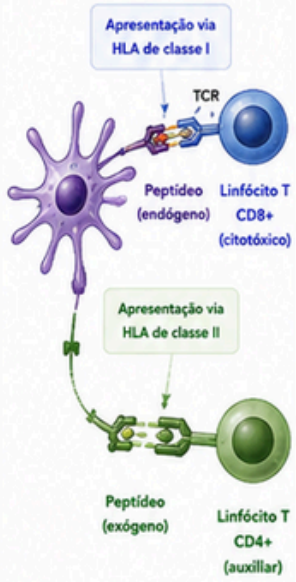
1 CAPTURA E PROCESSAMENTO DO ANTÍGENO

Células dendríticas capturam microrganismos nos tecidos, processam os antígenos e migram para os linfonodos.



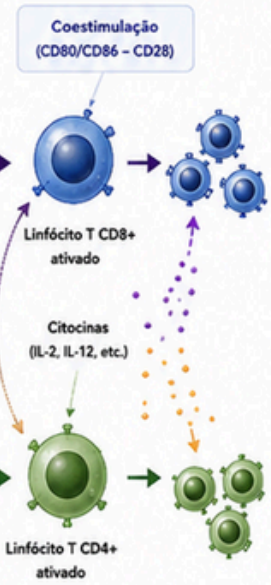
2 APRESENTAÇÃO DO ANTÍGENO AOS LINFÓCITOS T

No linfonodo, a célula dendrítica apresenta os antígenos aos linfócitos T por meio das moléculas do HLA.



3 ATIVAÇÃO DOS LINFÓCITOS T

Com a coestimulação e ação de citocinas, os linfócitos T são ativados, proliferam e se diferenciam.

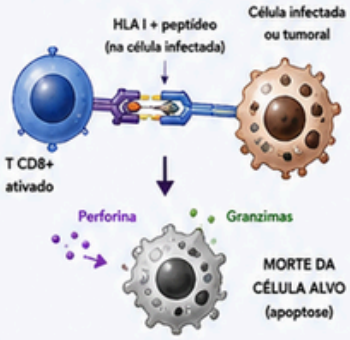


4 FUNÇÕES EFETORAS DOS LINFÓCITOS T

Os linfócitos T ativados exercem suas funções efetoras coordenando a resposta imune.

A) LINFÓCITO T CD8+ (CITOTÓXICO)

Reconhece células infectadas por vírus ou células tumorais (antígeno via HLA I) e promove sua destruição.



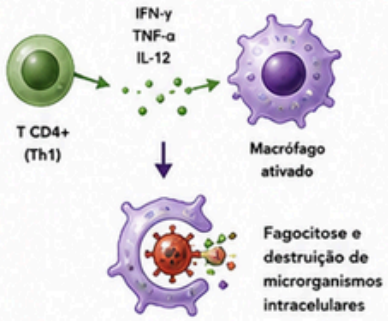
B) LINFÓCITO T CD4+ (AUXILIAR)

Produz citocinas que ativam macrófagos, aumentam a inflamação e auxiliam outras células da imunidade.



5 ATIVAÇÃO DE MACRÓFAGOS E OUTRAS CÉLULAS

As citocinas produzidas pelos linfócitos T auxiliares ativam macrófagos e recrutam outras células de defesa.



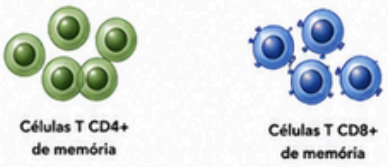
6 ELIMINAÇÃO DO AGENTE INFECCIOSO

A ação coordenada dos linfócitos T, macrófagos e outras células efetoras leva à eliminação do microrganismo.



7 FORMAÇÃO DE CÉLULAS T DE MEMÓRIA

Após a resolução da infecção, parte dos linfócitos T transforma-se em células de memória, prontas para responder rapidamente a novos contatos.



Maior capacidade de fagocitose e destruição de microrganismos intracelulares.

LEGENDA

- Célula dendrítica
- Linfócito T CD8+ (citotóxico)
- Linfócito T CD4+ (auxiliar)
- Linfócito T ativado
- Linfócito T de memória
- Citocina
- Microrganismo
- Célula infectada ou tumoral
- Macrófago
- BCR (Receptor de célula B)
- Anticorpo (Imunoglobulina)

Figura 7. Mecanismos da Imunidade Celular

2.4 COMPLEXO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDADE (HLA)

Para que a resposta imunológica adaptativa ocorra, não basta que os microrganismos sejam capturados pelas células de defesa. Os antígenos precisam ser processados e apresentados aos linfócitos T por moléculas especializadas denominadas complexo principal de histocompatibilidade (major histocompatibility complex – MHC), conhecidas em humanos como sistema HLA (human leukocyte antigen).

Os genes do sistema HLA localizam-se no braço curto do cromossomo 6 e constituem uma das regiões mais polimórficas do genoma humano. Essa grande variabilidade genética explica por que indivíduos diferentes apresentam respostas distintas às infecções, às vacinas, às doenças autoimunes e aos transplantes.

A descoberta do HLA

A história do sistema HLA (Human Leukocyte Antigen) começou com a tentativa de compreender por que alguns transplantes eram aceitos enquanto outros eram rapidamente rejeitados. Na década de 1940, o pesquisador norte-americano George Snell realizou cruzamentos sucessivos entre camundongos, obtendo linhagens geneticamente homogêneas. Ao transplantar tumores entre esses animais, observou que alguns enxertos eram aceitos, enquanto outros sofriam rejeição. Snell concluiu que a compatibilidade dependia de um conjunto específico de genes, que denominou sistema H-2, equivalente murino do sistema HLA humano.

Na década de 1950, o hematologista francês Jean Dausset estudava pacientes submetidos a múltiplas transfusões sanguíneas. Ele observou que o soro de alguns desses pacientes aglutinava leucócitos de outros indivíduos em testes realizados sobre lâminas de vidro. Dausset identificou, assim, anticorpos dirigidos contra antígenos presentes nos leucócitos humanos, descobrindo o sistema HLA.

Pouco tempo depois, pesquisadores demonstraram que as gestações também poderiam sensibilizar mulheres contra antígenos leucocitários fetais. Estudos realizados por Rose Payne e Jon van Rood mostraram que soros de mulheres multíparas continham anticorpos contra leucócitos humanos, contribuindo para a identificação de novos antígenos HLA.

Nas décadas seguintes, o desenvolvimento das técnicas de linfocitotoxicidade e dos primeiros workshops internacionais permitiu identificar numerosos

genes e alelos do sistema HLA, além de estabelecer sua importância nos transplantes, nas doenças autoimunes e na resposta imunológica às infecções.

Em 1980, George Snell, Jean Dausset e Baruj Benacerraf receberam o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina pelas descobertas relacionadas aos mecanismos genéticos que regulam a resposta imunológica. O sistema HLA passou, então, a ser reconhecido não apenas como um fator determinante para o sucesso dos transplantes, mas também como um dos sistemas genéticos mais importantes da biologia humana.

Como afirmou Ruggero Ceppellini:

"A natureza certamente não manteve um polimorfismo tão extraordinário quanto o do sistema HLA apenas para frustrar os cirurgiões de transplante."
Hoje sabemos que a principal função biológica do HLA é apresentar antígenos aos linfócitos T, permitindo que o sistema imune reconheça vírus, bactérias, parasitas e células tumorais.

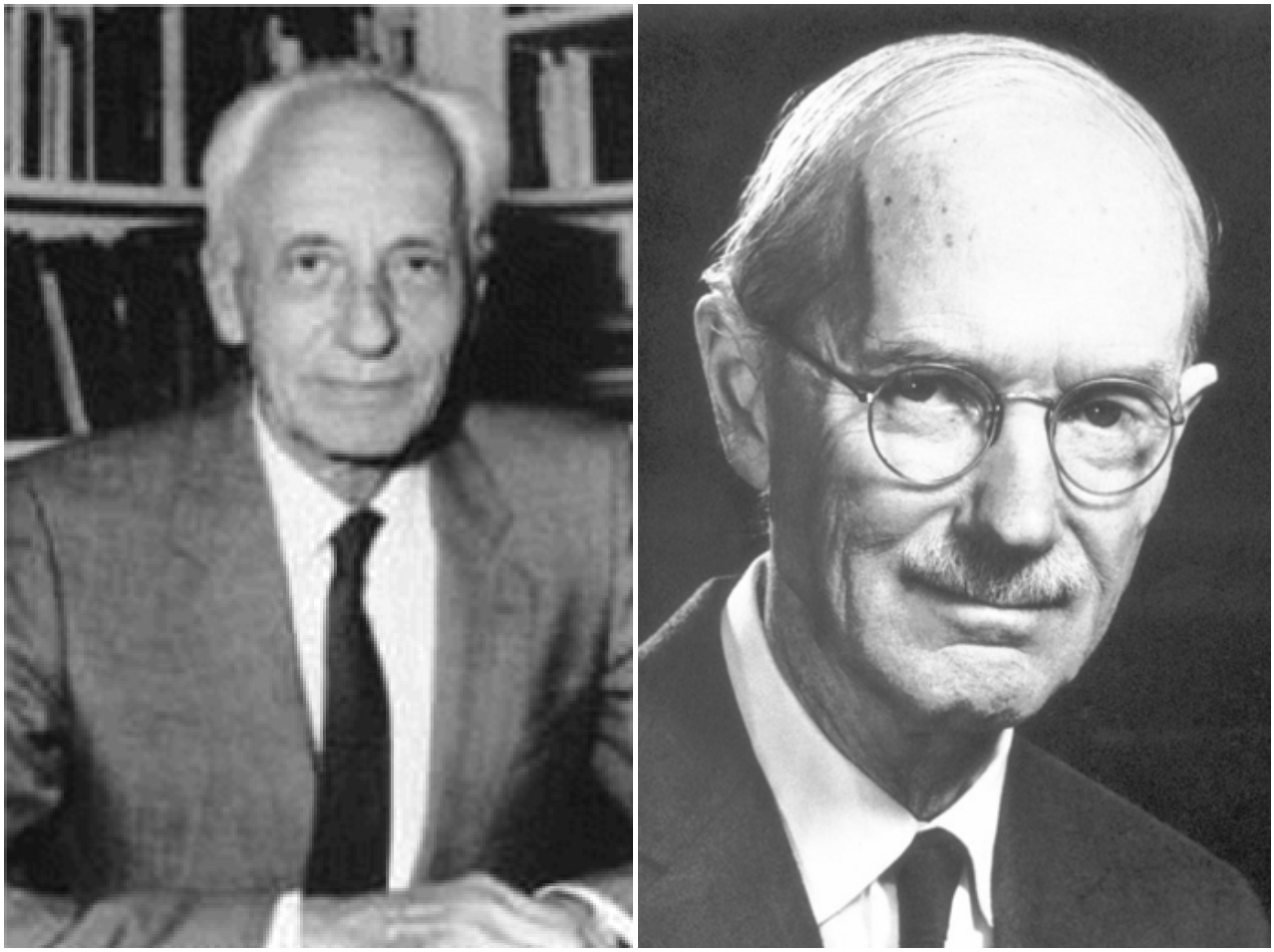


Figura 8. Professores Jean Dausset e George Snell (Prêmio Nobel pela descoberta do HLA)

Genética HLA

As moléculas do HLA são divididas em duas classes principais. As moléculas de classe I, representadas pelos antígenos HLA-A, HLA-B e HLA-C, estão presentes em praticamente todas as células nucleadas do organismo. Sua função é apresentar aos linfócitos T citotóxicos (CD8+) fragmentos de proteínas produzidas no interior das células, como ocorre durante infecções virais ou em células tumorais.

Quando um vírus infecta uma célula, proteínas virais são degradadas em pequenos peptídeos, que se ligam ao HLA de classe I e são expostos na superfície celular. Os linfócitos T CD8+ reconhecem esse complexo por meio do receptor TCR e, uma vez ativados, destroem a célula infectada através da liberação de perforinas e granzimas.

As moléculas de HLA de classe II, por sua vez, são expressas principalmente pelas células apresentadoras de antígenos, como células dendríticas, macrófagos e linfócitos B. Elas compreendem os antígenos HLA-DR, HLA-DQ e HLA-DP e têm a função de apresentar aos linfócitos T auxiliares (CD4+) fragmentos de microrganismos capturados no meio extracelular.

Após reconhecer o complexo formado pelo antígeno e o HLA de classe II, os linfócitos T auxiliares produzem citocinas que coordenam a resposta imune, estimulando macrófagos, eosinófilos e linfócitos B. Dessa forma, as moléculas do HLA estabelecem a ligação entre a imunidade inata e a imunidade adaptativa.

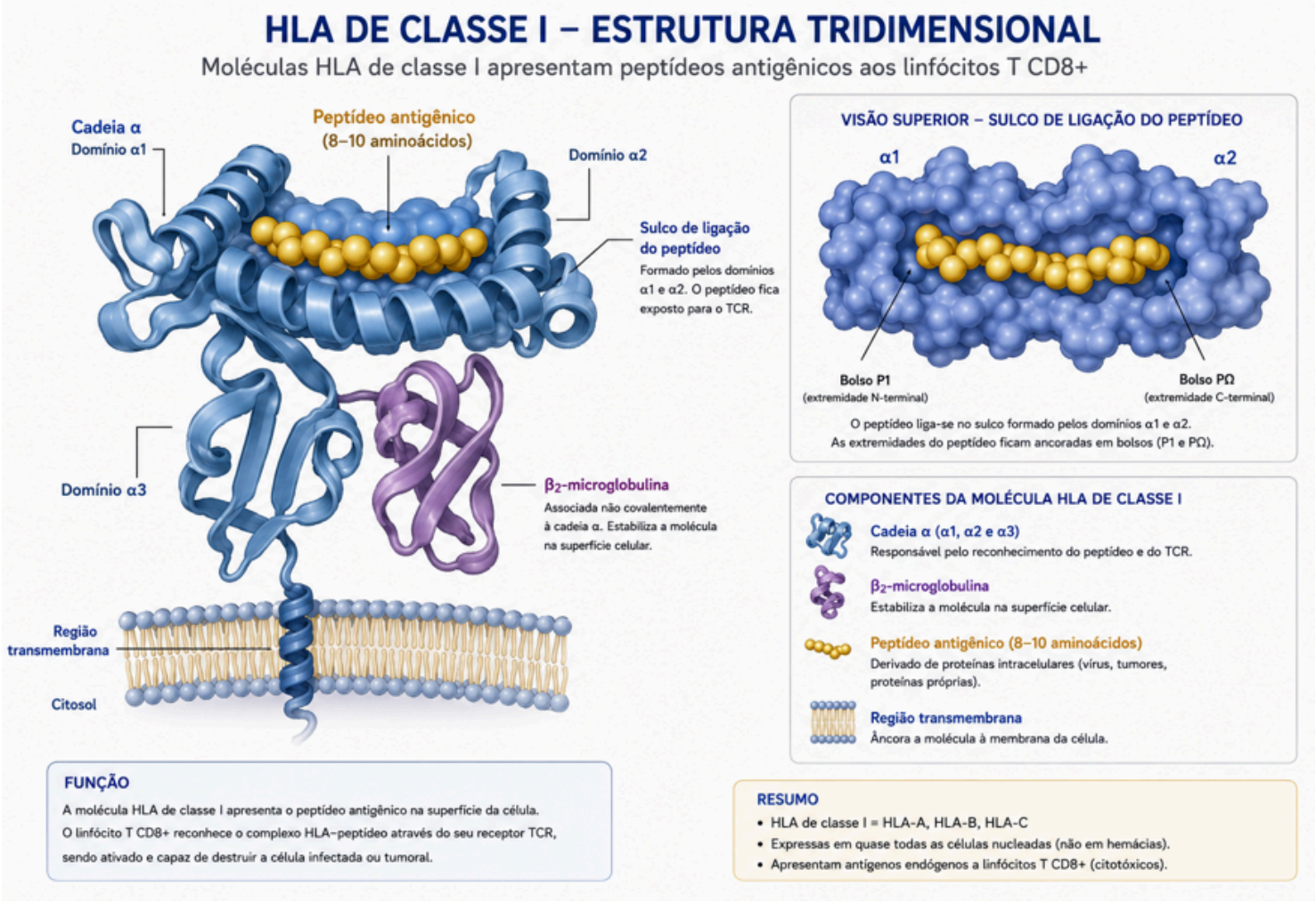


Figura 9. Molécula HLA classe I com peptídio antígeno

Além de seu papel na defesa contra infecções, o sistema HLA é fundamental na compatibilidade tecidual e nos transplantes. Quanto maior a semelhança entre os antígenos HLA do doador e do receptor, menor será o risco de rejeição do órgão transplantado. A compatibilidade é particularmente importante no transplante de medula óssea, no qual pequenas diferenças podem desencadear respostas imunológicas graves.

Determinados tipos de HLA também estão associados a doenças específicas. O HLA-B27 apresenta forte relação com a espondilite anquilosante; os alelos HLA-DQ2 e HLA-DQ8 estão associados à doença celíaca; os antígenos HLA-DR3 e HLA-DR4 aumentam a suscetibilidade ao diabetes melito tipo 1; e o HLA-B57:01 relaciona-se ao risco de hipersensibilidade ao abacavir.

O conhecimento do sistema HLA permite compreender diversos fenômenos clínicos, incluindo a rejeição de transplantes, a predisposição genética a doenças autoimunes, algumas reações medicamentosas e os mecanismos de reconhecimento antigênico pelos linfócitos T. Dessa forma, o HLA representa um elo fundamental entre a imunologia básica e a prática médica.

Genética do sistema HLA

Os genes do sistema HLA localizam-se no braço curto do cromossomo 6 e são herdados segundo as leis clássicas da genética mendeliana. Cada indivíduo recebe um conjunto de genes HLA do pai e outro da mãe, denominado haplótipo. Como ambos os haplótipos são expressos simultaneamente, o sistema HLA apresenta herança codominante, ou seja, o indivíduo sempre herdará um haplótipo materno e outro paterno, sem dominância de um sobre o outro.

Além disso, o HLA é um dos sistemas genéticos mais polimórficos do organismo humano, isto é, existem centenas de variantes para cada gene. Essa grande diversidade aumenta a capacidade da espécie humana de reconhecer diferentes microrganismos, mas também constitui uma importante barreira para os transplantes.

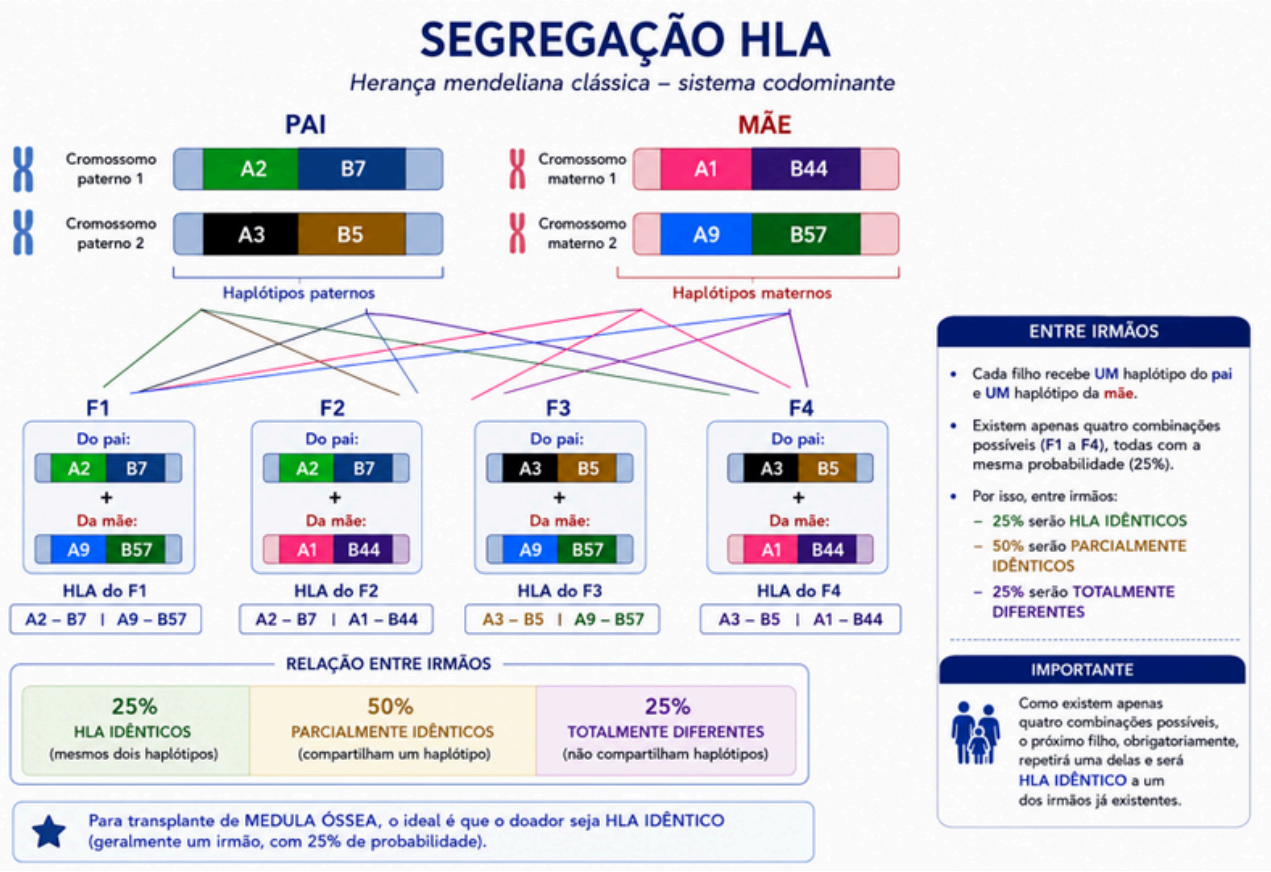


Figura 10. Herança HLA de importância para os transplantes de órgãos

HLA e associação com doenças

Além de sua participação no reconhecimento imunológico e na compatibilidade dos transplantes, o sistema HLA está associado à predisposição genética para numerosas doenças. Desde a década de 1970, estudos populacionais demonstraram que determinados alelos do HLA são encontrados com maior frequência em pacientes portadores de doenças autoimunes, inflamatórias, infecciosas e de algumas reações adversas a medicamentos.

Essas associações não significam que o HLA seja a causa direta da doença. Na maioria dos casos, a presença de um determinado alelo apenas aumenta ou reduz o risco de seu desenvolvimento, em interação com fatores ambientais, infecciosos e outros genes. Em indivíduos geneticamente suscetíveis, determinados antígenos podem ser apresentados aos linfócitos T de maneira mais eficiente, favorecendo o desencadeamento de respostas imunológicas anormais.

Um dos exemplos mais conhecidos é a forte associação entre o HLA-B27 e a espondilite anquilosante (doença inflamatória da coluna lombo sacra). Cerca de 90% dos pacientes com essa doença apresentam esse antígeno, embora a maioria dos indivíduos HLA-B27 positivos jamais desenvolva a enfermidade. Da mesma forma, os alelos HLA-DQ2 e HLA-DQ8 estão presentes na quase totalidade dos pacientes com doença celíaca e são fundamentais para a apresentação dos peptídeos do glúten aos linfócitos T.

Diversas doenças autoimunes apresentam associação com moléculas HLA específicas. O diabetes melito tipo 1 está relacionado principalmente aos alelos HLA-DR3 e HLA-DR4, enquanto certos subtipos de HLA-DR e HLA-DQ influenciam a suscetibilidade ao lúpus eritematoso sistêmico, à artrite reumatoide e à esclerose múltipla.

O sistema HLA também desempenha papel importante em algumas reações medicamentosas graves. Pacientes portadores do HLA-B57:01 apresentam risco aumentado de hipersensibilidade ao abacavir, medicamento utilizado no tratamento da infecção pelo HIV. Outros alelos, como o HLA-B15:02 e o HLA-B58:01, associam-se a reações cutâneas graves induzidas por anticonvulsivantes e alopurinol.

Além disso, estudos demonstram que certas variantes do HLA podem influenciar a resposta às infecções, às vacinas e a evolução de doenças causadas por vírus, bactérias e parasitas. Essas observações reforçam a importância biológica do extraordinário polimorfismo do sistema HLA.

Atualmente, a identificação dos alelos HLA constitui uma ferramenta importante não apenas para a seleção de doadores em transplantes, mas também para o diagnóstico, o acompanhamento clínico e a medicina personalizada.



Figura 11. HLA associação com doenças

Integração entre o HLA e a resposta imune

As moléculas HLA constituem a principal ligação entre a imunidade inata e a imunidade adaptativa. Os antígenos produzidos no interior das células são apresentados pelo HLA classe I aos linfócitos T CD8+, enquanto os antígenos captados do meio extracelular são apresentados pelo HLA classe II aos linfócitos T CD4+. Dessa forma, o sistema HLA coordena a destruição de células infectadas, a ativação de macrófagos e a produção de anticorpos pelos linfócitos B.

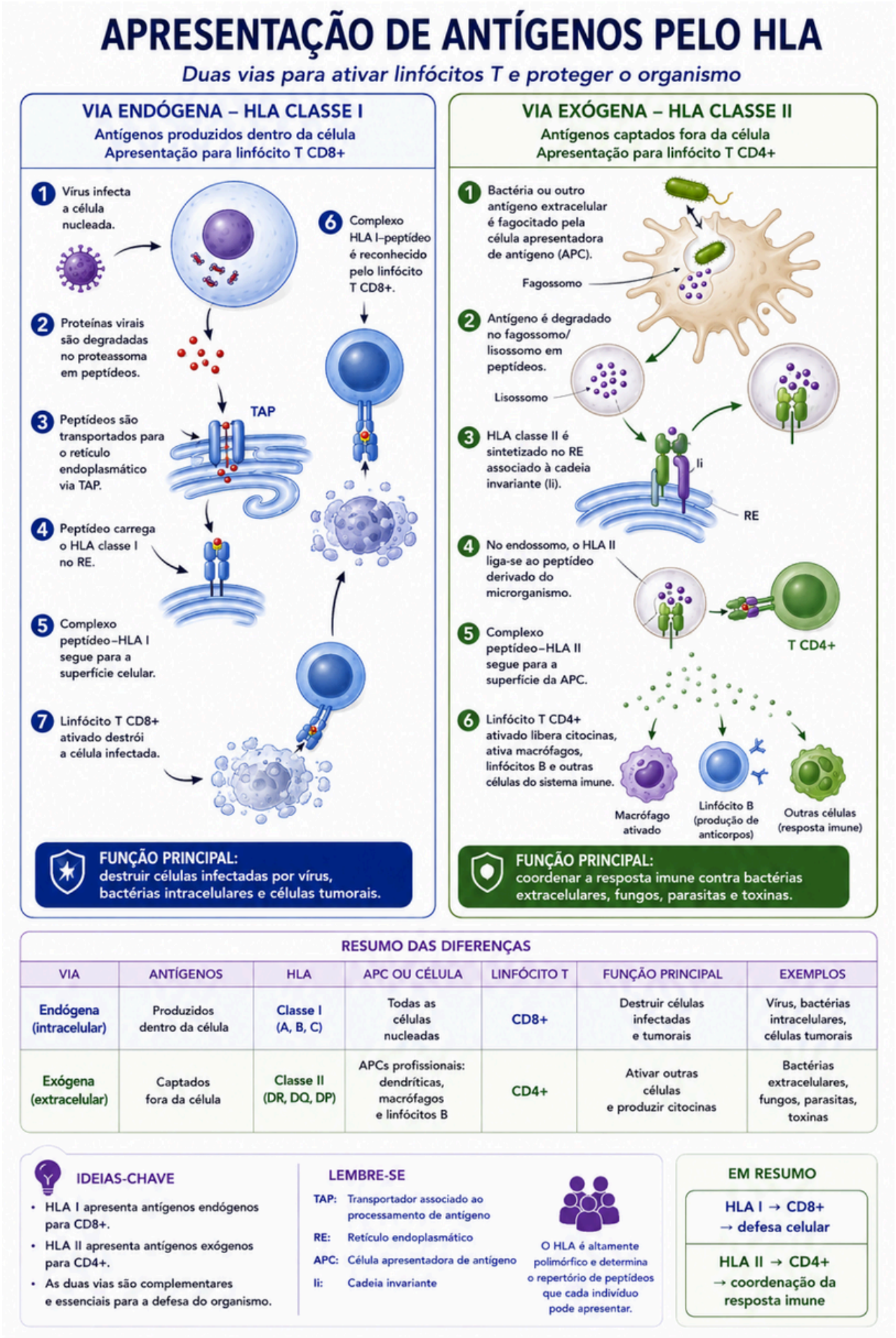


Figura 12. Apresentação de antígenos e resposta imune

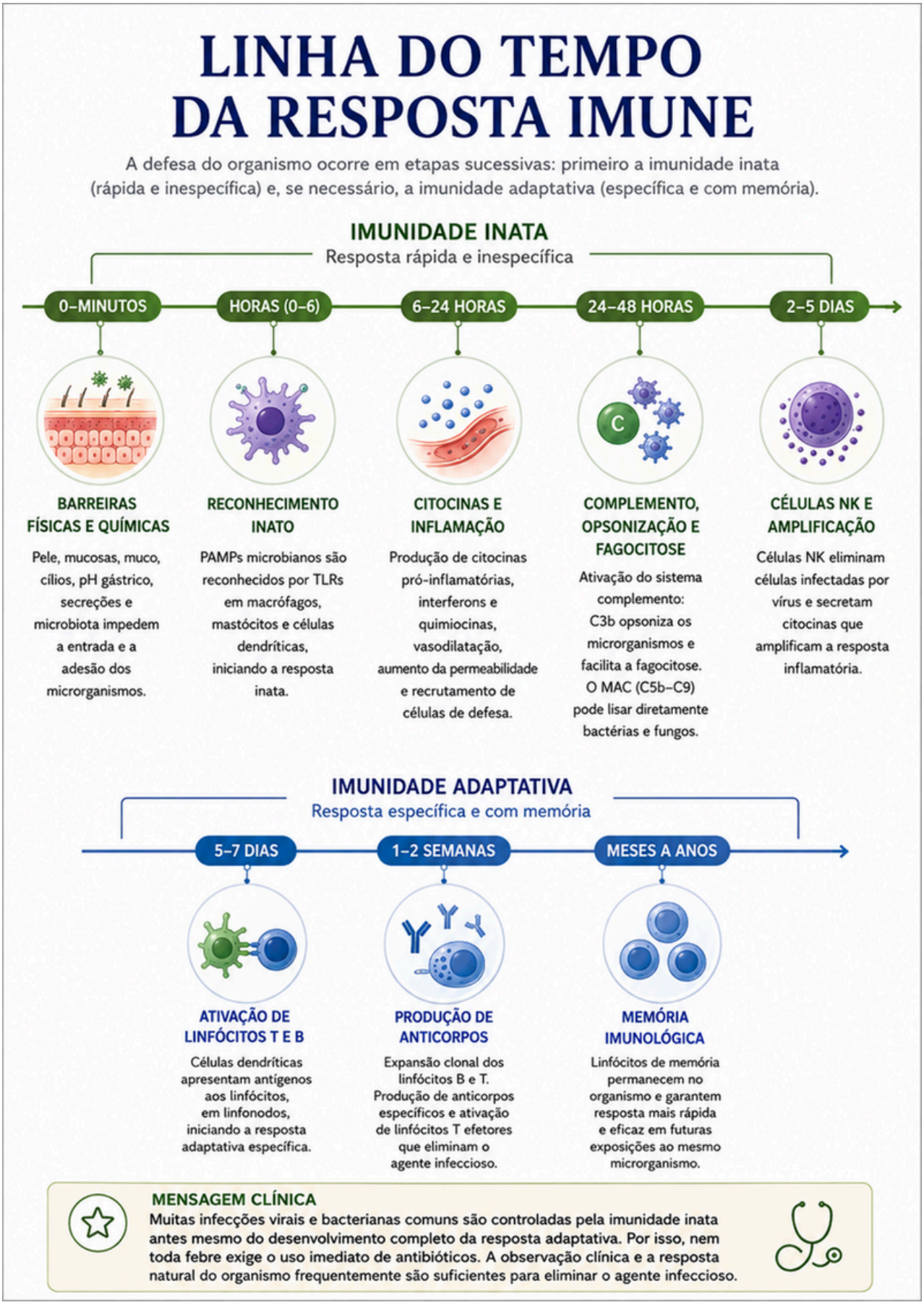


Figura 13. Linha do tempo na resposta imune efetiva.

Quando a imunidade falha

A maior parte das infecções é controlada pelos mecanismos normais da imunidade inata e adaptativa. Barreiras físicas, fagócitos, citocinas, sistema complemento, linfócitos e anticorpos atuam de forma integrada para proteger o organismo contra vírus, bactérias, fungos e parasitas. Entretanto, defeitos genéticos ou adquiridos podem comprometer um ou mais componentes dessa complexa rede de defesa.

Quando a imunidade falha, o paciente pode apresentar infecções graves, recorrentes ou causadas por microrganismos incomuns. A idade de início dos sintomas, o tipo de agente infeccioso e o órgão acometido frequentemente permitem identificar qual parte do sistema imune está comprometida.

Defeitos da fagocitose, como a doença granulomatosa crônica e a deficiência de adesão leucocitária, dificultam a destruição dos microrganismos ou a migração dos leucócitos para os tecidos infectados. Alterações do sistema complemento podem predispor a infecções bacterianas recorrentes e a doenças autoimunes. Pacientes com deficiência das proteínas terminais do complemento (C5 a C9) apresentam maior risco de infecções por *Neisseria meningitidis.*

Defeitos das células T, dos linfócitos B ou da produção de anticorpos comprometem a imunidade adaptativa e favorecem infecções graves e repetidas. Alterações das células NK e da via IL-12/interferon-γ podem aumentar a suscetibilidade a infecções virais e micobacterianas.

Além das imunodeficiências primárias, doenças adquiridas, como desnutrição, infecção pelo HIV, neoplasias, diabetes e o uso de medicamentos imunossupressores, também podem enfraquecer as defesas do organismo.

O conhecimento dos mecanismos da imunidade normal é fundamental para compreender as imunodeficiências, as doenças autoimunes, as alergias e diversas estratégias terapêuticas modernas. Nos capítulos seguintes, serão apresentados exemplos clínicos dessas doenças, os principais defeitos do sistema imunológico e os mecanismos envolvidos na rejeição dos transplantes.

Capítulo 3 - Estados de Hipersensibilidade

3.1 Classificação de Gell e Coombs

O sistema imunológico evoluiu para proteger o organismo contra vírus, bactérias, fungos, parasitas e células tumorais. Entretanto, em determinadas circunstâncias, a resposta imune pode tornar-se exagerada ou inadequada, produzindo lesões nos próprios tecidos. Essas reações são denominadas estados de hipersensibilidade.

Em 1963, os imunologistas Philip Gell e Robin Coombs propuseram uma classificação das reações de hipersensibilidade baseada nos mecanismos imunológicos responsáveis pelas lesões teciduais. Essa classificação, amplamente utilizada até os dias atuais, divide as reações em quatro tipos principais: hipersensibilidade imediata (tipo I), hipersensibilidade mediada por anticorpos (tipo II), hipersensibilidade por imunocomplexos (tipo III) e hipersensibilidade tardia ou celular (tipo IV).

Embora algumas doenças apresentem mecanismos sobrepostos, a classificação de Gell e Coombs continua sendo uma ferramenta didática importante para compreender como o sistema imune, originalmente destinado à defesa do organismo, pode tornar-se responsável pelo aparecimento de diferentes doenças.

As reações de hipersensibilidade podem ocorrer minutos após a exposição ao antígeno ou surgir apenas dias depois, dependendo do tipo de resposta imune envolvida. Em alguns casos, os principais mediadores são anticorpos; em outros, predominam os linfócitos T, os macrófagos ou os imunocomplexos.

A hipersensibilidade do tipo I é mediada por anticorpos da classe IgE ligados à superfície de mastócitos e basófilos. Após o contato com o alérgeno, ocorre a liberação de histamina, leucotrienos e outras substâncias inflamatórias, desencadeando manifestações como anafilaxia, urticária, asma e rinite alérgica.

A hipersensibilidade do tipo II resulta da ligação de anticorpos IgG ou IgM a antígenos presentes na superfície celular ou em tecidos. A ativação do complemento e o recrutamento de células inflamatórias podem levar à destruição celular ou à alteração da função de órgãos específicos. São exemplos as reações transfusionais, a doença hemolítica do recém-nascido e algumas doenças autoimunes.

Na hipersensibilidade do tipo III, complexos formados por antígenos e anticorpos depositam-se em diferentes tecidos, ativando o sistema complemento e desencadeando inflamação. Esse mecanismo participa da patogênese da doença do soro, do lúpus eritematoso sistêmico, de algumas glomerulonefrites e das vasculites.

A hipersensibilidade do tipo IV, também denominada hipersensibilidade celular, retardada ou tardia, é mediada principalmente por linfócitos T e macrófagos. As manifestações clínicas surgem geralmente entre 24 e 72 horas após a exposição ao antígeno. Fazem parte desse grupo a dermatite de contato, a reação à tuberculina, os granulomas e algumas formas de rejeição de transplantes.

Apesar de sua utilidade, a classificação de Gell e Coombs apresenta limitações, pois muitas doenças imunológicas envolvem simultaneamente mais de um mecanismo de hipersensibilidade. Ainda assim, ela continua sendo fundamental para o estudo da alergia, da autoimunidade e da imunopatologia clínica.

Quadro-resumo

- Tipo I: mediada por IgE e mastócitos.
- Tipo II: mediada por anticorpos IgG ou IgM contra células e tecidos.
- Tipo III: mediada por imunocomplexos.
- Tipo IV: mediada por linfócitos T e macrófagos.

A seguir, veremos em detalhes cada um desses mecanismos e suas principais manifestações clínicas.

3.2 Hipersensibilidade do tipo I

A hipersensibilidade do tipo I, também denominada hipersensibilidade imediata ou reação alérgica imediata, é mediada por anticorpos da classe IgE ligados à superfície de mastócitos e basófilos. Trata-se do principal mecanismo envolvido em doenças alérgicas, como anafilaxia, urticária, rinite alérgica, asma e algumas formas de alergia alimentar.

O desenvolvimento da reação alérgica ocorre em duas etapas: a fase de sensibilização e a fase de reexposição ao alérgeno.

Fase de sensibilização

Na primeira exposição ao alérgeno, proteínas presentes no ambiente, nos alimentos ou em medicamentos são captadas pelas células apresentadoras de antígenos e apresentadas aos linfócitos T auxiliares (Th2). Esses linfócitos produzem citocinas, especialmente interleucina 4 (IL-4) e interleucina 13 (IL-13), que estimulam os linfócitos B a produzirem anticorpos IgE específicos.

As moléculas de IgE ligam-se fortemente aos receptores FcεRI presentes na superfície dos mastócitos e basófilos. Nessa fase, o paciente encontra-se sensibilizado, mas geralmente ainda não apresenta sintomas clínicos.

Reexposição ao alérgeno

Quando o indivíduo entra novamente em contato com o mesmo alérgeno, este se liga às moléculas de IgE fixadas nos mastócitos, promovendo a agregação dos receptores I de alta afinidade para a porção Fc da imunoglobulina IgE (FcεRI). Como consequência, ocorre a ativação celular e a liberação rápida de mediadores inflamatórios armazenados nos grânulos citoplasmáticos.

Entre os principais mediadores liberados destacam-se:

- Histamina.
- Triptase.
- Heparina.
- Leucotrienos.
- Prostaglandinas.
- Fator ativador de plaquetas.
- Citocinas inflamatórias.

Essas substâncias são responsáveis pela vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, edema, prurido, broncoconstrição e produção de muco.

Fase imediata e fase tardia

A fase imediata da reação ocorre em poucos minutos após a exposição ao alérgeno e é causada principalmente pela liberação de histamina e outros mediadores pré-formados.

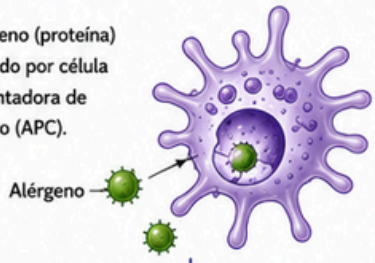
Após algumas horas, pode surgir a fase tardia, caracterizada pelo recrutamento de eosinófilos, basófilos e linfócitos Th2 para o local da inflamação. Essa fase contribui para a manutenção e a cronificação das doenças alérgicas.

HIPERSENSIBILIDADE TIPO I (IMEDIATA)

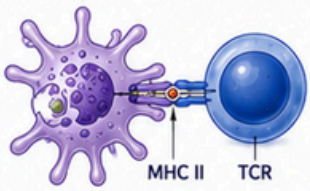
Mediada por IgE

1. FASE DE SENSIBILIZAÇÃO
(1ª exposição ao alérgeno)

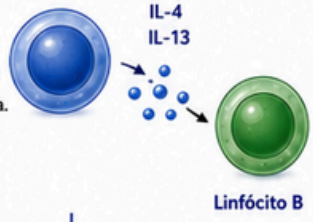
1 O alérgeno (proteína) é captado por célula apresentadora de antígeno (APC).



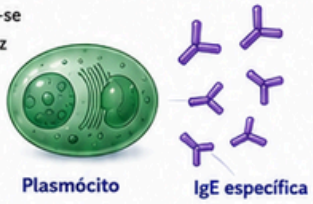
2 A APC apresenta o antígeno ao linfócito T auxiliar (Th2) no linfonodo.



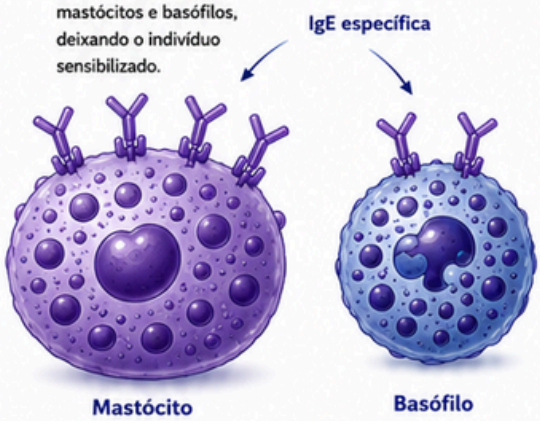
3 O linfócito Th2 produz citocinas (IL-4 e IL-13) que estimulam o linfócito B a produzir IgE específica.



4 O linfócito B diferencia-se em plasmócito e produz IgE específica contra o alérgeno.

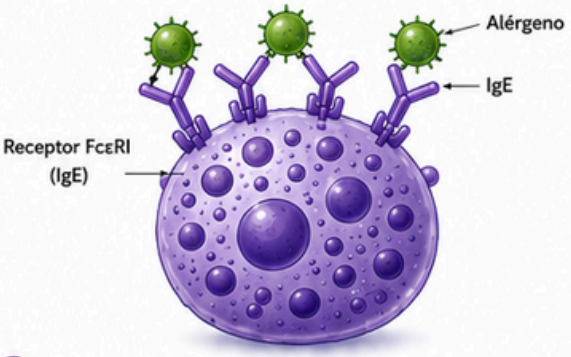


5 A IgE liga-se ao receptor FcεRI na superfície de mastócitos e basófilos, deixando o indivíduo sensibilizado.

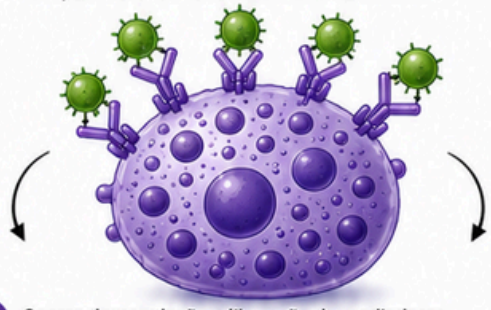


2. FASE DE REEXPOSIÇÃO
(contato novamente com o alérgeno)

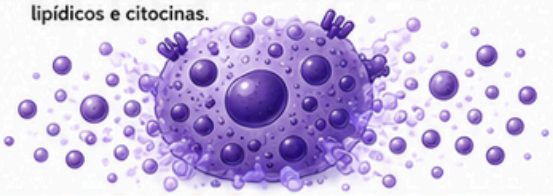
1 Na reexposição, o alérgeno liga-se às moléculas de IgE fixadas na superfície do mastócito ou basófilo.



2 A ligação do alérgeno promove a agregação dos receptores FcεRI e ativa o mastócito ou basófilo.



3 Ocorre degranulação e liberação de mediadores pré-formados e síntese de novos mediadores lipídicos e citocinas.



MEDIADORES PRÉ-FORMADOS
(armazenados em grânulos)
- Histamina
- Triptase

MEDIADORES NEOFORMADOS
(após ativação)
- Leucotrienos (LTC_4, LTD_4, LTE_4)
- Prostaglandinas (PGD_2)
- Citocinas (IL-4, IL-5, IL-13, TNF-α)

EFEITOS CLÍNICOS DA FASE IMEDIATA (minutos)



FASE TARDIA (4–24 horas)
Recrutamento de células inflamatórias → Inflamação mantida e lesão tecidual.



Figura 1. Hipersensibilidade Tipo I (imediata). As principais doenças alérgicas são a rinite, asma, dermatite atópica, alergia e picada de insetos (abelhas), sendo que os antígenos mais frequentes são ácaros da poeira de casa, alimentos, medicamentos e venenos de insetos.

Principais doenças associadas

Anafilaxia: Reação sistêmica grave e potencialmente fatal, caracterizada por urticária, angioedema, broncoespasmo, hipotensão e choque.

Urticária e angioedema: Caracterizam-se pelo aparecimento de pápulas pruriginosas e edema profundo da pele e das mucosas.

Rinite alérgica: Provoca espirros, prurido nasal, rinorreia e obstrução nasal.

Asma alérgica: Caracteriza-se por broncoconstrição, tosse, chiado e falta de ar.

Dermatite Atópica: Eczema nas dobras de flexão dos braços, rosto, pernas ou em outras partes do tegumento.

Alergia alimentar: Pode manifestar-se com sintomas cutâneos, gastrointestinais e respiratórios.

Aspectos importantes

✓ A hipersensibilidade do tipo I é mediada por anticorpos IgE.
✓ Mastócitos e basófilos são as principais células efetoras.
✓ A reação ocorre em minutos após a exposição ao alérgeno.
✓ Histamina, leucotrienos e prostaglandinas são os principais mediadores.
✓ Os eosinófilos desempenham papel importante na fase tardia da inflamação alérgica.

Nos próximos tópicos, veremos detalhadamente os mecanismos celulares e moleculares envolvidos na ativação dos mastócitos e no desenvolvimento das doenças alérgicas.

3.2 Hipersensibilidade do tipo II

A hipersensibilidade do tipo II, também denominada hipersensibilidade mediada por anticorpos ou citotóxica, ocorre quando anticorpos das classes IgG ou IgM reconhecem antígenos presentes na superfície de células ou em componentes da matriz extracelular. A ligação desses anticorpos pode desencadear destruição celular, inflamação tecidual ou alterações da função de órgãos específicos.

Diferentemente da hipersensibilidade do tipo I, mediada pela IgE e pelos mastócitos, a hipersensibilidade do tipo II envolve principalmente anticorpos IgG e IgM, o sistema complemento, fagócitos e células citotóxicas.

O processo inicia-se quando anticorpos específicos ligam-se aos antígenos da superfície celular. A partir dessa ligação, diferentes mecanismos podem ser ativados.

- Ativação do sistema complemento.
- Opsonização e fagocitose.
- Citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC).
- Alteração da função celular.

Na ativação do complemento, proteínas da cascata do complemento promovem inflamação e podem levar à lise celular. Além disso, a deposição de C3b facilita a fagocitose por neutrófilos e macrófagos.

Na citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC), células NK reconhecem a porção Fc dos anticorpos ligados à célula-alvo e liberam perforinas e granzimas, promovendo sua destruição.

Em algumas doenças, os anticorpos não destroem a célula, mas modificam sua função. Na miastenia gravis, por exemplo, anticorpos bloqueiam os receptores de acetilcolina da junção neuromuscular, causando fraqueza muscular. Na doença de Graves, autoanticorpos estimulam os receptores de TSH, levando ao hipertireoidismo.

Principais mecanismos da hipersensibilidade do tipo II

Citotoxicidade mediada por complemento

- Anticorpos IgG ou IgM ligam-se à célula-alvo.
- O complemento é ativado.
- Ocorrem inflamação e lise celular.

Opsonização e fagocitose

- Células revestidas por anticorpos e C3b são reconhecidas por macrófagos e neutrófilos.
- A célula-alvo é fagocitada e destruída.

Citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC)

- Células NK reconhecem anticorpos ligados à superfície celular.
- Ocorre liberação de perforinas e granzimas.

Alteração da função celular

- Anticorpos podem bloquear ou estimular receptores específicos.

Exemplos clínicos

Doenças com destruição celular

- Reações transfusionais incompatíveis.
- Doença hemolítica do recém-nascido.
- Anemia hemolítica autoimune.
- Trombocitopenia imune.

Doenças por alteração funcional

- Miastenia gravis.
- Doença de Graves.

Aspectos importantes

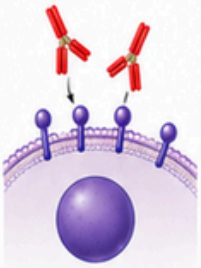
✓ Mediada principalmente por anticorpos IgG e IgM.
✓ Envolve complemento, fagócitos e células NK.
✓ Pode provocar destruição celular ou alteração funcional.
✓ Pode afetar hemácias, plaquetas, leucócitos e tecidos específicos.
✓ É responsável por reações transfusionais e por diversas doenças autoimunes.

HIPERSENSIBILIDADE DO TIPO II – MEDIADA POR ANTICORPOS (CITOTÓXICA)

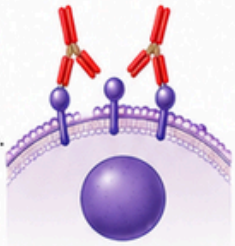
Anticorpos IgG ou IgM dirigidos contra antígenos da superfície celular ou da matriz extracelular

MECANISMO GERAL

Anticorpos (IgG ou IgM) ligam-se a antígenos na superfície celular ou na matriz extracelular.



A ligação desencadeia mecanismos efetores que levam à lesão ou destruição da célula.

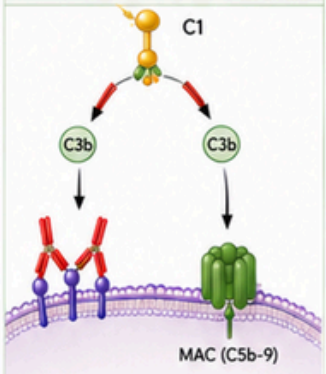




Consequências: lise, fagocitose, destruição celular ou alteração da função celular.

MECANISMOS EFETORES

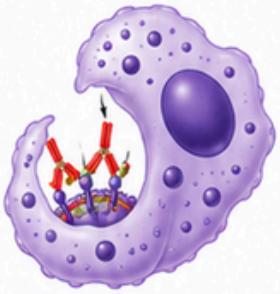
1. ATIVAÇÃO DO COMPLEMENTO



Lise celular

2. OPSONIZAÇÃO E FAGOCITOSE

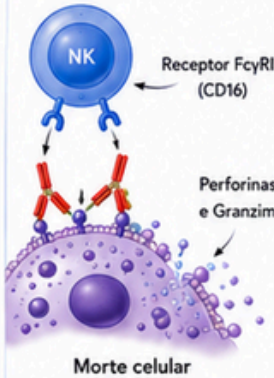
C3b e Fc de anticorpos opsonizam a célula-alvo, facilitando o reconhecimento e a fagocitose por neutrófilos ou macrófagos.



Fagocitose e destruição celular

3. CITOTOXICIDADE CELULAR DEPENDENTE DE ANTICORPOS (ADCC)

Células NK reconhecem a porção Fc do anticorpo ligado à célula-alvo e liberam perforinas e granzimas, induzindo apoptose ou lise.

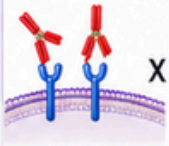


Morte celular (apoptose)

4. ALTERAÇÃO DA FUNÇÃO CELULAR

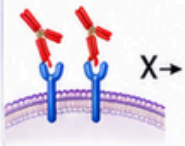
Os anticorpos podem bloquear ou estimular receptores de membrana, alterando a função da célula sem destruí-la.

Bloqueio de receptor



X → Inibição da função celular

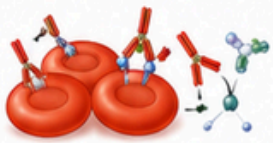
Estimulação de receptor



X → Ativação exagerada da função celular

EXEMPLOS CLÍNICOS

1. REAÇÕES TRANSFUSIONAIS



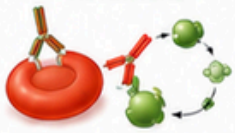
Anticorpos (IgG ou IgM) contra antígenos ABO ou Rh nas hemácias do doador ativam o complemento → hemólise intravascular aguda.

2. DOENÇA HEMOLÍTICA DO RECÉM-NASCIDO



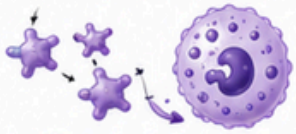
IgG materna anti-Rh (D) atravessa a placenta e se liga às hemácias fetais → hemólise, anemia, icterícia e hidropisia fetal.

3. ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE



Autoanticorpos (geralmente IgG) contra antígenos das hemácias próprias causam hemólise por complemento e fagocitose esplênica.

4. TROMBOCITOPENIA IMUNE



Anticorpos contra glicoproteínas das plaquetas → opsonização e fagocitose esplênica → redução do número de plaquetas.

CARACTERÍSTICAS GERAIS

- Mediada por anticorpos IgG ou IgM.
- Antígenos localizados na superfície celular ou na matriz extracelular.
- Lesão tecidual por lise, fagocitose ou alteração da função celular.
- Envolve ativação do complemento, fagócitos e células NK.
- Pode ocorrer de forma aguda ou crônica.
- Doenças geralmente associadas a anemia hemolítica, trombocitopenia, neutropenia ou disfunções de órgãos (ex.: miastenia gravis).
- Diagnóstico: testes diretos ou indiretos de antiglobulina (Coombs), dosagem de complemento, anticorpos específicos.

Figura 2. Hipersensibilidade do tipo II

Sistema do Complemento via Clássica

A via clássica é um dos principais mecanismos de ativação do sistema complemento e representa uma importante ligação entre a imunidade humoral e a imunidade inata. Diferentemente das vias alternativa e da lectina, sua ativação depende da presença de anticorpos ligados ao antígeno.

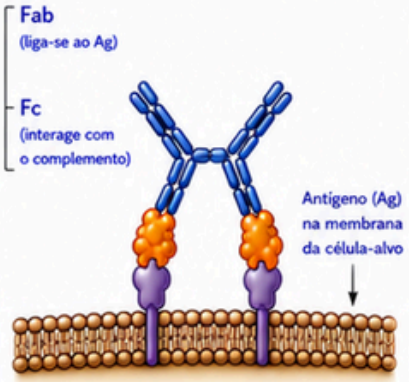
A via clássica será abordada neste capítulo por depender principalmente de anticorpos ligados ao antígeno, constituindo importante ligação entre a imunidade adaptativa humoral e os mecanismos efetores do sistema complemento.

VIA CLÁSSICA DO COMPLEMENTO – ATIVAÇÃO COMPLETA

Etapas 1 a 6: da ligação do anticorpo ao antígeno à formação do Complexo de Ataque à Membrana (MAC)

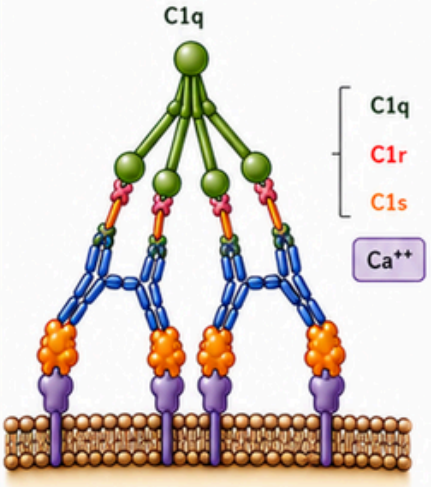
1 LIGAÇÃO DO ANTICORPO AO ANTÍGENO

Antígenos (Ag) estão expressos na membrana da célula-alvo. Anticorpos (IgM ou IgG) ligam-se aos antígenos pela porção Fab. A porção Fc fica exposta.



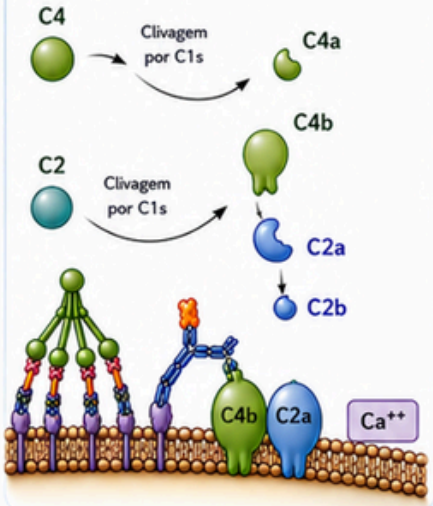
2 LIGAÇÃO DO COMPLEXO C1 AOS ANTICORPOS

O complexo C1 (C1q, C1r e C1s) reconhece e liga-se às porções Fc de IgM (um sítio) ou de IgG (dois sítios adjacentes) ligadas ao antígeno e se fixa à superfície.



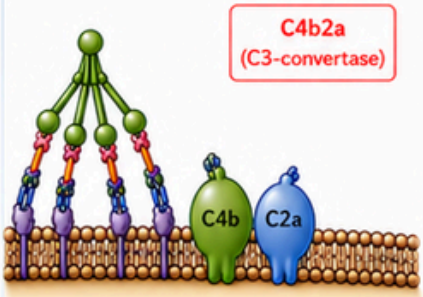
3 CLIVAGEM DE C4 E C2

As proteases C1s clivam C4 e C2, gerando os fragmentos que iniciam a formação da C3-convertase.



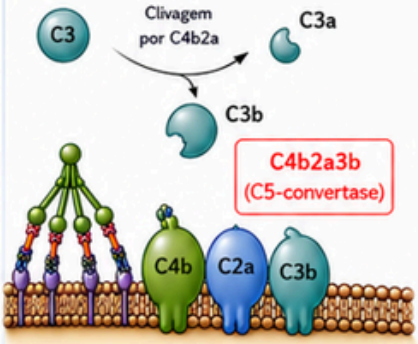
4 FORMAÇÃO DA C3-CONVERTASE

C4b liga-se covalentemente à membrana próxima ao complexo imune. C2a se associa a C4b formando a C3-convertase da via clássica: C4b2a.



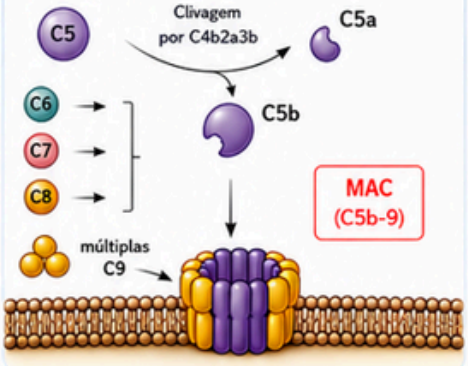
5 CLIVAGEM DE C3 E FORMAÇÃO DA C5-CONVERTASE

A C3-convertase cliva múltiplas moléculas de C3 em C3a e C3b. C3b fixa-se à C4b2a formando a C5-convertase: C4b2a3b.



6 FORMAÇÃO DO COMPLEXO DE ATAQUE À MEMBRANA (MAC)

A C5-convertase cliva C5 em C5a e C5b. C5b recruta C6, C7, C8 e múltiplas moléculas de C9, formando o MAC (C5b-9), que se insere na membrana e causa lise da célula-alvo.



EXEMPLOS CLÍNICOS – DOENÇAS POR ATIVAÇÃO DA VIA CLÁSSICA

1. REAÇÕES TRANSFUSIONAIS



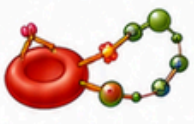
Anticorpos (IgG ou IgM) contra antígenos ABO ou Rh nas hemácias do doador ativam o complemento → hemólise intravascular aguda.

2. DOENÇA HEMOLÍTICA DO RECÉM-NASCIDO



IgG materna anti-Rh (D) atravessa a placenta e se liga às hemácias fetais → hemólise, anemia, icterícia e hidropisia fetal.

3. ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE



Autoanticorpos (geralmente IgG) contra antígenos das hemácias próprias causam hemólise por complemento e fagocitose esplênica.

4. TROMBOCITOPENIA IMUNE



Anticorpos contra glicoproteínas das plaquetas → opsonização e fagocitose esplênica → redução do número de plaquetas.

CARACTERÍSTICAS GERAIS

- Mediada por anticorpos IgG ou IgM.
- Antígenos localizados na superfície celular ou na matriz extracelular.
- Lesão tecidual por lise, fagocitose ou alteração da função celular.
- Envolve ativação do complemento, fagócitos e células NK.
- Pode ocorrer de forma aguda ou crônica.
- Diagnóstico: testes diretos ou indiretos de antiglobulina (Coombs), dosagem de complemento, anticorpos específicos.

Figura 3. Sistema do complemento via clássica.

O processo inicia-se quando anticorpos das classes IgM ou IgG reconhecem antígenos presentes na superfície de microrganismos ou células-alvo. Após a formação do complexo antígeno-anticorpo, a proteína C1 do complemento liga-se à porção Fc desses anticorpos, desencadeando uma cascata de reações enzimáticas.

O complexo C1 é formado pelas proteínas C1q, C1r e C1s. A ligação do C1q ao anticorpo ativa as subunidades C1r e C1s, que passam a clivar as proteínas C4 e C2. O fragmento C4b liga-se à superfície celular e associa-se ao fragmento C2a, formando a C3-convertase da via clássica (C4b2a).

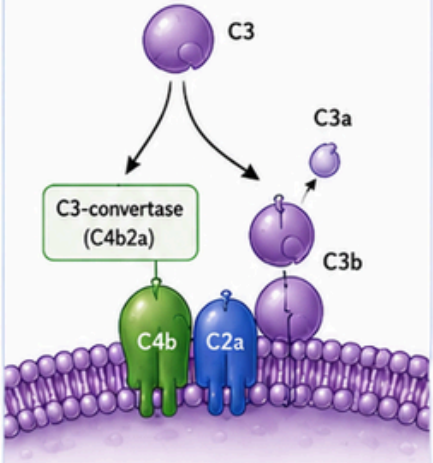
A C3-convertase cliva numerosas moléculas de C3, gerando dois fragmentos com funções distintas. O C3a atua como mediador inflamatório, promovendo vasodilatação e recrutamento celular, enquanto o C3b deposita-se na superfície do microrganismo, facilitando a fagocitose por neutrófilos e macrófagos.

VIA CLÁSSICA DO COMPLEMENTO – AMPLIFICAÇÃO E DESTRUIÇÃO CELULAR

Etapas 1 a 6: da clivagem de C3 à formação do complexo de ataque à membrana (MAC) e lise celular

1 Clivagem do C3 pela C3-convertase (C4b2a)

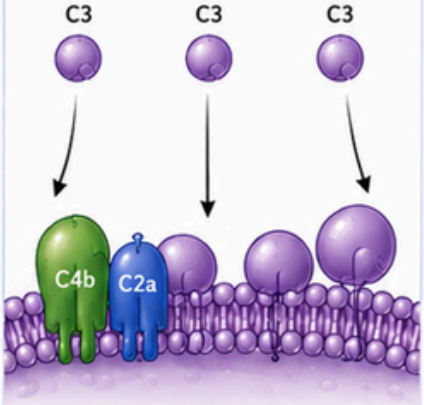
A C3-convertase cliva múltiplas moléculas de C3.



C3a é liberado no meio. C3b liga-se covalentemente à membrana.

2 Deposição de C3b sobre a superfície

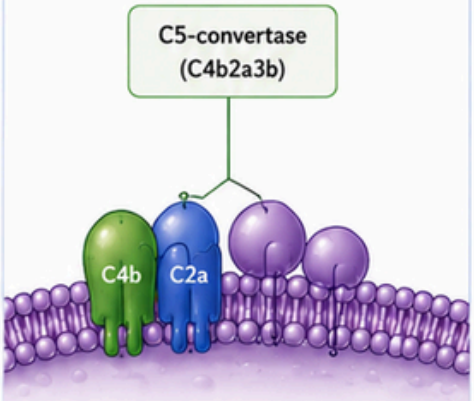
Novas moléculas de C3b são depositadas na superfície (opsonização).



O C3b opsoniza a superfície, facilitando o reconhecimento e a fagocitose por neutrófilos e macrófagos.

3 Formação da C5-convertase (C4b2a3b)

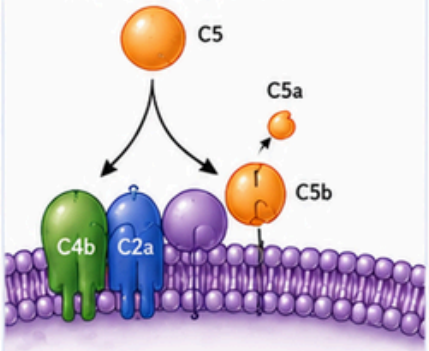
A associação de uma molécula de C3b à C3-convertase forma a C5-convertase.



O C3b liga-se não covalentemente à C3-convertase (C4b2a), formando a C5-convertase (C4b2a3b).

4 Clivagem do C5 pela C5-convertase

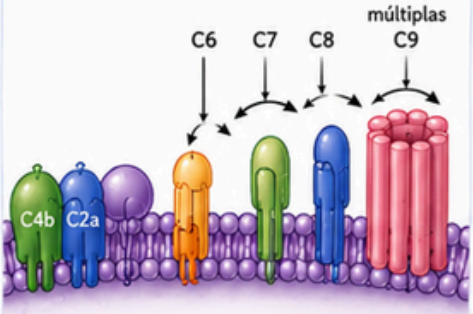
A C5-convertase cliva múltiplas moléculas de C5.



C5a é liberado no meio. C5b permanece associado à membrana e inicia o MAC.

5 Formação do complexo de ataque à membrana (MAC, C5b-C9)

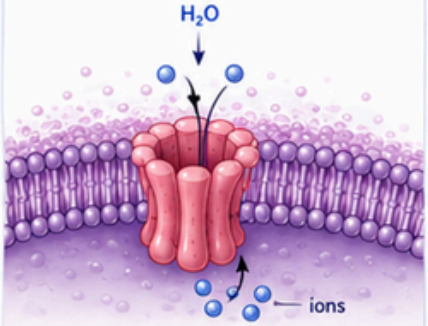
O C5b recruta sequencialmente C6, C7, C8 e múltiplas moléculas de C9.



Forma-se o complexo C5b-C6-C7-C8-$(C9)_n$, conhecido como MAC.

6 Perfuração da membrana e lise celular

O MAC forma poros na membrana, permitindo a entrada de água e íons, levando à lise da célula.

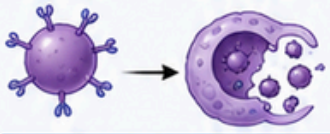


A entrada de água e íons causa inchaço osmótico e lise da célula-alvo.

CONSEQUÊNCIAS BIOLÓGICAS PRINCIPAIS

OPSONIZAÇÃO

C3b liga-se à superfície do microrganismo e é reconhecido por receptores (CR1, CR3) de fagócitos, facilitando a fagocitose.



C3b → opsonização

INFLAMAÇÃO

C3a e C5a são anafilatoxinas que promovem:

- Vasodilatação
- Aumento da permeabilidade
- Quimiotaxia de leucócitos
- Ativação de mastócitos e basófilos



C3a e C5a → inflamação

LISE CELULAR

O complexo de ataque à membrana (C5b-9) forma poros, causando lise osmótica da célula.



C5b-9 → lise celular

Figura 4. Sistema do Complemento: ataque à membrana.

A associação do C3b à C3-convertase origina a C5-convertase (C4b2a3b), responsável pela clivagem da proteína C5. O fragmento C5a é um potente fator quimiotático e inflamatório, enquanto o C5b inicia a formação do complexo de ataque à membrana.

Na etapa final da cascata, o C5b liga-se sucessivamente às proteínas C6, C7, C8 e múltiplas moléculas de C9, formando o complexo de ataque à membrana (MAC, membrane attack complex), representado por C5b-9. Esse complexo perfura a membrana celular, permitindo a entrada de água e eletrólitos e levando à lise do microrganismo.

Portanto, a via clássica do complemento participa da defesa imunológica por três mecanismos principais:

- Inflamação, mediada principalmente por C3a e C5a.
- Opsonização e fagocitose, facilitadas pela deposição de C3b.
- Lise celular, produzida pelo complexo de ataque à membrana (MAC).

A ativação da via clássica constitui um importante mecanismo de destruição de bactérias e participa de diversas reações imunológicas, incluindo a hipersensibilidade do tipo II, as reações transfusionais incompatíveis e algumas doenças autoimunes.

Aspectos importantes

✓ A via clássica é ativada por anticorpos IgG ou IgM ligados ao antígeno.
✓ O complexo C1 é formado por C1q, C1r e C1s.
✓ A C3-convertase da via clássica é representada por C4b2a.
✓ A C5-convertase é representada por C4b2a3b.
✓ O complexo de ataque à membrana corresponde ao C5b-9.
✓ A via clássica conecta a imunidade humoral ao sistema complemento.

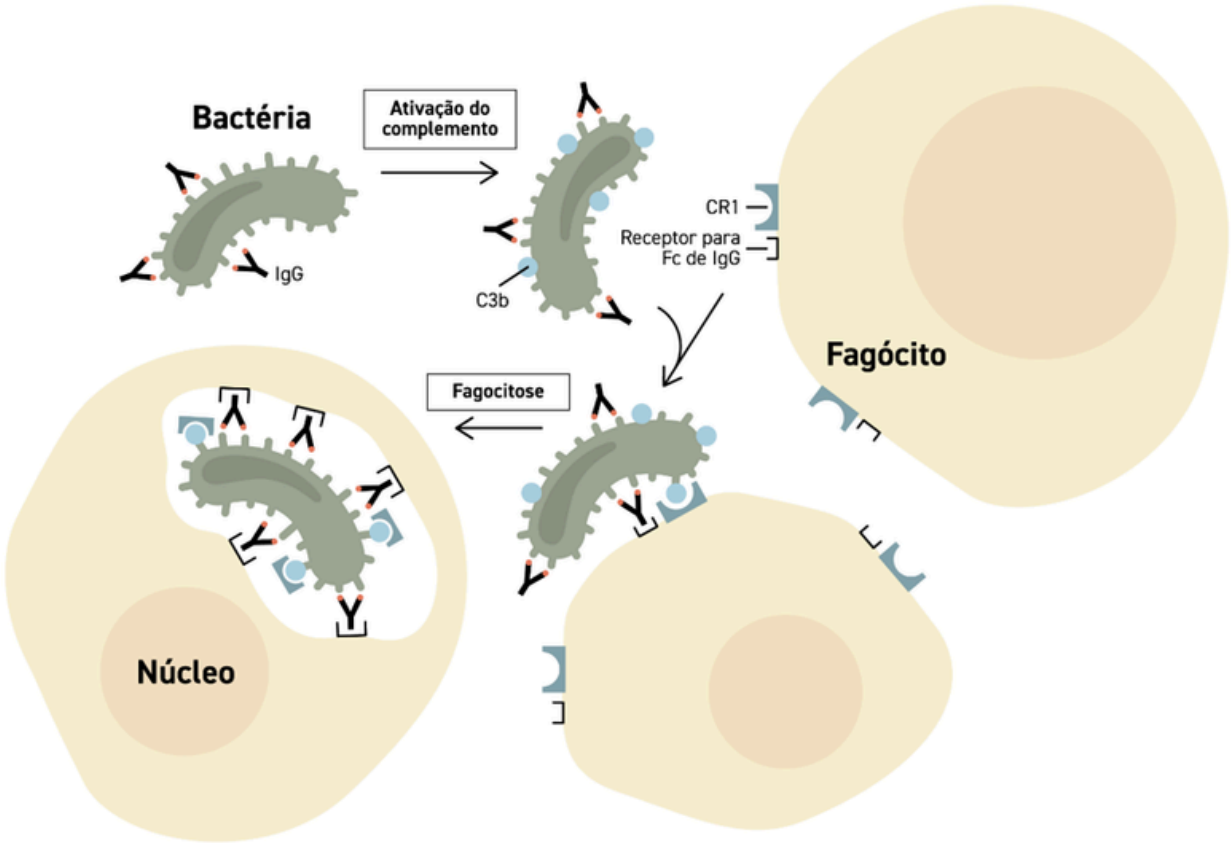


Figura 5. Opsonização de bactérias pelo complemento

3.3 Hipersensibilidade do tipo III: doenças mediadas por imunocomplexos

A hipersensibilidade do tipo III resulta da formação de imunocomplexos constituídos por antígenos solúveis e anticorpos, geralmente das classes IgG e IgM. Quando produzidos em excesso ou eliminados de forma inadequada, esses complexos podem depositar-se em diferentes tecidos, desencadeando inflamação e lesão tecidual.

Diferentemente da hipersensibilidade do tipo II, em que os anticorpos reconhecem antígenos fixos na superfície celular, na hipersensibilidade do tipo III os antígenos encontram-se livres na circulação. A ligação entre antígenos e anticorpos leva à formação de imunocomplexos circulantes que, ao se depositarem nos tecidos, ativam o sistema complemento e recrutam células inflamatórias.

Os imunocomplexos depositam-se preferencialmente em regiões onde o plasma é filtrado sob alta pressão, como vasos sanguíneos, glomérulos renais, articulações e pele. Nesses locais, a ativação do complemento produz fragmentos inflamatórios, especialmente C3a e C5a, que aumentam a permeabilidade vascular e atraem neutrófilos.

Os neutrófilos recrutados tentam fagocitar os imunocomplexos depositados, liberando enzimas proteolíticas, radicais livres e mediadores inflamatórios que acabam causando dano ao tecido ao redor.

Etapas da hipersensibilidade do tipo III

1. Formação dos imunocomplexos
Antígenos solúveis ligam-se a anticorpos IgG ou IgM, formando complexos circulantes.

2. Deposição tecidual
Os imunocomplexos depositam-se principalmente nos vasos sanguíneos, rins, articulações e pele.

3. Ativação do complemento
A via clássica do complemento é ativada, gerando C3a e C5a (anafilatoxinas) que aumentam a permeabilidade vascular e promovem o recrutamento de neutrófilos.

4. Recrutamento de neutrófilos
Os neutrófilos migram para o local da deposição dos imunocomplexos.

5. Inflamação e lesão tecidual
A liberação de enzimas lisossômicas e radicais livres provoca inflamação e destruição dos tecidos.

Principais doenças associadas

Doença do soro
A doença do soro é uma manifestação clássica da hipersensibilidade do tipo III, resultante da formação e deposição de imunocomplexos em diversos tecidos. O quadro ocorre quando proteínas estranhas ou determinados medicamentos induzem a produção de anticorpos, levando à formação de complexos antígeno-anticorpo circulantes.

Historicamente, a doença foi descrita após a administração de soros heterólogos produzidos em cavalos, utilizados no tratamento do tétano, da difteria e de envenenamentos por serpentes. Atualmente, embora menos frequente, pode ocorrer após o uso de alguns medicamentos, anticorpos monoclonais e soros antiofídicos.

Após a exposição ao antígeno, há um período de aproximadamente sete a quatorze dias para que o organismo produza anticorpos em quantidade suficiente para formar imunocomplexos. Esses complexos depositam-se principalmente na pele, nas articulações, nos rins e nas paredes dos vasos sanguíneos, ativando a via clássica do complemento e desencadeando inflamação.

Os sintomas mais comuns incluem:

- Febre.
- Urticária ou exantema.
- Artralgias e artrite.
- Linfadenomegalia.
- Mal-estar geral.
- Proteinúria e hematúria, nos casos com acometimento renal.

Laboratorialmente, pode ocorrer consumo do complemento, com redução dos níveis séricos de C3 e C4, refletindo a ativação da via clássica.

Na maioria dos pacientes, a doença do soro apresenta evolução benigna e autolimitada, com melhora após a retirada do agente desencadeante. O tratamento inclui anti-histamínicos, anti-inflamatórios e, nos casos mais graves, corticosteroides.

Reação de Arthus

A reação de Arthus é uma forma localizada de hipersensibilidade do tipo III, causada pela formação de imunocomplexos no local de entrada do antígeno. Ela ocorre quando um indivíduo previamente sensibilizado possui níveis elevados de anticorpos circulantes, principalmente IgG, e é novamente exposto ao mesmo antígeno.

Após a nova exposição, os anticorpos ligam-se rapidamente ao antígeno, formando imunocomplexos que se depositam na parede dos pequenos vasos sanguíneos. Esses complexos ativam a via clássica do complemento, gerando C3a e C5a, que aumentam a permeabilidade vascular e promovem intenso recrutamento de neutrófilos.

Os neutrófilos liberam enzimas e radicais livres, produzindo inflamação local, edema e, em casos mais intensos, necrose tecidual.

A reação costuma surgir entre 4 e 12 horas após a exposição ao antígeno e caracteriza-se por:

- Dor local.
- Eritema.
- Edema.
- Enduração.
- Pequenas hemorragias.

Historicamente, a reação de Arthus foi observada após aplicações repetidas de soros heterólogos em animais previamente sensibilizados.

Esses sintomas são consequência da formação de imunocomplexos no tecido subcutâneo.

Diferença entre doença do soro e reação de Arthus

Característica	Reação de Arthus	Doença do soro
Distribuição	Localizada	Sistêmica
Formação dos imunocomplexos	No local da injeção	Na circulação
Início	4–12 horas	7–14 dias
Complemento	Ativação local	Consumo sistêmico
Principais manifestações	Dor, edema e necrose local	Febre, artralgias, urticária e vasculite

Lúpus eritematoso sistêmico

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune crônica caracterizada pela produção de autoanticorpos contra componentes do núcleo celular, como DNA, histonas e ribonucleoproteínas. A interação entre esses autoanticorpos e seus respectivos antígenos leva à formação de imunocomplexos circulantes, tornando o lúpus um dos exemplos mais importantes de hipersensibilidade do tipo III.

No LES, os imunocomplexos depositam-se em diferentes tecidos, especialmente nos rins, na pele, nas articulações, nas serosas e nos vasos sanguíneos. A deposição desses complexos ativa a via clássica do complemento, gerando C3a e C5a, que promovem inflamação e recrutamento de neutrófilos. Como consequência, ocorre lesão tecidual progressiva.

Embora a hipersensibilidade do tipo III seja o principal mecanismo envolvido, algumas manifestações do lúpus também podem resultar de reações de hipersensibilidade do tipo II, mediadas por autoanticorpos dirigidos contra hemácias, leucócitos e plaquetas.

As manifestações clínicas são muito variáveis e podem incluir:

- Fadiga e febre.
- Artralgias e artrite.
- Fotossensibilidade.
- Eritema malar ("asa de borboleta").
- Úlceras orais.
- Serosites.
- Vasculites.
- Alterações hematológicas.
- Nefrite lúpica.

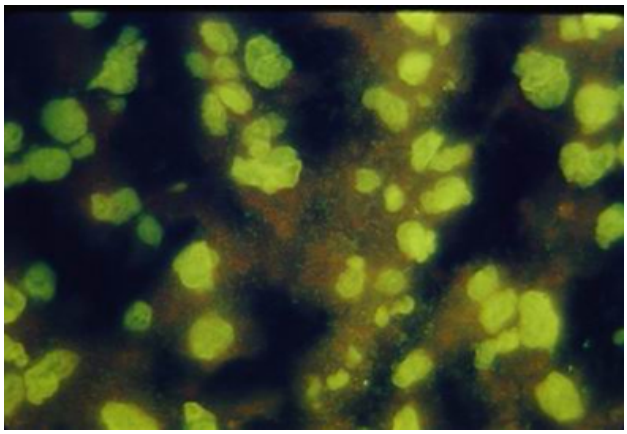
Do ponto de vista laboratorial, destacam-se:

- Anticorpos antinucleares (FAN) positivos.
- Anticorpos anti-DNA de dupla hélice.
- Anticorpos anti-Sm.
- Consumo do complemento, com redução dos níveis séricos de C3 e C4.
- Proteinúria e alterações urinárias nos casos de acometimento renal.

A nefrite lúpica representa uma das complicações mais importantes da doença e decorre principalmente da deposição de imunocomplexos nos glomérulos renais, podendo evoluir para insuficiência renal.

Aspectos importantes

✓ O lúpus eritematoso sistêmico é um exemplo clássico de hipersensibilidade do tipo III.
✓ O principal mecanismo patogênico é a formação de imunocomplexos.
✓ A ativação da via clássica do complemento leva ao consumo de C3 e C4.
✓ Os órgãos mais frequentemente acometidos são pele, rins, articulações e vasos sanguíneos.
✓ Algumas manifestações hematológicas do lúpus podem envolver mecanismos de hipersensibilidade do tipo II.



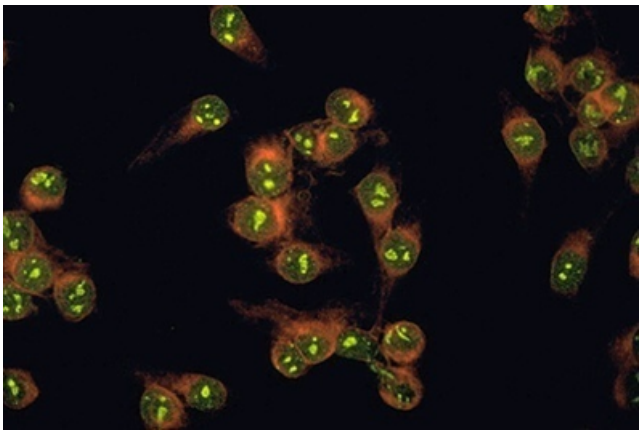


Figura 6. Imunofluorescencia anti-nuclear em fígado de rato (núcleos dos hepatócitos fluorescentes).

Figura 7. Anti-DNA em esfregaço do protozoário, Critidia lucilia (DNA fluorescente).

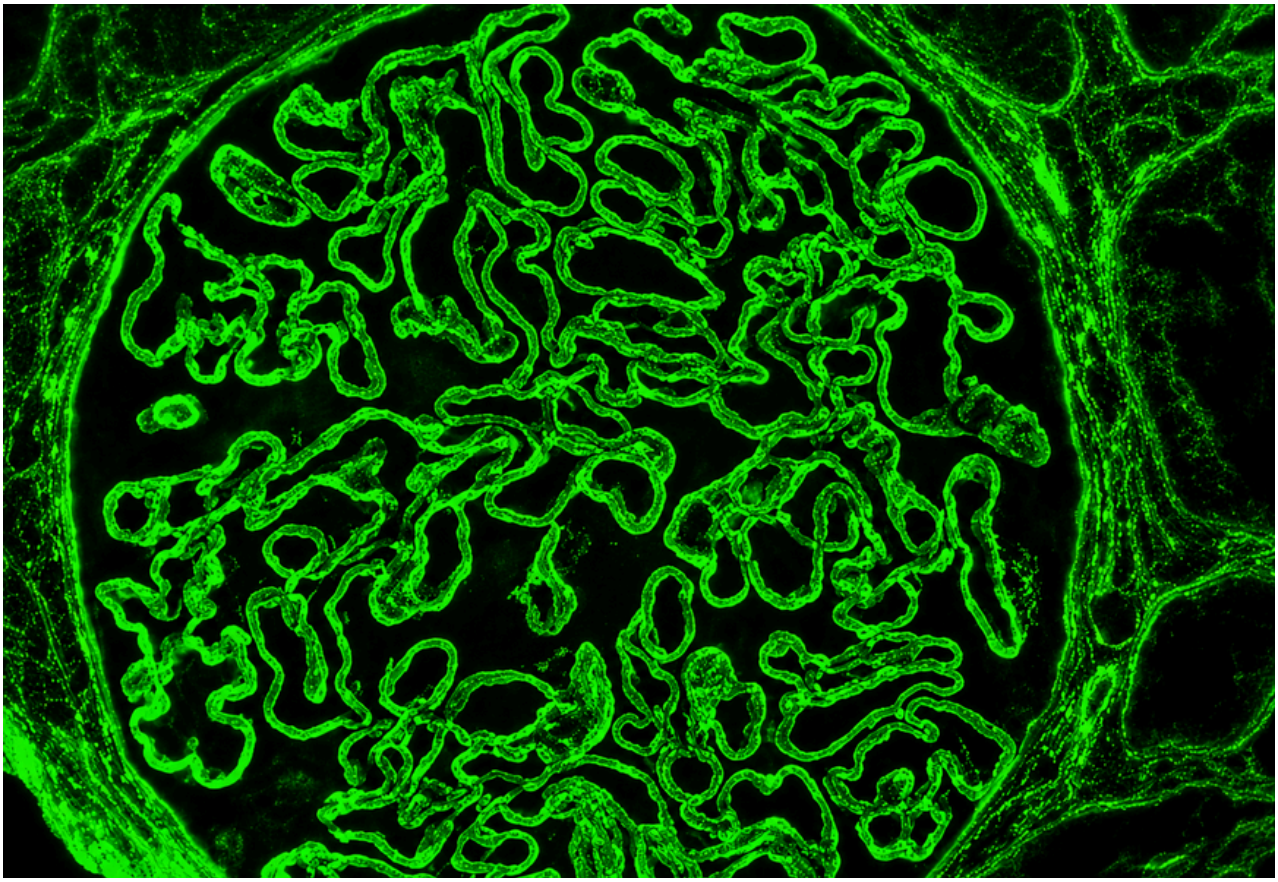


Figura 8. Glomerulonefrite membranosa com depósitos de IgG na membrana basal dos glomérulos.

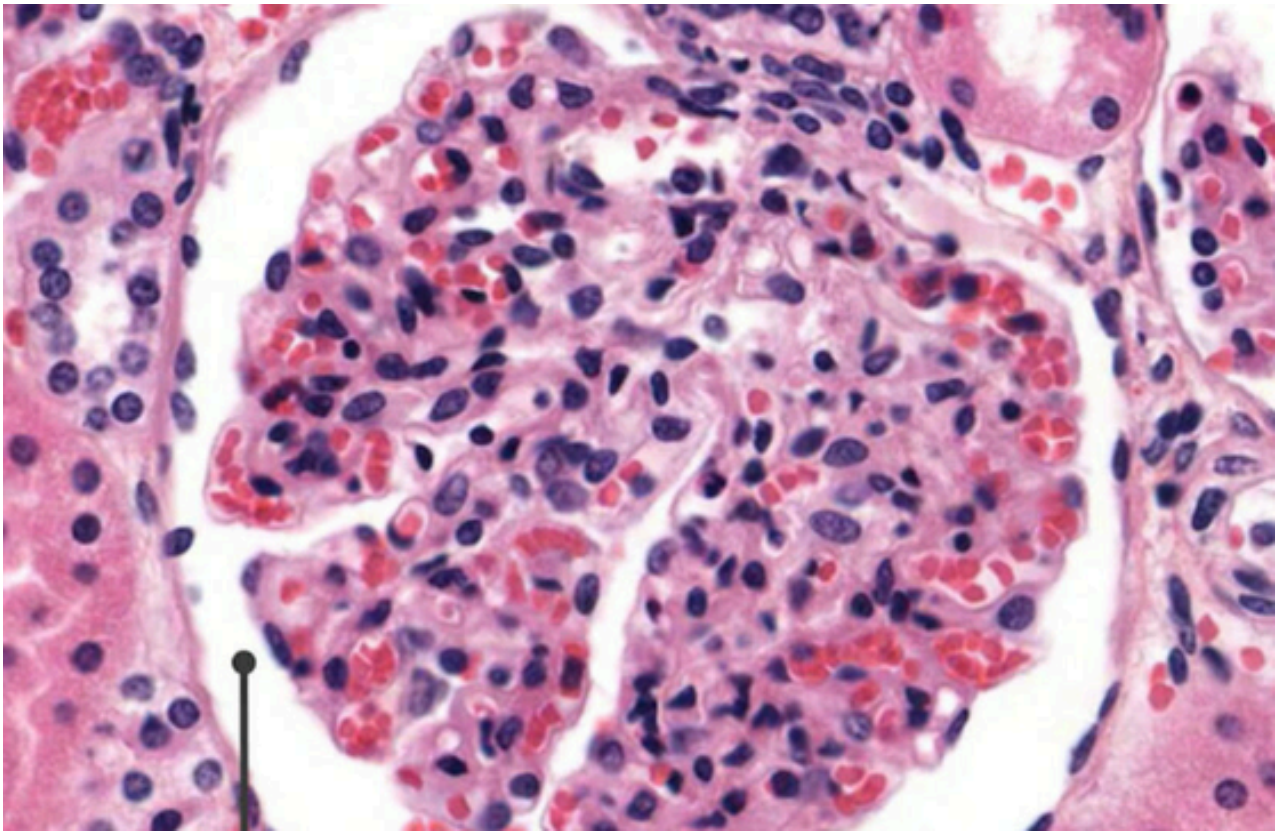


Figura 9. Glomerulonefrite aguda pós-estreptocócica, mostrando inúmeros polimorfonucleares infiltrando os glomérulos que abrigam imunocomplexos solúveis de IgG, IgM e complemento com antígenos provenientes das bactérias que infectam as amigdalas (amigdalite) ou a pele (erisipela). Essas células são atraídas por esses depósitos que consomem complemento e atraem as células fagocitárias que liberam proteases e causam inflamação. A dosagem de complemento C3 e C4 no sangue mostra diminuição pelo consumo ao nível renal.

Correlação clínica

O lúpus demonstra que uma mesma doença pode envolver mais de um mecanismo imunológico. Embora predomine a hipersensibilidade do tipo III, diferentes manifestações clínicas podem resultar da participação simultânea de anticorpos citotóxicos, imunocomplexos e alterações da regulação imunológica. Esse fato ilustra uma das limitações da classificação de Gell e Coombs, na qual os mecanismos de hipersensibilidade frequentemente se sobrepõem.

Glomerulonefrites por imunocomplexos

Os imunocomplexos depositam-se nos glomérulos renais, desencadeando inflamação e comprometimento da função renal e que podem ser observados na nefrite lúpica e em outras glomerulonefrites.

Vasculite urticariforme hipocomplementêmica

Caracteriza-se por lesões semelhantes à urticária, porém persistentes, associadas ao consumo do complemento. Pode acompanhar doenças autoimunes, especialmente o lúpus eritematoso sistêmico.
A urticária vasculite hipocomplementêmica constitui um exemplo de vasculite mediada por imunocomplexos (hipersensibilidade do tipo III), caracterizada por lesões urticariformes persistentes, consumo do complemento e possível acometimento sistêmico. Veja mais no capitulo de urticárias no Atlas Clínico.

Aspectos importantes

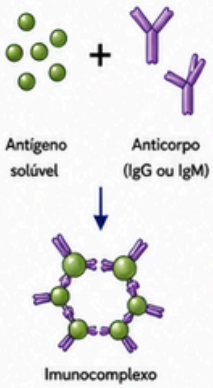
✓ A hipersensibilidade do tipo III é mediada por imunocomplexos.
✓ Os principais anticorpos envolvidos são IgG e IgM.
✓ O sistema complemento desempenha papel central.
✓ Os neutrófilos são as principais células efetoras.
✓ Os órgãos mais frequentemente acometidos são rins, vasos sanguíneos, articulações e pele.
✓ A inflamação resulta da deposição dos imunocomplexos e da ativação do complemento.

HIPERSENSIBILIDADE DO TIPO III – MEDIADA POR IMUNOCOMPLEXOS

Formação de imunocomplexos, deposição tecidual e inflamação

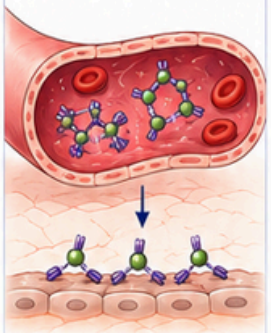
1 FORMAÇÃO DOS IMUNOCOMPLEXOS

Antígenos solúveis ligam-se a anticorpos (IgG ou IgM) na circulação, formando imunocomplexos.



2 DEPÓSITO DOS IMUNOCOMPLEXOS

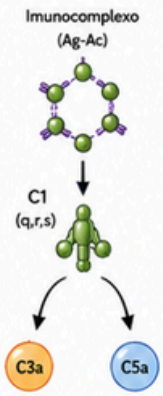
Os imunocomplexos circulantes transportados pelo sangue depositam-se em diferentes tecidos, especialmente em vasos de pequeno calibre, glomérulos, articulações e pele.



Deposição dos imunocomplexos nos tecidos

3 ATIVAÇÃO DO COMPLEMENTO

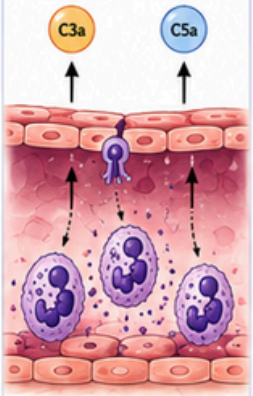
A via clássica do complemento é ativada, gerando C3a e C5a (anafilatoxinas).



C3a e C5a (anafilatoxinas)

4 RECRUTAMENTO DE NEUTRÓFILOS

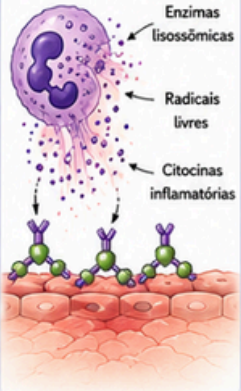
C3a e C5a promovem aumento da permeabilidade vascular e quimiotaxia, atraindo neutrófilos para o local.

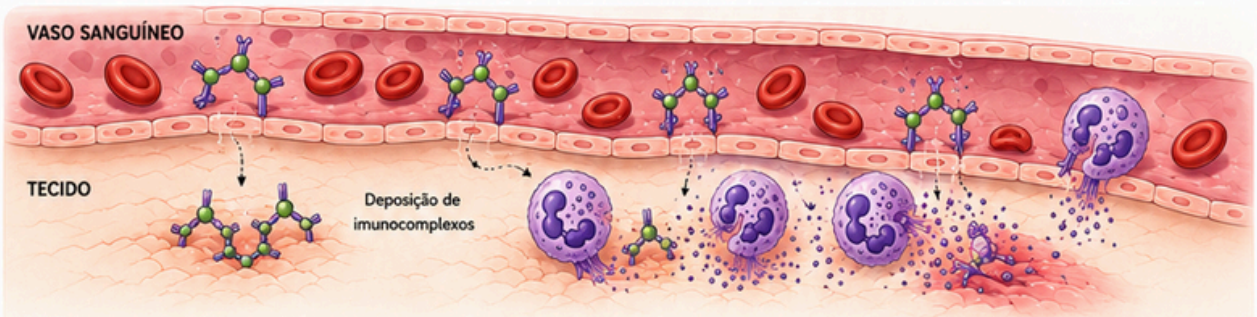


Aumento da permeabilidade vascular e quimiotaxia

5 INFLAMAÇÃO E LESÃO TECIDUAL

Neutrófilos ativados tentam fagocitar os imunocomplexos e liberam enzimas lisossômicas, radicais livres e mediadores inflamatórios, causando dano ao tecido.

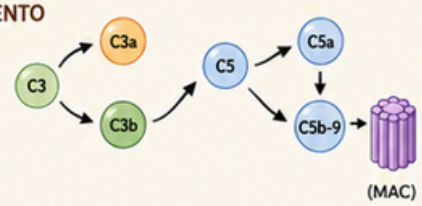




Imunocomplexos depositados → Ativação do complemento → C3a e C5a (anafilatoxinas) → Recrutamento de neutrófilos → Inflamação e lesão tecidual

CONSEQUÊNCIAS DA ATIVAÇÃO DO COMPLEMENTO

- **C3a:** aumenta a permeabilidade vascular, causa degranulação de mastócitos e quimiotaxia leve.
- **C5a:** quimiotaxia potente para neutrófilos, ativação celular e aumento da permeabilidade.
- Formação do complexo de ataque à membrana (MAC: C5b-9) pode ocorrer, contribuindo para a lesão tecidual.



LEGENDA

Antígeno solúvel
Anticorpo (IgG ou IgM)
Imunocomplexo
C1 (q,r,s)
C3a
C5a
Neutrófilo

PRINCIPAIS DOENÇAS ASSOCIADAS

- Doença do soro
- Reação de Arthus
- Lúpus eritematoso sistêmico
- Glomerulonefrites por imunocomplexos
- Vasculites
- Crioglobulinemia

A hipersensibilidade do tipo III é mediada por imunocomplexos que se formam na circulação e se depositam em tecidos. A ativação do complemento e a inflamação resultante levam à lesão tecidual. O reconhecimento e o controle das causas são essenciais para a prevenção e o tratamento das doenças associadas.

Figura 10. Hipersensibilidade do tipo III

CASO CLÍNICO DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Uma mulher de 20 anos procurou atendimento por apresentar fadiga, febre baixa intermitente, dores articulares nas mãos e joelhos e aparecimento de lesões avermelhadas na face e nos braços havia três meses. Relatava piora das lesões após exposição ao sol e edema progressivo nos membros inferiores nas últimas semanas.

Ao exame físico, apresentava bom estado geral, porém com discreta palidez. Observava-se eritema malar em "asa de borboleta", lesões eritematosas fotossensíveis nos antebraços e edema bilateral de membros inferiores. A pressão arterial era de 150 × 95 mmHg.

Exames laboratoriais

Hemograma

- Hemoglobina: 10,2 g/dL.
- Leucócitos: 3.200/mm³.
- Plaquetas: 115.000/mm³.

Provas imunológicas

- FAN: reagente (1:1.280, padrão homogêneo).
- Anti-DNA de dupla hélice: fortemente positivo.
- Anti-Sm: positivo.
- C3: 42 mg/dL (valor normal: 90–180 mg/dL).
- C4: 7 mg/dL (valor normal: 10–40 mg/dL).

Função renal

- Creatinina: 1,6 mg/dL.
- Proteinúria de 24 horas: 2,8 g.
- Sedimento urinário: hematúria microscópica e cilindros hemáticos.

Investigação complementar

A biópsia renal revelou **nefrite lúpica proliferativa difusa (classe IV)**, caracterizada pela deposição de imunocomplexos nos glomérulos.

Discussão do caso

Neste caso, a paciente apresenta manifestações típicas do lúpus eritematoso sistêmico, envolvendo pele, articulações e rins. A presença de FAN, anticorpos anti-DNA e anti-Sm, associada ao consumo do complemento (C3 e C4 reduzidos), sugere intensa formação de imunocomplexos.

Os imunocomplexos depositam-se principalmente nos glomérulos renais, ativando a via clássica do complemento e promovendo inflamação e dano tecidual. Assim, o LES constitui um dos exemplos clássicos de hipersensibilidade do tipo III.

Tratamento proposto

- Fotoproteção rigorosa.
- Hidroxicloroquina 400 mg/dia.
- Prednisona (0,5–1 mg/kg/dia).
- Pulsoterapia com metilprednisolona nos casos graves.
- Micofenolato mofetil ou ciclofosfamida para a nefrite lúpica.
- Controle da hipertensão arterial.
- Acompanhamento conjunto com nefrologista e reumatologista.

Evolução

Após seis meses de tratamento com corticosteroides, hidroxicloroquina e micofenolato mofetil, a paciente apresentou melhora das lesões cutâneas, redução da proteinúria para 400 mg/24 horas e normalização parcial dos níveis de complemento.

CASO CLÍNICO: LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Paciente feminina, 20 anos



Lesões eritematosas fotossensíveis em membros superiores



Eritema malar em "asa de borboleta" (fotoproteção com óculos escuros)



Artralgia em pequenas articulações das mãos



Edema de membros inferiores

DADOS CLÍNICOS

- Fadiga, febre baixa, artralgias, lesões de pele fotossensíveis há 3 meses.
- Edema progressivo de membros inferiores.
- Exame físico: eritema malar, lesões eritematosas em braços e edema em MMII.
- PA: 150 x 95 mmHg.

EXAMES LABORATORIAIS

Hemograma

- Hemoglobina: 10,2 g/dL
- Leucócitos: 3.200/mm³
- Plaquetas: 115.000/mm³

Provas imunológicas

- FAN: reagente (1:1.280, padrão homogêneo)
- Anti-DNA de dupla hélice: fortemente positivo
- Anti-Sm: positivo
- C3: 42 mg/dL (VN: 90–180)
- C4: 7 mg/dL (VN: 10–40)

Função renal

- Creatinina: 1,6 mg/dL
- Proteinúria 24h: 2,8 g
- Sedimento urinário: hematúria microscópica e cilindros hemáticos

BIÓPSIA RENAL

Nefrite lúpica proliferativa difusa (classe IV) com deposição de imunocomplexos nos glomérulos.

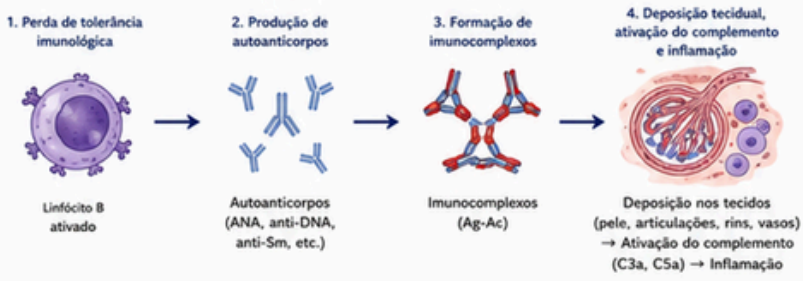
DIAGNÓSTICO

Lúpus eritematoso sistêmico com acometimento cutâneo, articular e renal (nefrite lúpica classe IV).

TRATAMENTO PROPOSTO

- Fotoproteção rigorosa
- Hidroxicloroquina 400 mg/dia
- Prednisona 0,5–1 mg/kg/dia
- Pulsoterapia com metilprednisolona (casos graves)
- Micofenolato mofetil 2–3 g/dia ou Ciclofosfamida IV (indução)
- Controle da hipertensão arterial
- Acompanhamento com reumatologista e nefrologista

FISIOPATOLOGIA DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO



PRINCIPAIS ÓRGÃOS ACOMETIDOS

Pele
Eritema malar, lesões fotossensíveis

Articulações
Artralgias não erosivas

Rins
Nefrite lúpica (proteinúria, hematúria, insuficiência renal)

Hematológico
Anemia, leucopenia, plaquetopenia

Serosas
Pleurite, pericardite

MENSAGEM CLÍNICA

O lúpus eritematoso sistêmico é uma doença autoimune crônica, cujas manifestações são variadas e podem acometer múltiplos órgãos. O diagnóstico precoce e o tratamento adequado são fundamentais para reduzir a atividade da doença, prevenir danos permanentes e melhorar a qualidade de vida da paciente.

Figura 11. Caso Clínico de Lupus Eritematoso Sistêmico

Qual o mecanismo imunológico?

✓ formação de imunocomplexos
✓ ativação da via clássica
✓ consumo de C3/C4
✓ inflamação glomerular

Pérola Clínica

Em pacientes jovens com lesões cutâneas fotossensíveis, artralgias, alterações urinárias e redução de C3 e C4, deve-se sempre considerar o diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico com acometimento renal.

3.4 Hipersensibilidade do tipo IV (hipersensibilidade tardia)

A hipersensibilidade do tipo IV é mediada principalmente por linfócitos T e macrófagos, diferindo dos outros tipos de hipersensibilidade, que dependem da ação de anticorpos. Por esse motivo, também é denominada hipersensibilidade celular, tardia ou retardada, uma vez que as manifestações clínicas geralmente surgem entre 24 e 72 horas após o contato com o antígeno.

Após a exposição ao antígeno, células apresentadoras de antígenos, como as células dendríticas, processam e apresentam fragmentos antigênicos aos linfócitos T nos órgãos linfoides. Os linfócitos T sensibilizados proliferam e, em uma nova exposição ao mesmo antígeno, produzem citocinas inflamatórias, como interferon-γ (IFN-γ), fator de necrose tumoral (TNF) e interleucinas, recrutando macrófagos e outras células inflamatórias.

Essa resposta leva ao aparecimento de inflamação local, edema e lesão tecidual.

A hipersensibilidade do tipo IV pode ser dividida em dois mecanismos principais:

Hipersensibilidade tardia mediada por linfócitos T CD4+

Os linfócitos T auxiliares (principalmente Th1 e Th17) liberam citocinas que ativam macrófagos e promovem inflamação tecidual.

Exemplos:

- Dermatite alérgica de contato.
- Teste tuberculínico (PPD).
- Tuberculose.
- Sarcoidose.
- Doença de Crohn.

Hipersensibilidade mediada por linfócitos T CD8+

Os linfócitos T citotóxicos reconhecem antígenos apresentados pelo HLA classe I e promovem destruição direta das células-alvo.

Exemplos:

- Reações medicamentosas graves.
- Síndrome de Stevens-Johnson.
- Necrólise epidérmica tóxica.
- Rejeição de transplantes.
- Diabetes mellitus tipo 1.

Mecanismo simplificado

1. Entrada do antígeno.
2. Apresentação pelas células dendríticas.
3. Ativação dos linfócitos T.
4. Produção de citocinas.
5. Recrutamento de macrófagos.
6. Inflamação e lesão tecidual.

Principais exemplos clínicos

Doença	Mecanismo predominante
Dermatite de contato por níquel	Linfócitos T CD4+
Teste tuberculínico (PPD)	Linfócitos T CD4+
Tuberculose	Granuloma mediado por Th1
Diabetes mellitus tipo 1	Linfócitos T CD8+
Síndrome de Stevens-Johnson	Citotoxicidade por T CD8+
Rejeição aguda de transplantes	Resposta celular

Aspectos importantes

✓ Não depende de anticorpos.
✓ É mediada por linfócitos T e macrófagos.
✓ As manifestações surgem geralmente após 24–72 horas.
✓ Pode produzir granulomas e destruição tecidual.
✓ Constitui o principal mecanismo envolvido na dermatite de contato e no teste tuberculínico.

Correlação clínica

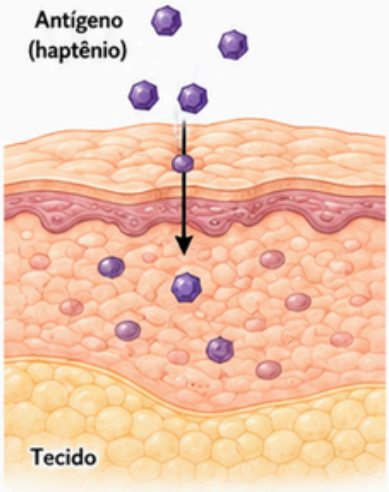
A hipersensibilidade do tipo IV demonstra que o sistema imunológico pode causar doença não apenas pela produção de anticorpos, mas também pela ativação exagerada de células inflamatórias e linfócitos T. Esse mecanismo é fundamental na defesa contra microrganismos intracelulares, porém, quando desregulado, pode resultar em importantes doenças autoimunes e inflamatórias.

HIPERSENSIBILIDADE DO TIPO IV (HIPERSENSIBILIDADE TARDIA)

Mediada por linfócitos T – não depende de anticorpos – manifesta-se após 24–72 horas

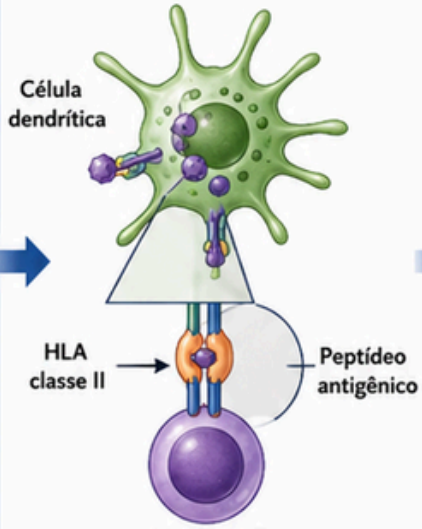
1 Entrada do antígeno

O antígeno (haptênio ou microrganismo) penetra na pele ou tecido.



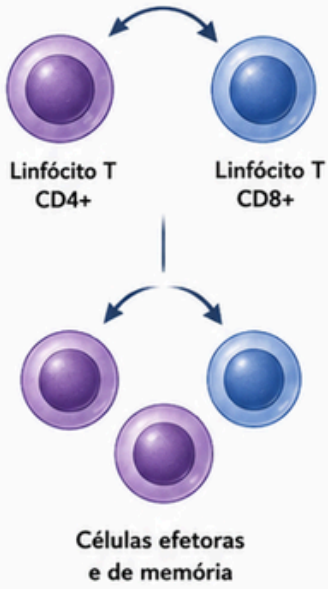
2 Apresentação do antígeno

Células dendríticas capturam o antígeno, processam e migram para o linfonodo, apresentando-o aos linfócitos T na molécula de HLA.



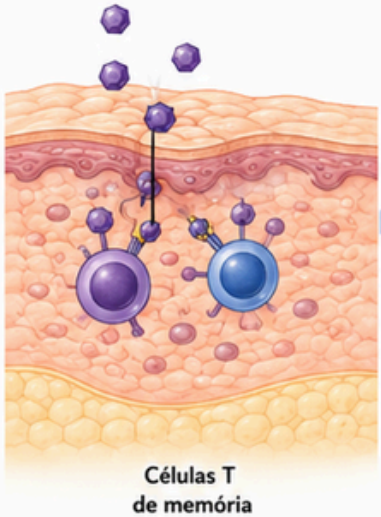
3 Ativação dos linfócitos T

Linfócitos T CD4+ (Th1/Th17) e/ou CD8+ são ativados e proliferam, originando células de memória e efetoras.



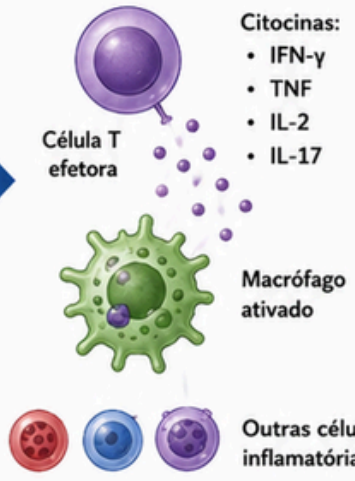
4 Nova exposição ao antígeno

O antígeno é reconhecido novamente e as células T de memória são ativadas no local da exposição.



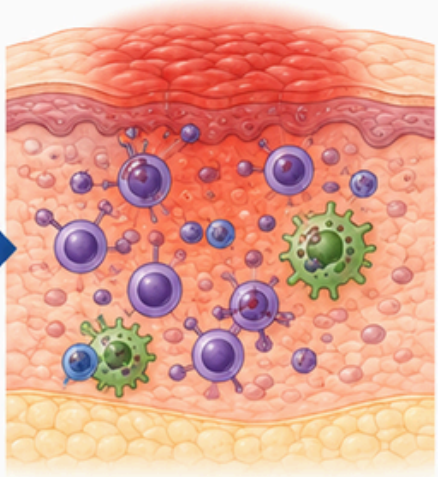
5 Liberação de citocinas

As células T efetoras liberam citocinas (IFN-γ, TNF, IL-2, IL-17), recrutando e ativando macrófagos e outras células inflamatórias.



6 Inflamação e lesão tecidual

A ativação de macrófagos e a inflamação local causam edema, eritema e lesão tecidual.



RESPOSTA TARDIA (24–72 HORAS)

Figura 12. Hipersensibilidade do tipo IV (celular ou retardada).

Exemplos de doenças mediadas pela imunidade celular

- Dermatite alérgica de contato
- Tuberculose (granulomas)
- Hanseníase
- Diabetes mellitus tipo 1
- Esclerose múltipla
- Doença de Crohn
- Rejeição de transplantes
- Teste tuberculínico (PPD)

Dermatite Alérgica de Contato

A dermatite alérgica de contato é um dos exemplos mais clássicos de hipersensibilidade do tipo IV. Trata-se de uma reação inflamatória mediada por linfócitos T, desencadeada pelo contato da pele com substâncias capazes de atuar como antígenos ou haptenos.

Inicialmente, o agente sensibilizante penetra a epiderme e é captado pelas células de Langerhans, um tipo especializado de célula dendrítica. Essas células processam o antígeno e o apresentam aos linfócitos T nos linfonodos regionais, dando início à fase de sensibilização.

Em exposições subsequentes ao mesmo agente, os linfócitos T de memória reconhecem rapidamente o antígeno e liberam citocinas inflamatórias, como interferon-γ (IFN-γ), fator de necrose tumoral (TNF) e interleucinas. O recrutamento de macrófagos e outras células inflamatórias leva ao aparecimento das lesões cutâneas características.

Os sintomas geralmente surgem entre 24 e 72 horas após o contato e incluem:

- Eritema.
- Prurido intenso.
- Edema.
- Vesículas.
- Descamação.
- Liquenificação nas formas crônicas.

Principais agentes desencadeantes

- Níquel (bijuterias, brincos, relógios).
- Cromo e cobalto.
- Borracha e látex.
- Fragrâncias e cosméticos.
- Conservantes.

- Tintas capilares.
- Medicamentos tópicos.
- Plantas, como aroeira e hera venenosa.

Diagnóstico

O diagnóstico é baseado na história clínica e confirmado pelo **teste de contato (patch test)**, no qual pequenas quantidades de substâncias padronizadas são aplicadas sobre a pele por 72 horas, quando a leitura é realizada.

Tratamento

- Identificação e afastamento do agente causador.
- Uso de corticosteroides tópicos.
- Emolientes.
- Anti-histamínicos para alívio do prurido.
- Corticosteroides sistêmicos nos casos extensos.

Aspectos importantes

✓ É um exemplo clássico de hipersensibilidade do tipo IV.
✓ Não depende de anticorpos ou IgE.
✓ É mediada por linfócitos T e macrófagos.
✓ As manifestações aparecem entre 24 e 72 horas após o contato.
✓ O teste de contato é o principal método diagnóstico.

Correlação clínica

A dermatite alérgica de contato ilustra como a resposta imunológica celular, essencial para a defesa contra agentes infecciosos, pode tornar-se exagerada e produzir inflamação cutânea importante quando dirigida contra substâncias aparentemente inofensivas.



Figura 13. Testes de contato com bateria Sul-Americana (40 substâncias). Leitura após 72 hs com testes positivos para sulfato de níquel, parafenilenodiamina (PPD) e Kathon (conservante)



Figura 14. Paciente com dermatite de contato por tintura de cabelo (parafenilenodiamina).



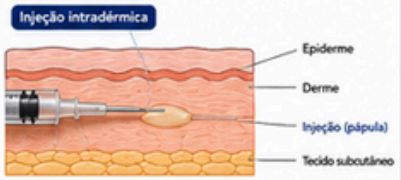
Figura 15. Paciente com dermatite de contato por sulfato de níquel (metal).

TESTE DE MANTOUX – HIPERSENSIBILIDADE RETARDADA (TIPO IV)

Avalia a imunidade celular contra o Mycobacterium tuberculosis

COMO REALIZAR

1. Utilizar o antígeno protéico PPD com qualidade comprovada: Tuberculina 5 unidades.
2. Esterilizar a parte volar do antebraço e deixar secar.
3. Aspirar 0,1 ml de tuberculina e introduzir uma agulha com seringa de 1 ml (alergia) de maneira **paralela à pele** (intradérmico).
4. Uma **elevação tensa** (pápula) acontece após a introdução do antígeno.
5. Leitura após **48 ou 72 horas**.
6. Medir indução (e não eritema) em milímetros.
   - ≤ **5 mm**: Negativo
   - ≥ **5 mm**: Positivo
   - ≥ **10 mm**: Positivo forte

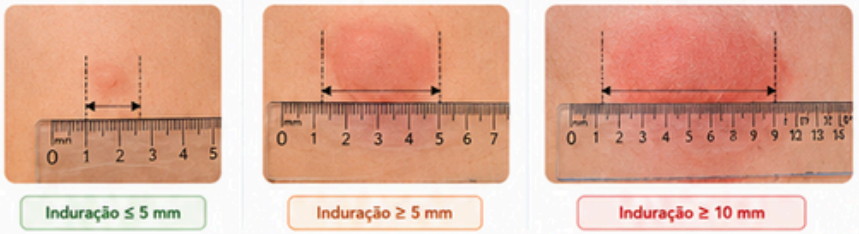


PASSO A PASSO

1. Higienizar a pele
2. Introduzir 0,1 ml de PPD intradérmico
3. Formação da pápula (elevação tensa)
4. Leitura após 48 ou 72 horas



INTERPRETAÇÃO – MEDIR INDURAÇÃO (E NÃO ERITEMA)



O QUE É A HIPERSENSIBILIDADE DO TIPO IV?

É uma resposta imune tardia (mediada por linfócitos T e macrófagos), que se manifesta de 24 a 72 horas após o contato com o antígeno. Não depende de anticorpos (IgE).



PARA QUE SERVE?

- **Avalia** a imunidade celular contra o M. tuberculosis.
- **Auxilia** no diagnóstico de infecção tuberculosa (latente ou doença ativa).
- Também pode ser positiva em pessoas vacinadas com BCG ou expostas a micobactérias não tuberculosas.

A interpretação deve considerar história clínica, fatores de risco e situação epidemiológica.

FATORES QUE PODEM INTERFERIR

- **Falses negativos:** imunossupressão, uso de corticoides, infecções virais, desnutrição, doenças graves.
- **Falses positivos:** vacinação com BCG, exposição a micobactérias não tuberculosas.

Resultado sempre deve ser interpretado junto ao quadro clínico.

MECANISMOS EFETORES

- **CD4+ Th1:** ativam macrófagos → inflamação, formação de granulomas.
- **CD8+:** citotoxicidade → destruição direta de células-alvo.



CARACTERÍSTICAS PRINCIPAIS

- ✓ Não envolve anticorpos (Ig).
- ✓ Mediada por linfócitos T e macrófagos.
- ✓ Resposta tardia (24 a 72 horas).
- ✓ Pode causar inflamação crônica e granulomas.
- ✓ Importante na defesa contra microrganismos intracelulares, mas pode causar doença.

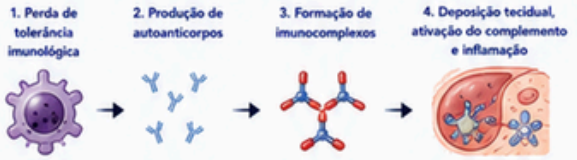
EXEMPLOS CLÍNICOS

DOENÇA / CONDIÇÃO	MECANISMO PREDOMINANTE
Dermatite alérgca de contato	Linfócitos T CD4+ (Th1/Th17)
Teste tuberculínico (PPD)	Linfócitos T CD4+ (Th1)
Tuberculose	Granuloma mediado por Th1
Sarcoidose	Granuloma mediado por Th1
Doença de Crohn	Linfócitos T CD4+ (Th1/Th17)
Diabetes mellitus tipo 1	Linfócitos T CD8+ (citotóxicos)
Síndrome de Stevens-Johnson	Linfócitos T CD8+ (citotóxicos)
Rejeição de transplantes	Linfócitos T CD4+ e CD8+

CORRELAÇÃO CLÍNICA

A hipersensibilidade do tipo IV é fundamental para a defesa contra patógenos intracelulares (por ex., *Mycobacterium tuberculosis*), porém, quando desregulada, está envolvida em importantes doenças inflamatórias, autoimunes e reações medicamentosas graves.

FISIOPATOLOGIA DA HIPERSENSIBILIDADE DO TIPO IV



PRINCIPAIS ÓRGÃOS ACOMETIDOS

- **Pele** — Eritema malar, lesões fotossensíveis
- **Articulações** — Artralgias não erosivas
- **Rins** — Nefrite lúpica (proteinúria, hematúria, insuficiência renal)
- **Hematológico** — Anemia, leucopenia, plaquetopenia
- **Serosas** — Pleurite, pericardite

Abreviações: IFN-γ = interferon gama; TNF = fator de necrose tumoral; IL = interleucina; PPD = derivado protéico purificado.

MENSAGEM PRINCIPAL

A hipersensibilidade do tipo IV (tardia) é mediada por linfócitos T e se manifesta após 24–72 horas. É essencial na proteção contra microrganismos intracelulares, mas sua ativação desregulada pode causar inflamação crônica e danos teciduais. O reconhecimento e o controle dessas respostas são fundamentais para o diagnóstico e tratamento de diversas doenças.

Figura 16. O teste de Mantoux é importante para o diagnóstico de sensibilidade ao bacilo da tuberculose. Ele é um teste que avalia a hipersensibilidade retardada ou tardia à tuberculina (PPD)

Capítulo 4 - Tolerância Imune e Autoimunidade

4.1 Tolerância imunológica: por que não atacamos nossos próprios tecidos?

O sistema imunológico desenvolveu mecanismos sofisticados para distinguir estruturas próprias do organismo daquelas provenientes de vírus, bactérias, fungos e outros agentes externos. A capacidade de reconhecer e tolerar os próprios componentes do corpo recebe o nome de **tolerância imunológica.**
A tolerância imunológica é essencial para evitar que linfócitos e anticorpos ataquem células e tecidos normais. Quando esses mecanismos falham, podem surgir as doenças autoimunes.
A manutenção da tolerância depende de mecanismos que atuam em diferentes etapas do desenvolvimento e da ativação dos linfócitos, sendo tradicionalmente dividida em **tolerância central** e **tolerância periférica.**

Tolerância central

A tolerância central ocorre durante o desenvolvimento dos linfócitos nos órgãos linfoides primários.

- Os linfócitos T amadurecem no timo.
- Os linfócitos B amadurecem na medula óssea.
- Linfócitos que reconhecem fortemente antígenos próprios são eliminados por apoptose.
- Alguns linfócitos T diferenciam-se em células T reguladoras (Treg).

Esse processo é conhecido como **seleção negativa.**

No timo, proteínas provenientes de diferentes órgãos do corpo são apresentadas aos linfócitos T em desenvolvimento. As células que reagem intensamente contra esses antígenos são destruídas antes de chegarem à circulação.

Tolerância periférica

Nem todos os linfócitos autorreativos são eliminados durante a maturação. Aqueles que escapam para os tecidos periféricos são controlados por mecanismos adicionais:

1. Anergia

O linfócito reconhece o antígeno próprio, mas não recebe os sinais coestimulatórios necessários para sua ativação, tornando-se funcionalmente inativo.

2. Supressão pelas células T reguladoras (Treg)

As células T reguladoras desempenham papel fundamental na prevenção da autoimunidade, produzindo citocinas imunossupressoras, como:

- IL-10;
- TGF-β.

Essas citocinas reduzem a ativação de linfócitos T, linfócitos B e macrófagos.

3. Apoptose

Linfócitos autorreativos podem ser eliminados por morte celular programada após estimulação repetida.

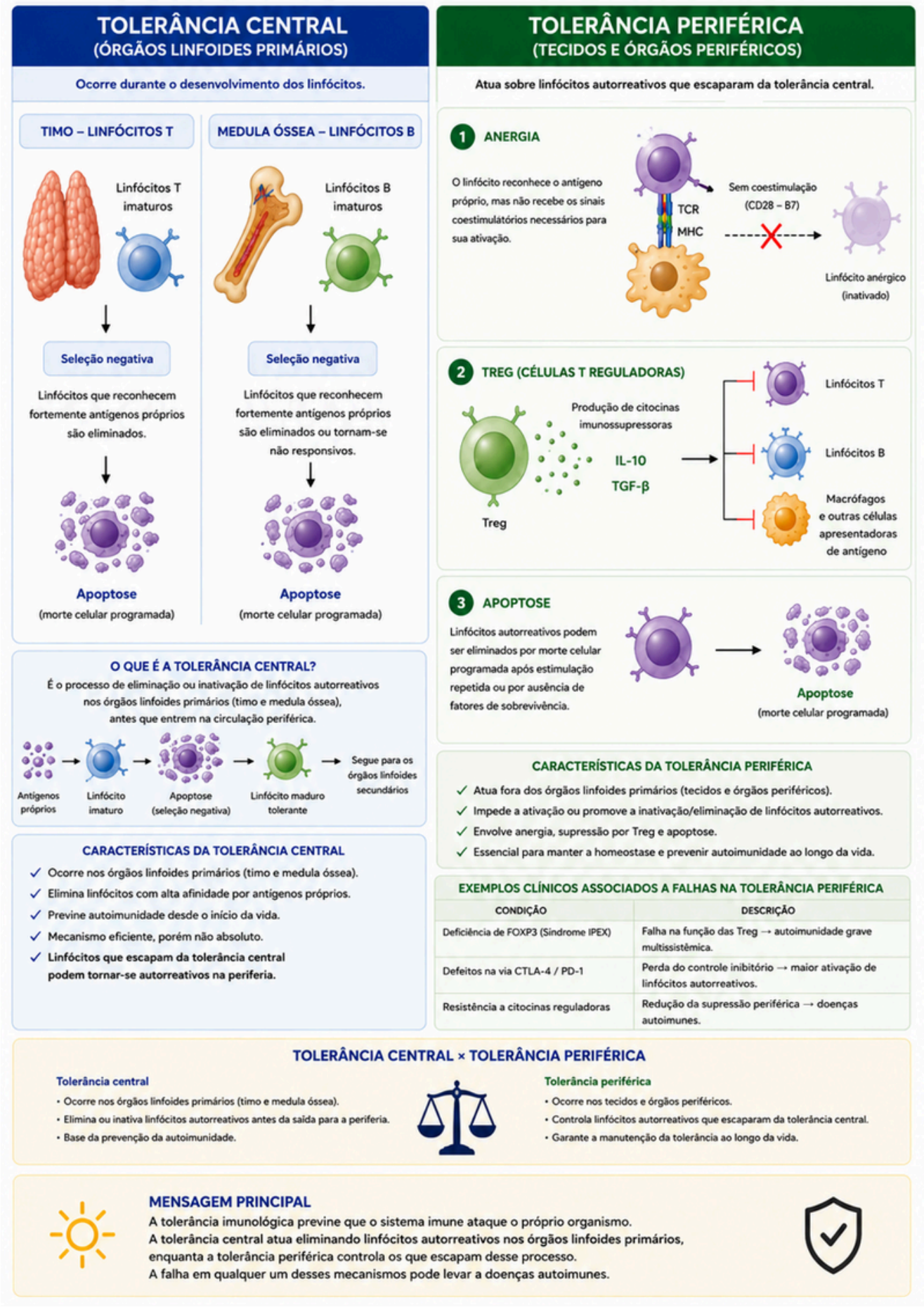


Figura 1. Tolerância imunológica.

Como surge a autoimunidade?

As doenças autoimunes resultam da perda da tolerância imunológica. Fatores genéticos e ambientais contribuem para esse processo.

Entre os principais mecanismos envolvidos destacam-se:

- Predisposição genética (HLA).
- Infecções virais e bacterianas.
- Mimetismo molecular.
- Exposição a medicamentos.
- Alterações hormonais.
- Defeitos das células T reguladoras.

No mimetismo molecular, proteínas de microrganismos apresentam semelhança estrutural com proteínas humanas. A resposta imune inicialmente dirigida contra o agente infeccioso passa a reconhecer tecidos próprios.

Principais doenças autoimunes

Doenças órgão-específicas

- Tireoidite de Hashimoto.
- Doença de Graves.
- Diabetes mellitus tipo 1.
- Miastenia gravis.

Doenças sistêmicas

- Lúpus eritematoso sistêmico.
- Artrite reumatoide.
- Síndrome de Sjögren.
- Esclerose sistêmica.
- Vasculites.

Aspectos importantes

✓ A tolerância imunológica impede ataques contra os próprios tecidos.
✓ A tolerância central ocorre no timo e na medula óssea.
✓ A tolerância periférica depende de anergia, apoptose e células T reguladoras.
✓ A perda da tolerância leva ao aparecimento das doenças autoimunes.
✓ Fatores genéticos e ambientais participam da patogênese da autoimunidade.

Pérola clínica

O sistema imunológico precisa ser suficientemente eficiente para eliminar agentes infecciosos, mas também suficientemente controlado para evitar agressões ao próprio organismo. O equilíbrio entre defesa e tolerância constitui a base da imunologia clínica.

4.2 Mecanismos da autoimunidade

Embora a perda da tolerância imunológica seja fundamental para o desenvolvimento das doenças autoimunes, diversos mecanismos participam do desencadeamento e da manutenção dessas enfermidades. Em geral, fatores genéticos e ambientais atuam conjuntamente, promovendo a ativação inadequada de linfócitos e a produção de autoanticorpos.

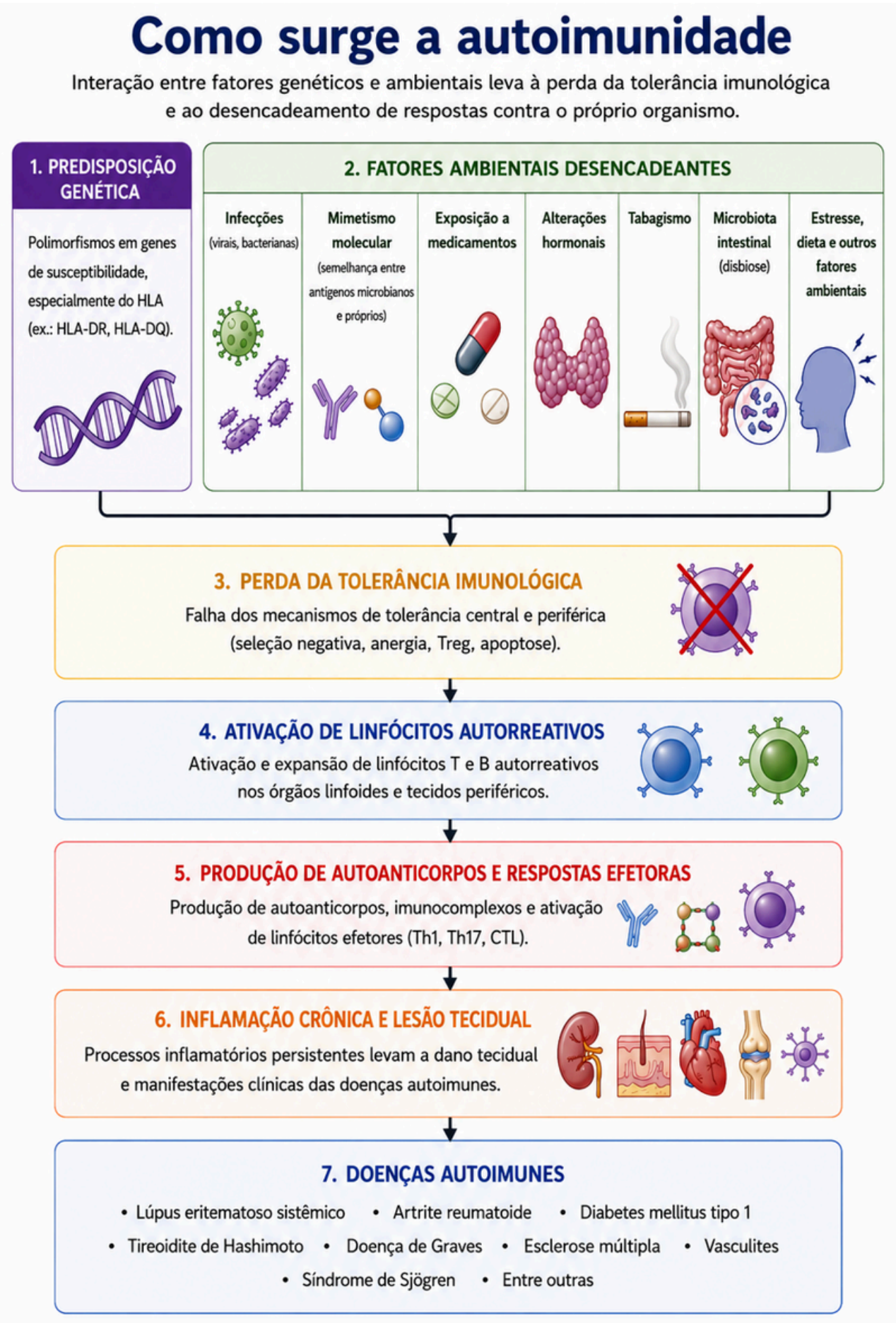


Figura 2. Como surge a Autoimunidade

Predisposição genética

Diversas doenças autoimunes apresentam associação com determinados alelos do sistema HLA, evidenciando a importância dos fatores genéticos na regulação da resposta imune.

Alguns exemplos clássicos incluem:

Doença	Associação com HLA
Espondilite anquilosante	HLA-B27
Diabetes mellitus tipo 1	HLA-DR3 e HLA-DR4
Doença celíaca	HLA-DQ2 e HLA-DQ8
Lúpus eritematoso sistêmico	HLA-DR2 e HLA-DR3
Artrite reumatoide	HLA-DR4

Entretanto, a presença desses genes não significa que a doença necessariamente irá ocorrer, indicando a participação de fatores ambientais adicionais.

Mimetismo molecular

Alguns microrganismos apresentam proteínas estruturalmente semelhantes às proteínas humanas. A resposta imune inicialmente dirigida contra o agente infeccioso pode, posteriormente, reconhecer tecidos do próprio organismo.

O exemplo clássico é a febre reumática, na qual anticorpos produzidos contra o Streptococcus pyogenes podem reagir com estruturas cardíacas.

Exposição de antígenos ocultos

Determinados tecidos do organismo, como olhos, cérebro e testículos, permanecem relativamente isolados do sistema imunológico. Traumas, infecções ou processos inflamatórios podem expor esses antígenos, desencadeando uma resposta autoimune.

Ativação policlonal dos linfócitos

Certos vírus e bactérias podem estimular simultaneamente vários clones linfocitários, incluindo linfócitos autorreativos previamente inativos.

Esse mecanismo tem sido implicado em algumas doenças autoimunes associadas a infecções virais.

Deficiência das células T reguladoras

As células T reguladoras (Treg) exercem papel fundamental no controle da resposta imune. Alterações quantitativas ou funcionais dessas células favorecem a ativação de linfócitos autorreativos e a perpetuação da inflamação.

As Treg produzem principalmente:

- Interleucina 10 (IL-10);
- Fator de crescimento transformador beta (TGF-β).

Papel dos autoanticorpos

Os autoanticorpos constituem importantes marcadores diagnósticos e, em algumas doenças, participam diretamente das lesões teciduais.
Exemplos:

Autoanticorpo	Doença associada
FAN	Lúpus eritematoso sistêmico
Anti-DNA	Lúpus eritematoso sistêmico
Anti-CCP	Artrite reumatoide
Anti-TPO	Tireoidite de Hashimoto
Anti-receptor de TSH	Doença de Graves
Anti-receptor de acetilcolina	Miastenia gravis

Fatores ambientais

Diversos fatores ambientais podem atuar como desencadeantes:

- Infecções virais e bacterianas;
- Tabagismo;
- Radiação ultravioleta;
- Medicamentos;
- Alterações hormonais;
- Microbiota intestinal.

A maioria das doenças autoimunes surge da interação entre predisposição genética e fatores ambientais, resultando em perda da tolerância imunológica e inflamação crônica.

Aspectos importantes

✓ A autoimunidade depende da interação entre fatores genéticos e ambientais.
✓ O sistema HLA influencia a suscetibilidade a diversas doenças.
✓ Infecções podem desencadear autoimunidade por mimetismo molecular.
✓ Defeitos das células T reguladoras favorecem a perda da tolerância.
✓ Os autoanticorpos auxiliam no diagnóstico e, muitas vezes, participam da lesão tecidual.

4.3 Como as doenças autoimunes produzem lesões teciduais?

As doenças autoimunes podem comprometer praticamente qualquer órgão do corpo humano. Entretanto, os mecanismos responsáveis pelas lesões variam conforme a participação predominante de autoanticorpos, imunocomplexos ou linfócitos T.

De maneira simplificada, os danos teciduais observados nas doenças autoimunes resultam principalmente de três mecanismos imunológicos.

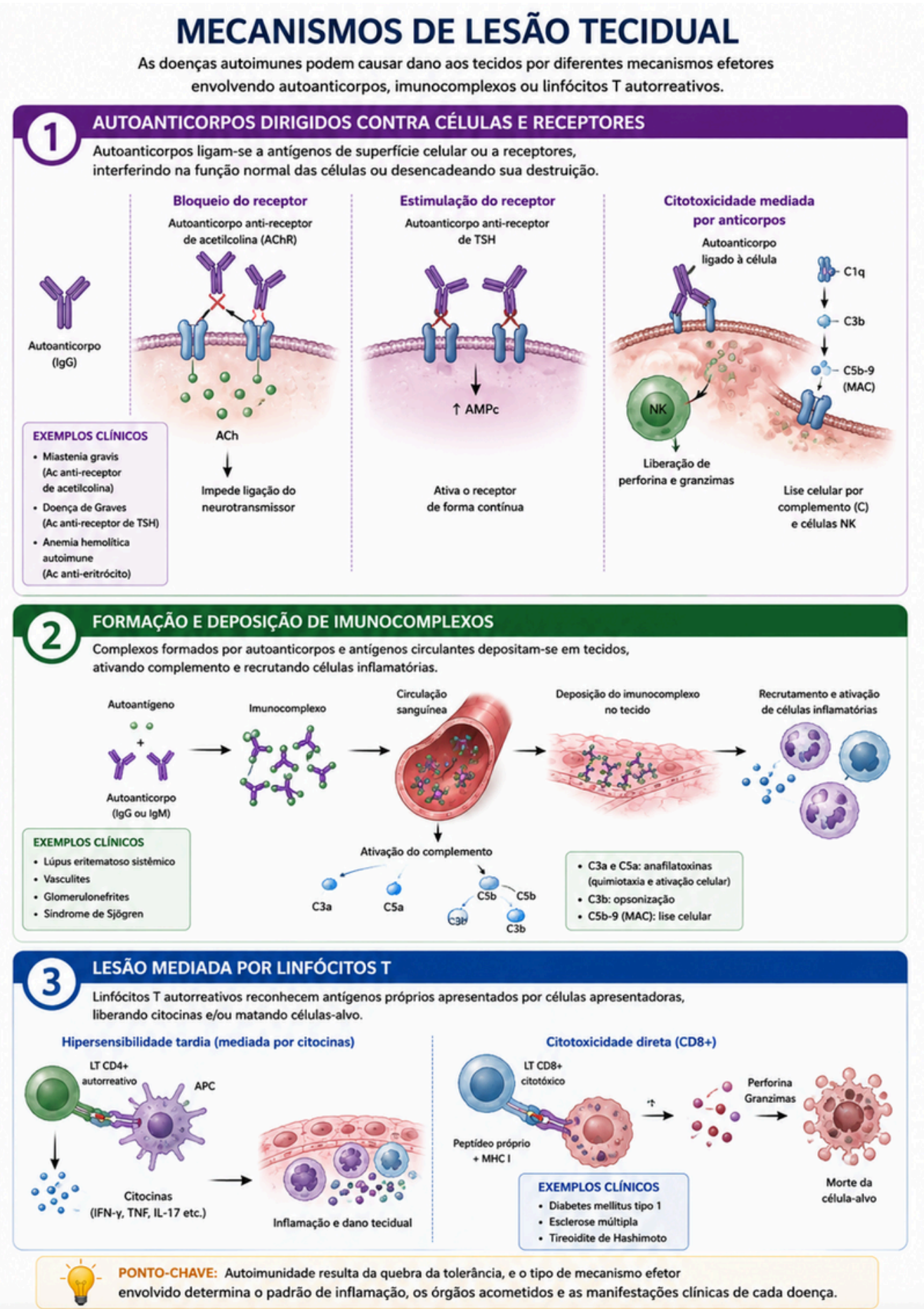


Figura 3. Tolerância imunológica

Autoanticorpos dirigidos contra células e receptores

Em algumas doenças, anticorpos reconhecem estruturas presentes na superfície celular ou em receptores específicos, alterando sua função ou promovendo destruição celular.

Exemplos

Doença	Mecanismo
Miastenia gravis	Bloqueio do receptor de acetilcolina
Doença de Graves	Estimulação do receptor de TSH
Anemia hemolítica autoimune	Destruição de hemácias
Trombocitopenia imune	Destruição de plaquetas

Essas doenças correspondem, em grande parte, aos mecanismos de hipersensibilidade do tipo II.

Formação e deposição de imunocomplexos

Antígenos e anticorpos podem formar imunocomplexos circulantes que se depositam em diferentes tecidos, ativando o sistema complemento e desencadeando inflamação.

Os órgãos mais frequentemente acometidos são:

- Rins;
- Articulações;
- Pele;
- Vasos sanguíneos.

Exemplos

- Lúpus eritematoso sistêmico.
- Algumas vasculites.
- Glomerulonefrites.

Nessas situações, predominam mecanismos de hipersensibilidade do tipo III.

Lesão mediada por linfócitos T

Em diversas doenças autoimunes, os linfócitos T desempenham papel central. Após reconhecerem autoantígenos, essas células liberam citocinas inflamatórias e recrutam macrófagos e outras células de defesa, levando à destruição tecidual.

Os principais mediadores envolvidos incluem:

- Interferon gama (IFN-γ);
- TNF-α;
- Interleucina 17 (IL-17).

Exemplos

Doença	Órgão acometido
Diabetes mellitus tipo 1	Pâncreas
Esclerose múltipla	Sistema nervoso central
Artrite reumatoide	Articulações
Tireoidite de Hashimoto	Tireoide

Esses mecanismos correspondem predominantemente à hipersensibilidade do tipo IV.

Autoimunidade órgão-específica e sistêmica

As doenças autoimunes podem ser classificadas em dois grandes grupos.

Doenças órgão-específicas

A resposta imunológica dirige-se predominantemente contra um único órgão.

Exemplos:

- Diabetes mellitus tipo 1.
- Tireoidite de Hashimoto.
- Doença de Graves.
- Miastenia gravis.

Doenças sistêmicas

A resposta autoimune acomete múltiplos órgãos e sistemas.

Exemplos:

- Lúpus eritematoso sistêmico.
- Artrite reumatoide.
- Síndrome de Sjögren.
- Esclerose sistêmica.
- Vasculites.

Aspectos importantes

✓ As lesões autoimunes podem ser mediadas por autoanticorpos, imunocomplexos ou linfócitos T.
✓ Diferentes mecanismos imunológicos podem coexistir na mesma doença.
✓ O complemento participa ativamente da inflamação em várias doenças autoimunes.
✓ As doenças autoimunes podem ser órgão-específicas ou sistêmicas.

Pérola clínica

Embora as doenças autoimunes sejam muito diferentes entre si, a maioria resulta da perda da tolerância imunológica e da ativação inadequada dos mecanismos normais de defesa do organismo.

4.4 Principais doenças autoimunes

As doenças autoimunes podem acometer praticamente qualquer órgão ou sistema. Embora compartilhem mecanismos imunológicos semelhantes, apresentam manifestações clínicas bastante variadas. Algumas comprometem predominantemente um único órgão, enquanto outras apresentam caráter sistêmico, envolvendo múltiplos tecidos simultaneamente. As manifestações clínicas das principais doenças autoimunes serão abordadas detalhadamente na seção clínica deste atlas.

Doenças autoimunes órgão-específicas

Nas doenças órgão-específicas, a resposta imune dirige-se predominantemente contra um determinado órgão ou tecido.

Tireoidite de Hashimoto

É a causa mais frequente de hipotireoidismo adquirido. Caracteriza-se pela destruição progressiva da glândula tireoide por linfócitos T e pela presença de autoanticorpos, especialmente os anticorpos antitireoperoxidase (anti-TPO) e antitireoglobulina.

Principais manifestações:

- Cansaço.
- Intolerância ao frio.
- Ganho de peso.
- Pele seca.
- Constipação.

Doença de Graves

Resulta da produção de autoanticorpos que estimulam o receptor do hormônio tireoestimulante (TSH), levando ao hipertireoidismo.

Principais manifestações:

- Perda de peso.
- Taquicardia.
- Tremores.
- Nervosismo.
- Exoftalmia.

Diabetes mellitus tipo 1

Decorre da destruição autoimune das células beta pancreáticas, responsáveis pela produção de insulina.

Principais manifestações:

- Poliúria.
- Polidipsia.
- Perda de peso.
- Hiperglicemia.

Miastenia gravis

Caracteriza-se pela produção de autoanticorpos contra os receptores de acetilcolina da junção neuromuscular.

Principais manifestações:

- Fraqueza muscular.
- Ptose palpebral.
- Diplopia.
- Fadiga aos esforços.

Doenças autoimunes sistêmicas

Nas doenças sistêmicas, a resposta autoimune pode comprometer simultaneamente diversos órgãos.

Lúpus eritematoso sistêmico

Doença autoimune sistêmica caracterizada pela produção de múltiplos autoanticorpos e pela formação de imunocomplexos.

Principais manifestações:

- Febre.
- Artralgias.
- Fotossensibilidade.
- Eritema malar.
- Nefrite.
- Citopenias.

Autoanticorpos mais importantes:

- FAN.
- Anti-DNA.
- Anti-Sm.

Artrite reumatoide

Doença inflamatória crônica que acomete predominantemente as articulações.

Principais manifestações:

- Dor articular.
- Rigidez matinal.
- Edema articular.
- Deformidades.

Marcadores laboratoriais:

- Fator reumatoide.
- Anticorpos anti-CCP.

Síndrome de Sjögren

Caracteriza-se por infiltração linfocitária das glândulas salivares e lacrimais.

Principais manifestações:

- Xerostomia.
- Olhos secos.
- Cáries dentárias.
- Fadiga.

Autoanticorpos:

- Anti-Ro (SSA).
- Anti-La (SSB).

Vasculites

Grupo de doenças caracterizadas por inflamação dos vasos sanguíneos.

Principais manifestações:

- Púrpura palpável.
- Febre.
- Perda de peso.
- Neuropatias.
- Comprometimento renal e pulmonar.

Como suspeitar de uma doença autoimune?

Algumas manifestações clínicas devem levantar a suspeita diagnóstica:

- Fadiga persistente.
- Febre sem causa definida.
- Artralgias.
- Lesões cutâneas recorrentes.
- Secura ocular ou oral.
- Alterações hematológicas.
- Fenômeno de Raynaud.
- História familiar positiva.

Aspectos importantes

✓ As doenças autoimunes podem ser órgão-específicas ou sistêmicas.
✓ Autoanticorpos auxiliam no diagnóstico e no acompanhamento.
✓ Fatores genéticos e ambientais participam do desenvolvimento dessas doenças.
✓ O diagnóstico precoce reduz o risco de lesões irreversíveis.

Pérola clínica

As doenças autoimunes representam a consequência clínica da perda da tolerância imunológica e podem acometer desde um único órgão até múltiplos sistemas do organismo.

4.5 Diagnóstico laboratorial das doenças autoimunes

O diagnóstico das doenças autoimunes baseia-se na integração entre história clínica, exame físico, exames laboratoriais e métodos de imagem. Nenhum exame isoladamente confirma ou exclui uma doença autoimune; os resultados devem sempre ser interpretados no contexto clínico.

Os testes laboratoriais auxiliam na identificação de autoanticorpos, na avaliação da atividade inflamatória e no acompanhamento da evolução da doença.

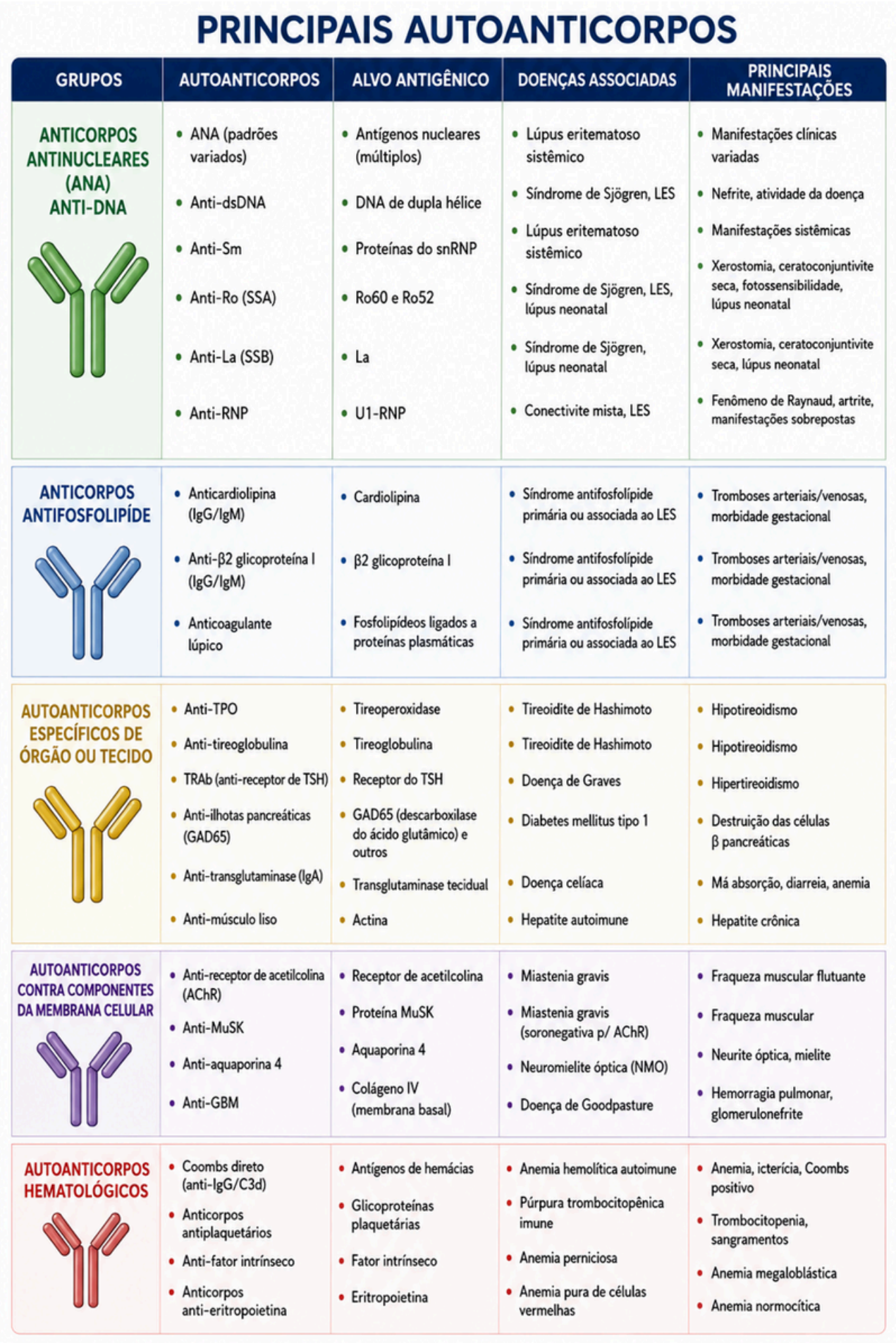


Figura 4. Autoanticorpos

Os autoanticorpos constituem importantes marcadores diagnósticos. Alguns são altamente específicos, enquanto outros podem estar presentes em diferentes doenças ou até mesmo em indivíduos saudáveis.

Autoanticorpo	Principal doença associada
FAN (fator antinuclear)	Lúpus eritematoso sistêmico
Anti-DNA dupla hélice	Lúpus eritematoso sistêmico
Anti-Sm	Lúpus eritematoso sistêmico
Fator reumatoide	Artrite reumatoide
Anti-CCP	Artrite reumatoide
Anti-Ro (SSA)	Síndrome de Sjögren
Anti-La (SSB)	Síndrome de Sjögren
Anti-TPO	Tireoidite de Hashimoto
Anti-receptor de TSH	Doença de Graves
Anti-receptor de acetilcolina	Miastenia gravis

Fator antinuclear (FAN)

O FAN é um dos exames mais utilizados na investigação das doenças autoimunes sistêmicas. O teste detecta anticorpos dirigidos contra componentes do núcleo celular.

Embora esteja presente na maioria dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, também pode ser encontrado em outras doenças autoimunes e, ocasionalmente, em indivíduos saudáveis, especialmente idosos.

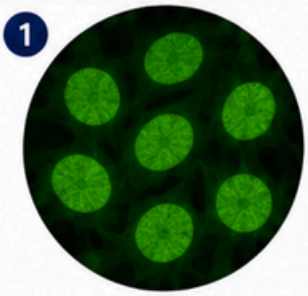
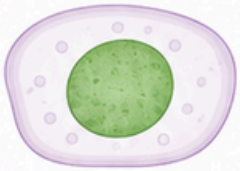
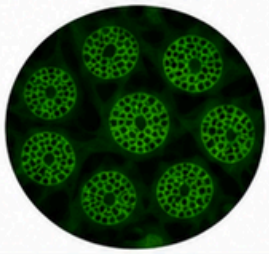
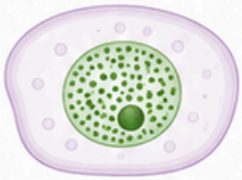
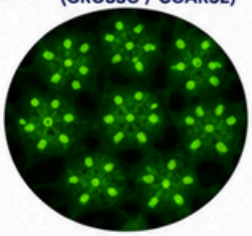
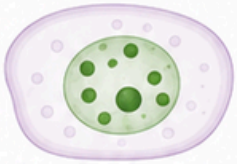
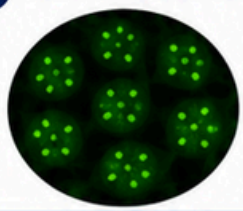
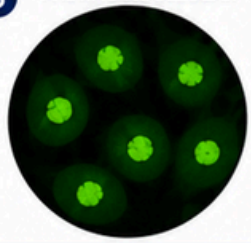
Os principais padrões de fluorescência incluem:

- Homogêneo.
- Pontilhado fino.

- Pontilhado grosso.
- Nuclear centromérico.
- Nucleolar.

PADRÕES DO FATOR ANTINUCLEAR (FAN) POR IMUNOFLUORESCÊNCIA INDIRETA

O FAN é detectado pela ligação de autoanticorpos aos componentes nucleares das células HEp-2.
Os diferentes padrões de fluorescência ajudam a orientar o diagnóstico sorológico das doenças autoimunes.

PADRÃO DE FLUORESCÊNCIA	ESQUEMA DO PADRÃO	CARACTERÍSTICAS PRINCIPAIS	DOENÇAS ASSOCIADAS
1 	 Fluorescência uniforme em todo o núcleo. Cromatina e nucleoplasma marcados de forma homogênea.	• Distribuição uniforme da fluorescência em todo o núcleo (cromatina e nucleoplasma). • Nucléolos geralmente não marcados. • Associado a autoanticorpos contra DNA, histonas e outras proteínas nucleares.	**DOENÇAS ASSOCIADAS** • Lúpus eritematoso sistêmico • Artrite reumatoide • Doença mista do tecido conjuntivo • Hepatite autoimune
2 **PADRÃO PONTILHADO FINO (FINO DENSO)** 	 Múltiplos pontos finos distribuídos por todo o núcleo (cromatina). Nucléolos geralmente não marcados.	• Pontuações finas e numerosas espalhadas por todo o núcleo. • Correspondem a antígenos solúveis nucleares (speckles). • Nucléolos geralmente não marcados.	**DOENÇAS ASSOCIADAS** • Lúpus eritematoso sistêmico • Síndrome de Sjögren • Esclerose sistêmica • Artrite idiopática juvenil
3 **PADRÃO PONTILHADO GROSSO (GROSSO / COARSE)** 	 Pontuações grandes e discretas no núcleo, com espaços não marcados entre os pontos.	• Pontuações grandes e discretas no núcleo. • Correspondem a antígenos nucleares associados a corpos nucleares (speckles grandes). • Nucléolos geralmente não marcados.	**DOENÇAS ASSOCIADAS** • Artrite reumatoide • Lúpus eritematoso sistêmico • Síndrome de Sjögren • Doença mista do tecido conjuntivo
4 **PADRÃO CENTROMÉRICO** 	 Pontuações discretas (geralmente 20–60 por núcleo), correspondentes aos centrômeros.	• Pontuações discretas e regulares, geralmente 20 a 60 por núcleo. • Correspondem aos centrômeros (proteínas do cinetócoro). • Padrão típico de anticorpos anticentrômero.	**DOENÇAS ASSOCIADAS** • Esclerose sistêmica limitada (forma CREST) • Fenômeno de Raynaud • Hipertensão arterial pulmonar
5 **PADRÃO NUCLEOLAR** 	 Marcação intensa dos nucléolos (um ou vários), com ou sem envolvimento de outras estruturas nucleares.	• Marcação intensa dos nucléolos (um ou vários). • Pode haver associação com marcação de outras estruturas nucleares. • Associado a autoanticorpos antinucleolares.	**DOENÇAS ASSOCIADAS** • Esclerose sistêmica difusa • Polimiosite / Dermatomiosite • Síndrome de Sjögren • Lúpus eritematoso sistêmico

PONTO-CHAVE: A interpretação dos padrões do FAN deve ser sempre correlacionada com os dados clínicos e outros autoanticorpos específicos.

Figura 5. Fator antinuclear em imunofluorescência.

Marcadores inflamatórios

Os marcadores inflamatórios ajudam a avaliar a atividade da doença.

- Velocidade de hemossedimentação (VHS).
- Proteína C reativa (PCR).
- Ferritina.
- Complemento sérico.

Em algumas doenças, como o lúpus eritematoso sistêmico, a redução dos níveis de C3 e C4 pode indicar consumo do complemento e atividade da doença.

Avaliação de órgãos-alvo

Dependendo da doença suspeita, outros exames podem ser necessários:

- Hemograma completo.
- Urina tipo I e proteinúria.
- Função renal e hepática.
- Dosagem hormonal.
- Radiografias e tomografias.
- Ultrassonografia.
- Ressonância magnética.
- Biópsias.

Importância do contexto clínico

A presença de autoanticorpos isolados não significa necessariamente que o paciente tenha uma doença autoimune. Muitos indivíduos apresentam exames positivos sem desenvolver manifestações clínicas.

Por outro lado, pacientes com forte suspeita clínica podem apresentar exames inicialmente normais, exigindo reavaliação periódica.

Aspectos importantes

✓ O diagnóstico das doenças autoimunes depende da correlação clínico-laboratorial.
✓ Autoanticorpos auxiliam no diagnóstico, mas não devem ser interpretados isoladamente.
✓ VHS, PCR e complemento ajudam a avaliar a atividade inflamatória.
✓ Exames de imagem e biópsias podem ser necessários para confirmar o diagnóstico.

Pérola clínica

Nas doenças autoimunes, os exames laboratoriais são ferramentas fundamentais, mas o diagnóstico continua dependendo da integração entre sintomas, achados clínicos e interpretação criteriosa dos resultados.

4.6 Tratamento das doenças autoimunes

O tratamento das doenças autoimunes tem como principal objetivo controlar a inflamação, aliviar os sintomas, prevenir lesões irreversíveis e preservar a função dos órgãos acometidos. A escolha da terapêutica depende do tipo de doença, da gravidade do quadro clínico e dos órgãos envolvidos.

Nas últimas décadas, o avanço da imunologia permitiu o desenvolvimento de medicamentos cada vez mais específicos, capazes de modular seletivamente a resposta imunológica.

Medidas gerais

Independentemente da doença autoimune, algumas medidas são fundamentais:

- Educação do paciente sobre a doença.
- Controle dos fatores de risco cardiovasculares.
- Alimentação equilibrada.
- Prática regular de atividade física.
- Suspensão do tabagismo.
- Vacinação adequada.
- Acompanhamento clínico periódico.

Anti-inflamatórios e corticosteroides

Os corticosteroides continuam sendo importantes no tratamento inicial de muitas doenças autoimunes devido ao seu potente efeito anti-inflamatório e imunossupressor.

Os medicamentos mais utilizados incluem:

- Prednisona.
- Prednisolona.
- Metilprednisolona.
- Dexametasona.

Embora sejam eficazes, o uso prolongado pode causar:

- Osteoporose.
- Hipertensão arterial.

- Diabetes mellitus.
- Catarata.
- Ganho de peso.
- Maior risco de infecções.
- Por esse motivo, sempre que possível, procura-se reduzir progressivamente a dose

Imunossupressores convencionais

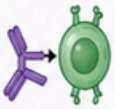
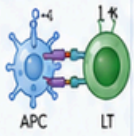
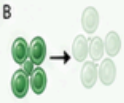
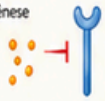
Diversos medicamentos atuam diminuindo a atividade do sistema imunológico:

Medicamento	Principais indicações
Metotrexato	Artrite reumatoide, vasculites
Azatioprina	Lúpus, miastenia gravis
Micofenolato mofetil	Lúpus, transplantes
Ciclofosfamida	Vasculites graves
Ciclosporina	Algumas doenças autoimunes

Esses fármacos exigem monitorização laboratorial devido ao risco de toxicidade hematológica, hepática e renal.

Terapias imunológicas modernas

As terapias imunológicas visam modular respostas imunes anormais, reduzir a inflamação e prevenir danos teciduais nas doenças autoimunes.

CLASSES TERAPÊUTICAS	MECANISMO DE AÇÃO	EXEMPLOS DE MEDICAMENTOS	DOENÇAS AUTOIMUNES PRINCIPALMENTE TRATADAS	OBSERVAÇÕES IMPORTANTES
Anticorpos monoclonais (terapias biológicas)	Ligam-se a alvos específicos de células, citocinas ou moléculas de adesão, modulando respostas imunes. 	• Rituximabe (anti-CD20) • Belimumabe (anti-BAFF) • Ustequinumabe (anti-IL-12/23) • Secuquinumabe (anti-IL-17A) • Infliximabe, Adalimumabe (anti-TNF-α) • Tocilizumabe (anti-IL-6R)	• Lúpus eritematoso sistêmico • Artrite reumatoide • Espondilite anquilosante • Psoríase • Doença de Crohn • Vasculites • Arterite de células gigantes	• Alta eficácia em doenças moderadas a graves • Risco aumentado de infecções • Triagem para tuberculose e hepatites • Administração por via venosa ou subcutânea • Monitorizar eventos adversos específicos de cada droga
Inibidores de células T e coestimulação	Bloqueiam ativação, proliferação ou coestimulação de linfócitos T. 	• Abatacepte (CTLA-4-Ig) • Belatacepte (anti-CD80/86) • Ciclosporina • Tacrolimo • Sirolimo	• Artrite reumatoide • Lúpus eritematoso sistêmico • Psoríase • Doença inflamatória intestinal • Prevenção de rejeição em transplantes	• Úteis quando há ativação exacerbada de LT • Monitorizar função renal e pressão arterial • Risco de infecções oportunistas • Necessidade de monitorização laboratorial
Depleção de linfócitos B	Reduzem o número de linfócitos B (CD20+). 	• Rituximabe (anti-CD20) • Ofatumumabe (anti-CD20)	• Lúpus eritematoso sistêmico • Granulomatose com poliangeíte • Pênfigo vulgar • Esclerose múltipla (em casos selecionados)	• Redução sustentada de autoanticorpos • Risco de infecções (inclusive zóster) • Reações infusionais possíveis • Vacinação idealmente antes do tratamento
Inibidores de citocinas	Bloqueiam citocinas pró-inflamatórias chave no patogênese autoimune. 	• Tocilizumabe (anti-IL-6R) • Anakinra (anti-IL-1R) • Canacinumabe (anti-IL-1β) • Ustequinumabe (anti-IL-12/23) • Secuquinumabe (anti-IL-17A)	• Artrite reumatoide • Arterite de células gigantes • Doença de Still do adulto • Espondilite anquilosante • Psoríase	• Eficazes na redução da inflamação sistêmica • Monitorizar sinais de infecção • Alterações laboratoriais (PCR, neutropenia) • Atenção para reativação de tuberculose
Imunoglobulinas intravenosas (IVIG)	Modulam atividade imune através de mecanismos: bloqueiam autoanticorpos, bloqueiam receptores Fc e modulam citocinas. 	• Imunoglobulina humana intravenosa	• Púrpura trombocitopênica imune • Síndrome de Guillain-Barré • Doença de Kawasaki • Miastenia gravis (exacerbação) • Outras doenças autoimunes selecionadas	• Efeito imunomodulador amplo • Geralmente bem tolerada • Reações adversas: cefaleia, febre, trombose • Alto custo
Inibidores de moléculas pequenas (terapias-alvo)	Inibem vias de sinalização intracelular essenciais para ativação imune. 	• Tofacitinibe (inibidor de JAK) • Upadacitinibe (inibidor de JAK) • Baricitinibe (inibidor de JAK) • Apremilaste (inibidor de PDE4)	• Artrite reumatoide • Psoríase • Artrite psoriásica • Dermatite atópica (em avaliação)	• Administração oral • Resposta rápida em alguns casos • Risco de infecções e eventos trombóticos • Necessitam monitorização laboratorial

PONTO-CHAVE: A escolha da terapia depende da doença, gravidade, perfil do paciente e comorbidades.
O tratamento precoce e personalizado melhora os resultados e previne danos irreversíveis.

Figura 6. Terapias imunológicas

Terapias biológicas

O desenvolvimento dos anticorpos monoclonais revolucionou o tratamento de diversas doenças autoimunes.

Entre os principais agentes destacam-se:

Medicamento	Alvo terapêutico
Infliximabe	TNF-α
Adalimumabe	TNF-α
Etanercepte	TNF-α
Rituximabe	Linfócitos B (CD20)
Tocilizumabe	Receptor da IL-6
Belimumabe	BLyS
Secuquinumabe	IL-17

Essas terapias permitem maior controle da inflamação e podem reduzir a necessidade de corticosteroides.

Novas terapias imunológicas

Nos últimos anos, surgiram medicamentos que interferem em vias específicas da resposta imune:

- Inibidores de JAK.
- Anticorpos anti-interleucinas.
- Terapias celulares.
- Medicina personalizada baseada em marcadores genéticos.

Esses avanços vêm modificando significativamente o prognóstico de muitas doenças autoimunes.

Monitorização e acompanhamento

O acompanhamento clínico regular é essencial para:

- Avaliar a atividade da doença.
- Identificar efeitos adversos dos medicamentos.
- Ajustar o tratamento.
- Prevenir complicações.
- Detectar precocemente infecções.

O tratamento ideal deve buscar o equilíbrio entre o controle da resposta autoimune e a preservação das defesas normais do organismo.

Aspectos importantes

✓ O tratamento varia conforme a doença e os órgãos acometidos.
✓ Corticosteroides e imunossupressores continuam sendo pilares terapêuticos.
✓ As terapias biológicas revolucionaram o manejo de muitas doenças autoimunes.
✓ O acompanhamento prolongado é fundamental.
✓ O objetivo do tratamento é controlar a inflamação e preservar a qualidade de vida.

Pérola clínica

O tratamento das doenças autoimunes evoluiu consideravelmente nas últimas décadas, permitindo que muitos pacientes alcancem controle adequado da doença e mantenham suas atividades habituais.

Resumo do capítulo

✓ A tolerância imunológica impede a destruição dos tecidos próprios.
✓ A perda da tolerância leva ao aparecimento das doenças autoimunes.
✓ Autoanticorpos, imunocomplexos e linfócitos T participam da lesão tecidual.
✓ Fatores genéticos e ambientais atuam conjuntamente.
✓ O diagnóstico depende da correlação clínica e laboratorial.
✓ Novas terapias biológicas modificaram o prognóstico dessas doenças.
✓ O quadro clinico das doenças autoimunes serão abordados em outro capítulo clínico.

Capítulo 5 – Questões Comentadas e Revisão

IMUNIDADE INATA

Questão 1

A imunidade inata constitui a primeira linha de defesa do organismo contra agentes infecciosos. Diferentemente da resposta imune adaptativa, seus mecanismos podem atuar rapidamente após a entrada de um microrganismo. Assinale a alternativa que apresenta componentes característicos da imunidade inata.

A) Linfócitos B, plasmócitos e anticorpos específicos.
B) Linfócitos T CD4+, linfócitos T CD8+ e células de memória.
C) Neutrófilos, macrófagos e células NK.
D) Plasmócitos, imunoglobulinas e linfócitos B de memória.
E) Linfócitos T reguladores, plasmócitos e anticorpos IgG.

Questão 2

A pele e as mucosas representam importantes mecanismos de proteção contra a entrada de agentes infecciosos. Um paciente com queimaduras extensas apresenta maior suscetibilidade a infecções porque perdeu parcialmente.

A) a capacidade dos linfócitos B de produzir anticorpos.
B) uma importante barreira física da imunidade inata.
C) a memória imunológica adquirida após infecções anteriores.
D) a capacidade dos linfócitos T de reconhecer antígenos.
E) a produção de imunoglobulinas pelas células plasmáticas.

Questão 3

Macrófagos e outras células da imunidade inata conseguem reconhecer rapidamente determinados componentes compartilhados por diferentes microrganismos. Esse reconhecimento ocorre porque essas células apresentam.

A) anticorpos específicos em sua superfície, produzidos após exposição prévia ao agente infeccioso.

B) receptores Toll de reconhecimento de padrões (PRRs), capazes de identificar padrões moleculares presentes em grupos de microrganismos.
C) receptores produzidos exclusivamente após a apresentação do antígeno pelos linfócitos B.
D) imunoglobulinas de memória capazes de reconhecer qualquer microrganismo invasor.
E) receptores que sofrem rearranjo gênico após cada nova infecção.

Questão 4

Durante uma infecção bacteriana aguda, células da imunidade inata presentes no tecido reconhecem o agente infeccioso e liberam mediadores que promovem alterações vasculares e recrutamento de leucócitos. Esse conjunto de acontecimentos caracteriza principalmente.

A) tolerância imunológica.
B) memória imunológica.
C) resposta inflamatória.
D) produção de anticorpos.
E) seleção clonal de linfócitos.

Questão 5

Um paciente apresenta uma infecção bacteriana localizada. Poucas horas depois, grande quantidade de neutrófilos migra do sangue para o tecido infectado. A participação dessas células na defesa do organismo está relacionada principalmente à capacidade de:

A) produzir anticorpos específicos contra as bactérias.
B) originar células de memória após a infecção.
C) fagocitar e destruir microrganismos no foco infeccioso.
D) produzir imunoglobulinas responsáveis pela opsonização.
E) diferenciar-se em linfócitos T citotóxicos.

Questão 6

Durante uma infecção bacteriana aguda, neutrófilos deixam a circulação sanguínea e migram em direção ao tecido infectado. Esse deslocamento é orientado por substâncias produzidas no local da inflamação. O processo pelo qual os neutrófilos se deslocam em direção a um gradiente de substâncias químicas é denominado:

A) fagocitose.
B) opsonização.
C) quimiotaxia.
D) apresentação de antígenos.
E) produção de anticorpos.

Questão 7

Um paciente apresenta uma infecção bacteriana localizada. No tecido infectado, células capazes de fagocitar microrganismos também produzem citocinas que participam do início e da manutenção da resposta inflamatória. Entre as células abaixo, aquela que desempenha essas funções é o:

A) plasmócito.
B) macrófago.
C) linfócito B de memória.
D) linfócito T CD8+.
E) linfócito T regulador.

Questão 8

Nas primeiras horas de uma infecção viral, antes que se desenvolva uma resposta adaptativa específica, determinadas células são capazes de reconhecer e destruir células infectadas pelo vírus. As células da imunidade inata que exercem essa função são:

A) células NK.
B) plasmócitos.
C) eosinófilos.
D) linfócitos B.
E) neutrófilos.

Questão 9

Durante uma infecção viral, células infectadas produzem interferons do tipo I, especialmente IFN-α e IFN-β. Essas moléculas são importantes para a defesa inicial contra os vírus porque:

A) induzem diretamente a produção de anticorpos específicos.
B) provocam expansão clonal dos linfócitos B.
C) estimulam a formação de imunocomplexos.
D) induzem um estado antiviral nas células vizinhas, dificultando a disseminação do vírus.
E) promovem exclusivamente a fagocitose de partículas virais pelos neutrófilos.

Questão 10

O sistema complemento participa da imunidade inata por diferentes mecanismos. Um deles consiste em recobrir a superfície de microrganismos, facilitando seu reconhecimento e sua fagocitose. O componente do complemento que exerce importante função de opsonização é:

A) C1q.
B) C2.
C) C3b.
D) C5a.
E) C9.

Questão 11

As células dendríticas exercem importante função na integração entre a imunidade inata e a imunidade adaptativa. Essa função está relacionada principalmente à capacidade dessas células de:

A) produzir grandes quantidades de anticorpos.
B) capturar antígenos nos tecidos e apresentá-los aos linfócitos T.
C) destruir exclusivamente células infectadas por vírus.
D) produzir as proteínas do sistema complemento.
E) transformar-se em plasmócitos após contato com antígenos.

Questão 12

Um adolescente apresenta episódios recorrentes de meningite causada por Neisseria meningitidis. A investigação imunológica demonstra deficiência dos componentes C5 a C9 do sistema complemento. Essa deficiência compromete principalmente:

A) a produção de anticorpos pelos plasmócitos.
B) a formação do complexo de ataque à membrana.
C) a atividade citotóxica das células NK.
D) a apresentação de antígenos aos linfócitos T.
E) a produção de interferons do tipo I.

Questão 13

Durante uma infecção bacteriana, determinadas proteínas do sistema complemento são ativadas e participam da resposta inflamatória. Entre os efeitos dessa ativação encontram-se opsonização, recrutamento de células inflamatórias e lise de determinados microrganismos. Com relação ao sistema complemento, é correto afirmar que:

A) atua exclusivamente na imunidade adaptativa.
B) sua ativação depende sempre da presença prévia de anticorpos.
C) participa de mecanismos efetores importantes da defesa contra microrganismos.
D) é produzido exclusivamente pelos linfócitos B.
E) sua única função é formar o complexo de ataque à membrana.

Questão 14

Uma bactéria consegue penetrar através de uma lesão da pele. Pouco tempo depois, ocorre vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e migração de leucócitos para o tecido. Essas alterações têm como principal finalidade:

A) impedir completamente a circulação sanguínea no local.
B) facilitar a chegada de células e moléculas de defesa ao foco da infecção.
C) induzir a produção imediata de anticorpos de alta afinidade.
D) estimular a formação de células de memória.
E) impedir a atividade dos fagócitos.

Questão 15

Após alcançar o local de uma infecção bacteriana, um neutrófilo reconhece, engloba e internaliza uma bactéria, que posteriormente será submetida a mecanismos intracelulares de destruição. O processo de englobamento do microrganismo é denominado:

A) diapedese.
B) quimiotaxia.
C) fagocitose.
D) opsonização.
E) apresentação de antígeno.

Questão 16

Um paciente desenvolve uma infecção viral aguda. Antes da formação de anticorpos específicos e da expansão dos linfócitos T citotóxicos, mecanismos da imunidade inata contribuem para limitar a multiplicação e a disseminação do vírus. Entre esses mecanismos, destaca-se:

A) a produção de IgG de alta afinidade pelos plasmócitos.
B) a formação de células B de memória.
C) a ação dos interferons do tipo I e das células NK.
D) a expansão clonal de linfócitos T CD8+ específicos.
E) a produção de IgA após diferenciação dos linfócitos B.

Questão 17

Durante uma infecção bacteriana, determinadas moléculas podem se depositar sobre a superfície do microrganismo, facilitando seu reconhecimento e sua captura por células fagocíticas. Esse mecanismo de defesa é denominado:

A) Quimiotaxia.
B) Diapedese.
C) Opsonização.
D) Citotoxicidade.
E) Degranulação.

Questão 18

Determinadas células da imunidade inata são capazes de destruir células tumorais ou infectadas por vírus por meio da indução de apoptose, sem necessidade de sensibilização antigênica prévia. As células descritas são:

A) linfócitos B.
B) linfócitos T auxiliares.
C) monócitos.
D) células NK.
E) células dendríticas.

Questão 19

Entre as células do sistema imunológico, algumas apresentam elevada capacidade de capturar antígenos nos tecidos e apresentá-los aos linfócitos T, estabelecendo importante ligação entre as respostas inata e adaptativa. As células mais especializadas nessa função são:

A) neutrófilos.
B) mastócitos.
C) células dendríticas.
D) células NK.
E) eosinófilos.

Questão 20

A imunidade inata e a adaptativa apresentam características distintas, embora atuem de maneira integrada na defesa contra agentes infecciosos. Assinale a alternativa correta:

A) A memória imunológica constitui característica fundamental da resposta imune inata.
B) Neutrófilos e células NK participam exclusivamente da imunidade adaptativa.
C) A imunidade inata depende da produção prévia de anticorpos específicos contra o agente infeccioso.
D) A imunidade adaptativa apresenta reconhecimento específico de antígenos, enquanto a imunidade inata reconhece padrões moleculares associados aos microrganismos.
E) A resposta inata ocorre somente depois da ativação dos linfócitos B e T.

GABARITO COMENTADO

Questão 1 — Resposta correta: C

Neutrófilos, macrófagos e células NK são importantes componentes celulares da imunidade inata. Atuam precocemente na defesa contra agentes infecciosos, sem depender da expansão clonal de linfócitos específicos.

Questão 2 — Resposta correta: B

A pele constitui uma das principais barreiras físicas da imunidade inata. Quando sua integridade é comprometida, como nas queimaduras extensas, microrganismos encontram maior facilidade para penetrar nos tecidos e causar infecções.

Questão 3 — Resposta correta: B

As células da imunidade inata possuem receptores Toll de reconhecimento de padrões (PRRs) geneticamente determinados. Esses receptores reconhecem padrões moleculares comuns a diferentes grupos de microrganismos, denominados PAMPs, permitindo uma resposta rápida sem necessidade de contato prévio.

Questão 4 — Resposta correta: C

A inflamação é um mecanismo fundamental da imunidade inata. O reconhecimento do agente infeccioso induz a produção de mediadores que provocam alterações vasculares e promovem o recrutamento de leucócitos para o local da infecção.

Questão 5 — Resposta correta: C

Os neutrófilos são rapidamente recrutados para os locais de infecção bacteriana. Entre suas principais funções estão a fagocitose e a destruição de microrganismos por mecanismos microbicidas.

Questão 6 — Resposta correta: C

A quimiotaxia é o deslocamento orientado dos leucócitos em direção a um gradiente de substâncias químicas produzidas no local da infecção ou inflamação. Esse mecanismo direciona os neutrófilos para o foco infeccioso.

Questão 7 — Resposta correta: B

Os macrófagos participam da imunidade inata por meio da fagocitose de microrganismos e da produção de citocinas inflamatórias. Também podem apresentar antígenos e contribuir para a ativação da resposta imune adaptativa.

Questão 8 — Resposta correta: A

As células NK participam da defesa precoce contra infecções virais. São capazes de reconhecer e destruir células infectadas antes do desenvolvimento da resposta específica dos linfócitos T citotóxicos.

Questão 9 — Resposta correta: D

Os interferons do tipo I, principalmente IFN-α e IFN-β, são produzidos durante infecções virais e induzem um estado antiviral nas células vizinhas, reduzindo a replicação e a disseminação dos vírus.

Questão 10 — Resposta correta: C

O C3b é uma importante opsonina do sistema complemento. Ao se depositar na superfície dos microrganismos, facilita seu reconhecimento e sua fagocitose por neutrófilos e macrófagos.

Questão 11 — Resposta correta: B

As células dendríticas capturam antígenos nos tecidos, migram para os órgãos linfoides e os apresentam aos linfócitos T. Dessa forma, estabelecem importante ligação entre a imunidade inata e a adaptativa.

Questão 12 — Resposta correta: B

Os componentes C5 a C9 participam da formação do complexo de ataque à membrana (MAC). Deficiências desses componentes aumentam particularmente a suscetibilidade a infecções recorrentes por Neisseria.

Questão 13 — Resposta correta: C

O sistema complemento participa de vários mecanismos de defesa contra microrganismos, incluindo opsonização, recrutamento de células inflamatórias e formação do complexo de ataque à membrana.

Questão 14 — Resposta correta: B

A vasodilatação, o aumento da permeabilidade vascular e o recrutamento de leucócitos permitem que células e moléculas da imunidade alcancem rapidamente o tecido infectado, contribuindo para a eliminação do agente infeccioso.

Questão 15 — Resposta correta: C

A fagocitose consiste no reconhecimento, englobamento e internalização de partículas ou microrganismos por células como neutrófilos e macrófagos, seguida de mecanismos intracelulares destinados à sua destruição.

Questão 16 — Resposta correta: C

Nas fases iniciais das infecções virais, os interferons do tipo I reduzem a multiplicação viral e as células NK destroem células infectadas. Esses mecanismos atuam antes do desenvolvimento completo da resposta adaptativa.

Questão 17 — Resposta correta: C

A opsonização consiste no revestimento da superfície de um microrganismo por moléculas denominadas opsoninas, facilitando seu reconhecimento e sua fagocitose por neutrófilos e macrófagos. Entre as principais opsoninas da imunidade inata encontra-se o C3b, componente do sistema complemento.

Questão 18 — Resposta correta: D

As células NK possuem atividade citotóxica e podem destruir células infectadas por vírus e determinadas células tumorais. Sua atuação não depende de sensibilização antigênica prévia.

Questão 19 — Resposta correta: C

As células dendríticas são particularmente eficientes na captura e apresentação de antígenos aos linfócitos T, desempenhando papel fundamental na ligação entre a imunidade inata e a resposta adaptativa.

Questão 20 — Resposta correta: D

A imunidade inata reconhece padrões moleculares comuns a grupos de microrganismos por meio de receptores de reconhecimento de padrões (PRRs). A imunidade adaptativa, por sua vez, caracteriza-se pelo reconhecimento altamente específico de antígenos por linfócitos B e T.

CONCEITOS ESSENCIAIS

• A imunidade inata constitui a primeira linha de defesa do organismo e atua rapidamente contra agentes infecciosos.

• A pele e as mucosas constituem importantes barreiras físicas da imunidade inata, dificultando a entrada de microrganismos.

• As células da imunidade inata possuem receptores Toll de reconhecimento de padrões (PRRs), geneticamente determinados, capazes de reconhecer padrões moleculares presentes em diferentes grupos de microrganismos.

• Os PAMPs são padrões moleculares associados aos microrganismos e reconhecidos por receptores Toll da imunidade inata.

• Os DAMPs são sinais provenientes de células lesionadas ou necróticas e podem desencadear uma resposta inflamatória mesmo na ausência de infecção.

• A inflamação é um importante mecanismo da imunidade inata. Vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e recrutamento de leucócitos facilitam a chegada de células e moléculas de defesa ao tecido afetado.

• Os neutrófilos são rapidamente recrutados para os focos de infecção, especialmente bacteriana, onde exercem intensa atividade fagocítica e microbicida.

• A quimiotaxia orienta a migração dos leucócitos em direção ao local da infecção ou inflamação.

• Os macrófagos fagocitam microrganismos, produzem citocinas inflamatórias e também podem participar da apresentação de antígenos.

• A fagocitose compreende o reconhecimento, o englobamento e a internalização de microrganismos, seguidos por mecanismos destinados à sua destruição.

• As células NK exercem atividade citotóxica precoce contra células infectadas por vírus e determinadas células tumorais, sem necessidade de sensibilização antigênica prévia.

• Os interferons do tipo I, especialmente IFN-α e IFN-β, são importantes na defesa antiviral e induzem um estado antiviral nas células vizinhas.

• As células dendríticas capturam antígenos nos tecidos e os apresentam aos linfócitos T, estabelecendo importante ligação entre as imunidades inata e adaptativa.

• O sistema complemento participa da defesa por diferentes mecanismos, incluindo opsonização, inflamação e lise de determinados microrganismos.

• O C3b atua como importante opsonina, facilitando o reconhecimento e a fagocitose dos microrganismos.

• Os componentes C5 a C9 formam o complexo de ataque à membrana (MAC). Deficiências desses componentes estão particularmente associadas a infecções recorrentes por Neisseria.

• A imunidade inata e a adaptativa atuam de forma integrada: a primeira proporciona uma resposta rápida baseada no reconhecimento de padrões, enquanto a segunda desenvolve respostas altamente específicas para os antígenos.

Capítulo 2. Resposta Imune Adaptativa

Questão 1

A resposta imune adaptativa apresenta propriedades que permitem distinguir esse mecanismo da imunidade inata. Assinale a alternativa que melhor caracteriza a imunidade adaptativa.

A) Reconhece exclusivamente padrões moleculares compartilhados por diferentes microrganismos.
B) Atua sem participação de linfócitos.
C) Caracteriza-se pela especificidade antigênica e pela capacidade de gerar memória imunológica.
D) É mediada principalmente por neutrófilos e células NK.
E) Apresenta resposta de igual intensidade em todas as exposições ao mesmo antígeno.

Questão 2

Durante uma infecção viral, ocorre ativação da resposta imune adaptativa. Em relação aos mecanismos envolvidos nessa resposta, assinale a alternativa correta.

A) A ativação de linfócitos B e T depende do reconhecimento específico de antígenos virais, e linfócitos B ativados podem produzir anticorpos neutralizantes.
B) A resposta ocorre de maneira idêntica a cada nova exposição ao mesmo vírus.
C) Os linfócitos T reconhecem exclusivamente proteínas virais intactas presentes nos vírus extracelulares.
D) A resposta adaptativa reconhece apenas padrões moleculares compartilhados por diferentes vírus.
E) Neutrófilos e células NK são os principais responsáveis pela especificidade da resposta adaptativa.

Questão 3

Uma célula dendrítica fagocita uma bactéria extracelular, migra para um linfonodo e ativa linfócitos T auxiliares. O reconhecimento do antígeno ocorrerá predominantemente por meio de:

A) HLA classe I apresentado aos linfócitos T CD8+.
B) HLA classe II apresentado aos linfócitos T CD4+.
C) IgM de membrana apresentada aos linfócitos B.
D) FcεRI apresentado aos mastócitos.
E) CR1 apresentado aos macrófagos.

Questão 4

Na resposta imune primária contra um antígeno proteico, qual classe de imunoglobulina é produzida inicialmente antes da ocorrência da troca de classe?

A) IgA.
B) IgE.
C) IgD.
D) IgM.
E) IgG.

Questão 5

Durante uma infecção viral, determinados linfócitos reconhecem antígenos apresentados na superfície das células infectadas e promovem sua destruição. Essas células são:

A) linfócitos B.
B) plasmócitos.
C) linfócitos T citotóxicos.
D) neutrófilos.
E) mastócitos.

Questão 6

Na resposta imune humoral, a principal população celular responsável pelo reconhecimento do antígeno e que, após ativação, pode originar células produtoras de anticorpos é constituída por:

A) linfócitos B.
B) linfócitos T CD8+.
C) células NK.
D) neutrófilos.
E) macrófagos.

Questão 7

A síndrome de DiGeorge acontece pela ausência do timo. Os pacientes podem apresentar:

A) linfócitos B e produção de anticorpos normais.
B) linfócitos T CD8+ ausentes e T CD4+ presentes
C) células NK ausentes
D) linfócitos T ausentes e resposta de anticorpos diminuída
E) hipergamaglobulinemia compensatória

Questão 8

Em relação às células que participam da resposta imunológica, assinale a alternativa correta.

A) Os mastócitos são encontrados predominantemente no sangue, enquanto os basófilos permanecem nos tecidos.
B) Linfócitos T reguladores periféricos podem produzir citocinas imunorreguladoras, como IL-10 e TGF-β.
C) Os neutrófilos são responsáveis pela memória imunológica de longa duração.
D) Os linfócitos B somente produzem anticorpos quando obrigatoriamente estimulados por linfócitos T auxiliares.
E) As células NK constituem a principal população responsável pela produção de anticorpos.

Questão 9

A especificidade constitui uma característica fundamental da imunidade adaptativa. A região particular de uma molécula antigênica reconhecida pelos receptores dos linfócitos ou pelos anticorpos é denominada:

A) hapteno.
B) citocina.
C) epítopo.
D) imunocomplexo.
E) opsonina.

Questão 10

Na resposta imune adaptativa contra uma infecção viral, é correto afirmar que:

A) os linfócitos B e T reconhecem antígenos específicos, e os linfócitos B ativados podem originar células produtoras de anticorpos neutralizantes.
B)As células NK são as mais importantes
C)Os mastócitos auxiliam a resposta pela sua produção de histamina
D)O interferon produzido pelos LB ajudam na destruição dos vírus.
E)A imunidade adaptativa estimula à imunidade inata a responder contra os vírus.

Questão 11

Após o primeiro contato com determinado antígeno, alguns linfócitos permanecem no organismo por longos períodos. Em uma segunda exposição ao mesmo antígeno, a resposta tende a ser mais rápida e intensa. Esse fenômeno está relacionado:

A) à atividade fagocítica dos neutrófilos.
B) à formação de linfócitos de memória.
C) à ativação inespecífica do sistema complemento.
D) à ação exclusiva das células NK.
E) à produção de interferons do tipo I.

Questão 12

Os linfócitos T auxiliares (CD4+) exercem importante papel na coordenação da resposta imune adaptativa. Após sua ativação, essas células podem:

A) produzir imunoglobulinas e secretá-las diretamente no plasma.
B) fagocitar bactérias e destruí-las nos fagolisossomos.
C) produzir citocinas que regulam e ativam outras células do sistema imunológico.
D) formar o complexo de ataque à membrana.
E) substituir os neutrófilos na resposta inflamatória aguda.

Questão 13

A vacinação pode conferir proteção duradoura contra determinadas doenças infecciosas mesmo sem causar a doença correspondente. Essa proteção ocorre principalmente porque a vacinação:

A) mantém neutrófilos permanentemente ativados.
B) promove uma resposta imune específica e formação de células de memória.
C) impede qualquer contato futuro do organismo com o agente infeccioso.
D) estimula exclusivamente os mecanismos da imunidade inata.
E) produz anticorpos inespecíficos contra diferentes microrganismos.

Questão 14

Após serem ativados pelo reconhecimento de um antígeno, determinados linfócitos proliferam e originam uma população de células com a mesma especificidade antigênica. Esse processo é denominado:

A) fagocitose.
B) opsonização.
C) expansão clonal.
D) quimiotaxia.
E) diapedese.

Questão 15

Em uma resposta imune humoral, um linfócito B ativado pode diferenciar-se em uma célula especializada na produção e secreção de grandes quantidades de anticorpos. Essa célula é denominada:

A) macrófago.
B) plasmócito.
C) célula NK.
D) linfócito T citotóxico.
E) célula dendrítica.

Questão 16

A resposta imunológica desenvolvida após uma segunda exposição ao mesmo antígeno apresenta características diferentes da resposta primária. Em condições normais, a resposta secundária caracteriza-se por:

A) ser mais lenta e produzir menor quantidade de anticorpos.
B) depender exclusivamente da ativação de neutrófilos.
C) ser mais rápida e intensa devido à presença de células de memória.
D) ocorrer apenas por mecanismos da imunidade inata.
E) não apresentar especificidade para o antígeno.

Questão 17

Em relação à resposta imune mediada por linfócitos T, assinale a alternativa correta.

A) Os linfócitos T reconhecem antígenos livres diretamente no plasma.
B) Os linfócitos T CD8+ podem reconhecer células infectadas e promover sua destruição.
C) Os linfócitos T CD4+ diferenciam-se em plasmócitos produtores de anticorpos.
D) Os linfócitos T são responsáveis pela síntese das proteínas do complemento.
E) A ativação dos linfócitos T ocorre independentemente da apresentação de antígenos.

Questão 18

Uma pessoa vacinada contra determinado agente infeccioso entra em contato com esse microrganismo alguns anos depois e desenvolve rapidamente uma resposta imunológica específica. Essa resposta mais eficiente é explicada principalmente:

A) pela permanência do antígeno da vacina durante vários anos no organismo.

B) pela produção contínua e obrigatória de grandes quantidades de anticorpos desde a vacinação.
C) pela existência de células de memória formadas durante a resposta imunológica inicial.
D) pela ativação inespecífica dos neutrófilos pela vacina.
E) pelo aumento permanente da atividade das células NK.

Questão 19

A imunidade humoral e a imunidade celular constituem dois componentes da resposta imune adaptativa. Assinale a alternativa que relaciona corretamente o mecanismo e seu principal componente efetor.

A) Imunidade humoral — neutrófilos.
B) Imunidade celular — anticorpos produzidos por plasmócitos.
C) Imunidade humoral — anticorpos produzidos por linfócitos B diferenciados em plasmócitos.
D) Imunidade celular — sistema complemento exclusivamente.
E) Imunidade humoral — células NK.

Questão 20

Durante a resposta imunológica contra um agente infeccioso, ocorre seleção dos linfócitos que possuem receptores capazes de reconhecer especificamente determinado antígeno. Esses linfócitos são ativados, proliferam e originam células efetoras e de memória. Esse mecanismo explica:

A) a ausência de especificidade da imunidade adaptativa.
B) a seleção e expansão clonal dos linfócitos específicos para o antígeno.
C) a atuação exclusiva da imunidade inata.
D) a produção de anticorpos pelos neutrófilos.
E) o reconhecimento de todos os antígenos por um único receptor.

GABARITO COMENTADO

Questão 1 — Resposta correta: C

A imunidade adaptativa caracteriza-se pela elevada especificidade para os antígenos e pela formação de memória imunológica. Essas propriedades permitem respostas mais eficientes em exposições subsequentes ao mesmo antígeno.

Questão 2 — Resposta correta: A

Na resposta adaptativa contra vírus, linfócitos B e T reconhecem antígenos

específicos. Os linfócitos B ativados podem diferenciar-se em plasmócitos e produzir anticorpos capazes de neutralizar partículas virais.

Questão 3 — Resposta correta: B

As células dendríticas são as principais responsáveis pela apresentação de antígenos para os linfócitos T auxiliares.

Questão 4 — Resposta correta: D

A IgM é a primeira imunoglobulina produzida durante a resposta humoral primária. Posteriormente, sob influência das citocinas e da interação entre linfócitos T e B, ocorre a troca de classe para IgG, IgA ou IgE, mantendo-se a mesma especificidade antigênica.

Questão 5 — Resposta correta: C

Os linfócitos T citotóxicos reconhecem antígenos de células infectadas e podem promover sua destruição. Esse mecanismo é particularmente importante na defesa contra infecções virais.

Questão 6 — Resposta correta: A

Os linfócitos B são as células fundamentais da imunidade humoral. Após ativação, proliferam e podem diferenciar-se em plasmócitos produtores de anticorpos e em células B de memória.

Questão 7 — Resposta correta: D

A falta do timo acarreta ausência de linfócitos T e a falta de cooperação dos LT com LB acarreta diminuição na produção e especialmente na qualidade dos anticorpos.

Questão 8 — Resposta correta: B

Os linfócitos T reguladores participam do controle da resposta imunológica. Citocinas imunorreguladoras, como IL-10 e TGF-β, contribuem para limitar respostas excessivas e manter a tolerância imunológica.

Questão 9 — Resposta correta: C

Epítopo corresponde à parte específica de um antígeno que é reconhecida pelos componentes da resposta imune adaptativa, contribuindo para sua elevada especificidade.

Questão 10 — Resposta correta: A

Na resposta adaptativa antiviral, linfócitos B podem originar plasmócitos produtores de anticorpos neutralizantes, enquanto diferentes populações de linfócitos T participam da coordenação da resposta e da eliminação de células infectadas.

Questão 11 — Resposta correta: B

Após uma resposta imune, parte dos linfócitos específicos permanece como células de memória. Em uma nova exposição ao mesmo antígeno, essas células permitem uma resposta mais rápida e eficiente.

Questão 12 — Resposta correta: C

Os linfócitos T CD4+ exercem importante função reguladora e coordenadora por meio da produção de citocinas que influenciam a ativação e a função de outras células do sistema imunológico.

Questão 13 — Resposta correta: B

A vacinação induz uma resposta imunológica específica sem necessidade de desenvolvimento da doença natural. A formação de células de memória permite resposta mais eficiente em uma exposição posterior ao agente infeccioso.

Questão 14 — Resposta correta: C

A expansão clonal ocorre quando um linfócito específico para determinado antígeno é ativado e prolifera, originando numerosas células com a mesma especificidade antigênica.

Questão 15 — Resposta correta: B

O plasmócito é a célula especializada na produção e secreção de grandes quantidades de anticorpos e resulta da diferenciação de linfócitos B ativados.

Questão 16 — Resposta correta: C

A resposta secundária geralmente é mais rápida e intensa do que a resposta primária devido à presença de células de memória geradas no primeiro contato com o antígeno.

Questão 17 — Resposta correta: B

Os linfócitos T CD8+ exercem função citotóxica e podem reconhecer e destruir células infectadas, constituindo importante mecanismo da imunidade celular.

Questão 18 — Resposta correta: C

A vacinação promove a formação de células de memória específicas. Quando ocorre novo contato com o mesmo antígeno, essas células são rapidamente ativadas e permitem uma resposta mais eficiente.

Questão 19 — Resposta correta: C

A imunidade humoral é mediada principalmente por anticorpos produzidos pelos plasmócitos derivados de linfócitos B ativados. Esses anticorpos reconhecem especificamente seus respectivos antígenos.

Questão 20 — Resposta correta: B

A seleção clonal ocorre quando o antígeno seleciona linfócitos que possuem receptores específicos para reconhecê-lo. Após a ativação, esses linfócitos proliferam e originam células efetoras e células de memória com a mesma especificidade antigênica.

CONCEITOS ESSENCIAIS

• A imunidade adquirida ou adaptativa caracteriza-se pela especificidade no reconhecimento dos antígenos e pela capacidade de desenvolver memória imunológica.

• Os linfócitos B e T são as principais células da imunidade adaptativa.

• A imunidade humoral é mediada pelos linfócitos B e pelos anticorpos produzidos após sua diferenciação em plasmócitos.

• Os plasmócitos são células especializadas na produção e secreção de grandes quantidades de anticorpos.

• A imunidade celular é mediada principalmente pelos linfócitos T.

• Os linfócitos T CD4+ exercem importante função na coordenação da resposta imunológica por meio da produção de citocinas e da interação com outras células do sistema imune.

• Os linfócitos T CD8+ apresentam atividade citotóxica e podem destruir células infectadas, sendo particularmente importantes na defesa contra infecções virais.

• Os linfócitos T reguladores contribuem para o controle das respostas imunológicas e para a manutenção da tolerância imunológica.

• Epítopo é a região específica de um antígeno reconhecida pelos componentes da resposta imune adaptativa.

• A elevada especificidade da imunidade adaptativa decorre da existência de populações de linfócitos com diferentes receptores capazes de reconhecer diferentes antígenos.

• Quando um antígeno encontra um linfócito com receptor específico, ocorre sua ativação e proliferação. Esse processo é denominado seleção e expansão clonal.

• Após a expansão clonal, os linfócitos ativados podem originar células efetoras e células de memória.

• As células de memória permanecem no organismo após o primeiro contato com o antígeno e possibilitam resposta mais rápida e intensa em exposições posteriores.

• A resposta imune primária ocorre no primeiro contato com determinado antígeno, produzindo inicialmente IgM e depois IgG, enquanto a resposta secundária ocorre após nova exposição e geralmente é mais rápida e eficiente.

• A memória imunológica constitui o princípio fundamental da vacinação. A exposição ao antígeno vacinal induz uma resposta específica e a formação de células de memória.

• Anticorpos podem neutralizar microrganismos e toxinas e contribuir para sua eliminação por outros mecanismos do sistema imunológico.

• A resposta contra infecções virais envolve tanto a imunidade humoral, com produção de anticorpos neutralizantes, quanto a imunidade celular, especialmente pela ação dos linfócitos T citotóxicos.

• As células dendríticas participam da ligação entre as imunidades inata e adaptativa ao capturar antígenos e apresentá-los aos linfócitos T.

• A imunidade inata e a imunidade adaptativa não atuam isoladamente. Seus mecanismos são integrados e complementares na defesa do organismo.

• As principais características da imunidade adaptativa podem ser resumidas em: especificidade, diversidade, expansão clonal, diferenciação em células efetoras e formação de memória imunológica.

Questão 1

As reações de hipersensibilidade são tradicionalmente classificadas segundo Gell e Coombs. Em relação aos mecanismos imunológicos envolvidos, assinale a alternativa correta:

A) A hipersensibilidade tipo I é mediada principalmente por imunocomplexos circulantes e ativação do complemento.
B) A hipersensibilidade tipo II ocorre exclusivamente por lise celular mediada pelo complemento.
C) A hipersensibilidade tipo III decorre da formação e deposição de imunocomplexos, com ativação do complemento e recrutamento de células inflamatórias.
D) A hipersensibilidade tipo IV é mediada predominantemente por anticorpos IgG dirigidos contra antígenos teciduais.
E) A hipersensibilidade tipo I caracteriza-se principalmente pela ativação de linfócitos T citotóxicos.

Questão 2

Um paciente de 5 anos de idade foi levado ao pronto-socorro por apresentar lesões de pele arroxeadas e urina avermelhada. A mãe referiu que criança teve uma amidalite tratada com amoxicilina e, dias depois, iniciou com dor nas articulações do tornozelo e dos joelhos, dor abdominal e, em seguida, com lesões avermelhadas na pele, elevadas, que foram escurecendo, ficando mais arroxeadas. Ao exame físico, a criança apresentou discreto edema nos joelhos e nos tornozelos, com lesões de pele purpúricas, palpáveis, localizadas em glúteos e membros inferiores. Os exames laboratoriais evidenciaram hemograma com leucocitose e desvio à esquerda, com plaquetas normais e provas de coagulação normais. O exame de urina mostrou hematúria e proteinúria. De acordo com a classificação de Gell e Coombs, qual o tipo de hipersensibilidade envolvido no quadro clínico do paciente?

A) Hipersensibilidade tipo I, mediada por IgE.
B) Hipersensibilidade tipo II, mediada por anticorpos contra antígenos celulares.
C) Hipersensibilidade tipo III, relacionada à deposição de imunocomplexos.
D) Hipersensibilidade tipo IV, mediada por linfócitos T.
E) Ativação inespecífica de mastócitos, independente de mecanismo adaptativo.

Questão 3

Em relação à hipersensibilidade imediata, assinale a alternativa correta:

A) A resposta alérgica imediata é caracteristicamente mediada por IgM e ativação do complemento.
B) A sensibilização envolve resposta imunológica por linfócitos TH2 que produzem citocinas que estimulam a produção de IgE específica e ligação dessa imunoglobulina aos receptores FcεRI dos mastócitos.
C) A fase imediata é determinada principalmente pelo recrutamento de linfócitos T CD8+ para o tecido.
D) A ativação dos mastócitos ocorre apenas durante a primeira exposição ao alérgeno.
E) A fase tardia das reações alérgicas é causada exclusivamente pela persistência da histamina liberada durante a degranulação inicial.

Questão 4

Um paciente recebe soro heterólogo e, aproximadamente uma semana depois, apresenta febre, urticária, artralgias e alterações urinárias. Qual mecanismo imunológico explica melhor esse quadro?

A) IgE específica ligada aos mastócitos, seguida de degranulação imediata.
B) Anticorpos contra antígenos presentes na superfície das células do hospedeiro.
C) Formação de complexos antígeno-anticorpo, deposição tecidual, ativação do complemento e recrutamento de neutrófilos.
D) Ativação de linfócitos T citotóxicos contra células que expressam o antígeno.
E) Estimulação de receptores celulares por autoanticorpos.

Questão 5

Um paciente apresenta eczema pruriginoso no local de contato com determinada substância. O teste de contato (patch test) é positivo após leitura tardia. Qual mecanismo imunológico fundamenta essa reação?

A) Produção de IgE específica e degranulação de mastócitos.
B) Deposição de imunocomplexos na microvasculatura cutânea.
C) Anticorpos IgG dirigidos contra a superfície dos queratinócitos, com ativação do complemento.
D) Apresentação do hapteno a linfócitos T previamente sensibilizados, seguida de resposta celular inflamatória tardia.
E) Ativação direta de eosinófilos pelo hapteno, independentemente de sensibilização prévia.

Questão 6

Uma mulher de 34 anos apresenta perda de peso, tremores, palpitações, intolerância ao calor e bócio difuso. Os exames demonstram TSH suprimido e níveis elevados de hormônios tireoidianos. Foram identificados autoanticorpos capazes de estimular o receptor de TSH. Segundo a classificação de Gell e Coombs, o mecanismo imunológico envolvido corresponde a:

A) Hipersensibilidade tipo I, pela ativação de mastócitos por IgE.
B) Hipersensibilidade tipo II.
C) Hipersensibilidade tipo III, pela deposição de imunocomplexos na tireoide.
D) Hipersensibilidade tipo IV, pela destruição exclusiva dos tireócitos por linfócitos T CD8+.
E) Reação autoimune não enquadrável nos mecanismos de hipersensibilidade.

Questão 7

Um homem de 45 anos apresenta fraqueza muscular flutuante, ptose palpebral e diplopia, com piora ao longo do dia. A investigação demonstra anticorpos contra receptores de acetilcolina na junção neuromuscular. Qual mecanismo explica melhor as manifestações clínicas?

A) Formação de imunocomplexos com deposição na placa motora.
B) Degranulação de mastócitos induzida por autoanticorpos IgE.
C) Alteração da função e redução da disponibilidade dos receptores de acetilcolina por autoanticorpos.
D) Destruição das fibras musculares exclusivamente por linfócitos T citotóxicos.
E) Deficiência do sistema complemento com comprometimento da transmissão neuromuscular.

Questão 8

Durante uma transfusão de concentrado de hemácias, um paciente desenvolve abruptamente febre, calafrios, dor lombar, hipotensão e hemoglobinúria. Posteriormente, confirma-se incompatibilidade ABO. O mecanismo responsável pela reação é:

A) Formação de IgE específica contra antígenos eritrocitários.
B) Anticorpos preexistentes contra antígenos das hemácias transfundidas, com intensa ativação do complemento e hemólise intravascular.
C) Formação e deposição tardia de imunocomplexos na microcirculação.
D) Ativação de linfócitos T sensibilizados contra antígenos eritrocitários.
E) Liberação de histamina por mastócitos sensibilizados.

Questão 9

Um adolescente com rinite alérgica apresenta crise intensa após exposição a grande quantidade de ácaros. Além dos sintomas que surgem nos primeiros minutos, mantém obstrução nasal e inflamação várias horas depois da exposição. Qual mecanismo participa de maneira importante dessa fase tardia da resposta alérgica?

A) Persistência exclusiva da histamina liberada durante a fase imediata.
B) Deposição local de imunocomplexos contendo IgE.
C) Recrutamento de células inflamatórias, particularmente eosinófilos, associado à produção de citocinas e outros mediadores.
D) Ativação do complemento pela via clássica com lise do epitélio respiratório.
E) Citotoxicidade direta mediada exclusivamente por linfócitos T CD8+.

Questão 10

Uma paciente apresenta anemia, icterícia e elevação de lactato desidrogenase. O teste direto da antiglobulina (Coombs direto) demonstra imunoglobulinas aderidas à superfície das hemácias. A lesão celular nesse caso é mais bem classificada como:

A) Hipersensibilidade tipo I, mediada por IgE.
B) Hipersensibilidade tipo II, mediada por anticorpos dirigidos contra antígenos associados à superfície celular.
C) Hipersensibilidade tipo III, mediada por imunocomplexos circulantes.
D) Hipersensibilidade tipo IV, mediada por linfócitos T.
E) Reação inflamatória independente da imunidade adaptativa.

Questão 11

Um paciente apresenta febre, artralgias, púrpura palpável e comprometimento renal. Os exames demonstram redução de C3 e C4. A biópsia evidencia depósitos de imunoglobulinas e componentes do complemento na parede de pequenos vasos. Qual mecanismo explica melhor a redução dos níveis séricos de complemento?

A) Inibição da síntese hepática de C3 e C4 pela IgE.
B) Deficiência hereditária de complemento necessariamente associada à doença.
C) Consumo do complemento decorrente da ativação provocada por imunocomplexos.
D) Destruição de C3 e C4 por linfócitos T citotóxicos.
E) Ligação direta do complemento aos receptores FcεRI dos mastócitos.

Questão 12

Um paciente de 28 anos, com história de asma e rinite alérgica, apresenta urticária generalizada, dispneia, sibilância e hipotensão poucos minutos após ingerir um alimento. Considerando a fisiopatologia da reação, qual evento ocorre imediatamente após a reexposição ao alérgeno em um indivíduo previamente sensibilizado?

A) Produção inicial de IgE pelos plasmócitos.
B) Ligação cruzada do alérgeno às moléculas de IgE associadas ao FcεRI dos mastócitos.
C) Formação de imunocomplexos com consumo de complemento.
D) Ativação de linfócitos T citotóxicos contra o epitélio.
E) Produção de autoanticorpos contra receptores mastocitários.

Questão 13

Um paciente apresenta hemoptise e rápida deterioração da função renal. A investigação demonstra autoanticorpos dirigidos contra componentes da membrana basal glomerular e alveolar. Segundo a classificação de Gell e Coombs, o mecanismo predominante corresponde a:

A) Tipo I, pela produção de IgE contra antígenos da membrana basal.
B) Tipo II, pela ligação de autoanticorpos a antígenos presentes em estruturas teciduais.
C) Tipo III, pela deposição de imunocomplexos circulantes.
D) Tipo IV, exclusivamente pela ação de linfócitos T CD8+.
E) Mecanismo não classificável como reação de hipersensibilidade.

Questão 14

Uma criança apresenta hematúria e proteinúria algumas semanas após uma infecção. A investigação demonstra glomerulonefrite com depósitos granulares de imunoglobulinas e complemento nos glomérulos. Qual característica diferencia melhor esse mecanismo daquele observado na doença por anticorpos contra a membrana basal glomerular?

A) Presença de anticorpos circulantes.
B) Participação do sistema complemento.
C) Deposição de imunocomplexos, em vez da ligação direta do anticorpo a um antígeno tecidual.
D) Participação de neutrófilos no processo inflamatório.
E) Ocorrência de lesão renal.

Questão 15

Uma mulher utiliza um brinco contendo níquel e, cerca de 48 horas depois, desenvolve eczema eritematoso e pruriginoso no local de contato. Na fase de sensibilização dessa reação, qual evento é fundamental?

A) Produção de IgE específica e sua ligação aos mastócitos.
B) Formação de imunocomplexos contendo níquel.
C) Captação do hapteno por células apresentadoras de antígeno e ativação de linfócitos T específicos.
D) Produção de IgM contra queratinócitos.
E) Ativação direta do complemento pela via alternativa.

Questão 16

Um paciente submetido a teste tuberculínico apresenta endurecimento e eritema no local da aplicação após 48–72 horas. A reação observada resulta predominantemente de:

A) Degranulação de mastócitos sensibilizados por IgE.
B) Deposição de imunocomplexos na derme.
C) Anticorpos citotóxicos dirigidos contra células cutâneas.
D) Reconhecimento do antígeno por linfócitos T de memória, com produção de citocinas e recrutamento de células inflamatórias.
E) Ativação imediata de eosinófilos pelo antígeno.

Questão 17

Um paciente desenvolve febre, artralgias, púrpura e comprometimento renal após exposição a determinado antígeno. Os exames mostram redução de C3 e C4. Após a resolução do processo, os níveis do complemento retornam ao normal. Qual interpretação é mais adequada?

A) O paciente apresenta necessariamente deficiência genética de C3 e C4.
B) A redução transitória decorre do consumo do complemento durante a formação e deposição de imunocomplexos.
C) A diminuição do complemento demonstra uma reação de hipersensibilidade tipo II.
D) A normalização exclui participação do sistema complemento na doença.
E) A redução de C3 e C4 é característica das reações mediadas por IgE.

Questão 18

Um paciente apresenta ptose palpebral, diplopia e fraqueza muscular que piora ao longo do dia. Outro paciente apresenta hipertireoidismo autoimune por anticorpos contra o receptor de TSH. Embora as manifestações clínicas

sejam distintas, as duas doenças compartilham qual princípio imunopatológico?

A) Deposição de imunocomplexos em vasos sanguíneos.
B) Produção de IgE contra receptores celulares.
C) Autoanticorpos capazes de modificar a função de receptores presentes na superfície celular.
D) Citotoxicidade mediada exclusivamente por linfócitos T CD8+.
E) Deficiência da regulação do sistema complemento.

Questão 19

Um paciente apresenta reação inflamatória localizada algumas horas após a administração intradérmica de um antígeno contra o qual possui níveis elevados de anticorpos IgG. A lesão apresenta edema, hemorragia e infiltrado neutrofílico, decorrentes da formação local de complexos antígeno-anticorpo. Esse fenômeno corresponde a:

A) Reação anafilática local.
B) Reação de Arthus.
C) Dermatite alérgica de contato.
D) Reação citotóxica mediada por anticorpos.
E) Hipersensibilidade tardia mediada por linfócitos T.

Questão 20

Um paciente apresenta doença imunológica cuja fisiopatologia envolve simultaneamente produção de autoanticorpos, formação de imunocomplexos, ativação do complemento e participação de linfócitos T. À luz da classificação de Gell e Coombs, qual interpretação é a mais adequada?

A) A presença de mais de um mecanismo invalida o diagnóstico de hipersensibilidade.
B) Toda doença imunológica deve obrigatoriamente ser enquadrada em apenas um dos quatro tipos.
C) A classificação é um modelo didático útil, mas doenças complexas podem apresentar simultaneamente diferentes mecanismos de hipersensibilidade.
D) A presença de autoanticorpos permite classificar obrigatoriamente a doença como tipo II.
E) A participação de linfócitos T exclui mecanismos mediados por anticorpos.

GABARITO COMENTADO

Questão 1 — Resposta correta: C

A hipersensibilidade tipo III é caracterizada pela formação de complexos antígeno-anticorpo que podem permanecer na circulação ou depositar-se nos tecidos. Esses imunocomplexos ativam o sistema complemento e promovem recrutamento de células inflamatórias, especialmente neutrófilos, resultando em inflamação e lesão tecidual.

Questão 2 — Resposta correta: C

O quadro clínico é compatível com vasculite por IgA, na qual imunocomplexos contendo IgA depositam-se em pequenos vasos e podem atingir pele, articulações, trato gastrointestinal e rins. O mecanismo é predominantemente de hipersensibilidade tipo III.

Questão 3 — Resposta correta: B

A resposta por hipersensibilidade do tipo I, acontece especialmente por meio de linfócitos TH2 que produzem IL-4 e IL13, favorecendo a produção de IgE específica. A IgE liga-se aos receptores de alta afinidade FcεRI presentes nos mastócitos. Na reexposição ao alérgeno, ocorre ativação dessas células e liberação de mediadores inflamatórios. Esse mecanismo está contemplado nos conceitos essenciais do capítulo.

Questão 4 — Resposta correta: C

O quadro corresponde à doença do soro, exemplo clássico de hipersensibilidade tipo III. Complexos formados entre o antígeno e os anticorpos depositam-se nos tecidos, ativam o complemento e recrutam neutrófilos, produzindo manifestações sistêmicas como febre, urticária, artralgias e comprometimento renal.

Questão 5 — Resposta correta: D

A dermatite alérgica de contato é uma reação de hipersensibilidade tipo IV. Substâncias de baixo peso molecular atuam como haptenos e, após associação a proteínas, induzem sensibilização de linfócitos T. Na reexposição, os linfócitos T específicos desencadeiam resposta inflamatória tardia. O patch test reproduz esse mecanismo e é o principal exame utilizado na investigação.

Questão 6 — Resposta correta: B

Na doença de Graves, autoanticorpos ligam-se ao receptor de TSH e o estimulam, levando à produção excessiva de hormônios tireoidianos. Trata-se de hipersensibilidade tipo II por alteração funcional de receptor, demonstrando que esse tipo de reação não implica necessariamente destruição celular.

Questão 7 — Resposta correta: C

Na miastenia gravis, autoanticorpos dirigidos principalmente contra os receptores de acetilcolina comprometem a transmissão neuromuscular ao reduzir a disponibilidade e a função desses receptores. É um exemplo de hipersensibilidade tipo II por alteração funcional de estruturas presentes na superfície celular.

Questão 8 — Resposta correta: B

Na incompatibilidade ABO, anticorpos preexistentes reconhecem antígenos presentes nas hemácias transfundidas e promovem intensa ativação do complemento. O resultado pode ser hemólise intravascular rápida, caracterizando uma reação de hipersensibilidade tipo II.

Questão 9 — Resposta correta: C

A fase tardia da reação alérgica não decorre apenas dos mediadores liberados inicialmente pelos mastócitos. Ocorre recrutamento de células inflamatórias, com participação importante dos eosinófilos e de citocinas e mediadores que prolongam a inflamação tecidual. O capítulo destaca o papel dos eosinófilos nessa fase.

Questão 10 — Resposta correta: B

A presença de imunoglobulinas aderidas à superfície das hemácias demonstra um mecanismo mediado por anticorpos contra antígenos celulares. Na anemia hemolítica autoimune, esses anticorpos podem favorecer opsonização, fagocitose e/ou ativação do complemento, caracterizando hipersensibilidade tipo II.

Questão 11 — Resposta correta: C

Na hipersensibilidade tipo III, os imunocomplexos depositados nos tecidos promovem ativação e consumo do complemento. A redução de C3 e C4 pode, portanto, constituir evidência laboratorial de ativação do sistema complemento por imunocomplexos.

Questão 12 — Resposta correta: B

Em um indivíduo previamente sensibilizado, o alérgeno promove ligação cruzada das moléculas de IgE já associadas aos receptores FcεRI dos mastócitos. Esse processo desencadeia ativação e degranulação mastocitária, com liberação rápida de histamina, triptase e outros mediadores responsáveis pelas manifestações da anafilaxia.

Questão 13 — Resposta correta: B

Na doença por anticorpos contra a membrana basal glomerular, os autoanticorpos ligam-se diretamente a antígenos presentes nas membranas basais glomerular e alveolar. Esse mecanismo corresponde à hipersensibilidade tipo II, na qual anticorpos reconhecem estruturas celulares ou teciduais.

Questão 14 — Resposta correta: C

A diferença fundamental está na localização do antígeno. Na hipersensibilidade tipo III, os imunocomplexos formados depositam-se nos tecidos. Na doença anti-membrana basal glomerular, característica do tipo II, o anticorpo liga-se diretamente a um antígeno presente na própria estrutura tecidual.

Questão 15 — Resposta correta: C

Na fase de sensibilização da dermatite alérgica de contato, o hapteno associa-se a proteínas cutâneas. O antígeno resultante é processado por células apresentadoras de antígeno, levando à ativação e formação de linfócitos T específicos de memória. Em nova exposição, essas células desencadeiam a resposta inflamatória.

Questão 16 — Resposta correta: D

A reação ao teste tuberculínico constitui exemplo de hipersensibilidade tardia mediada por células. Linfócitos T de memória reconhecem o antígeno e produzem citocinas que promovem recrutamento e ativação de células inflamatórias, produzindo a reação que se torna evidente após aproximadamente 48–72 horas.

Questão 17 — Resposta correta: B

A redução transitória de C3 e C4 é explicada pelo consumo do complemento durante sua ativação por imunocomplexos. Com a resolução do processo e a interrupção desse consumo aumentado, os níveis séricos podem retornar ao normal.

Questão 18 — Resposta correta: C

Miastenia gravis e doença de Graves exemplificam hipersensibilidade tipo II em que os autoanticorpos modificam a função de receptores celulares. Na miastenia, comprometem a função do receptor de acetilcolina; na doença de Graves, estimulam o receptor de TSH. O capítulo utiliza justamente essas doenças como exemplos de alteração funcional de receptores.

Questão 19 — Resposta correta: B

A reação de Arthus é uma reação localizada de hipersensibilidade tipo III. Ocorre quando o antígeno encontra níveis elevados de anticorpos IgG no tecido, formando imunocomplexos localmente. A ativação do complemento e o recrutamento de neutrófilos produzem edema, inflamação, hemorragia e, nos casos mais intensos, lesão vascular.

Questão 20 — Resposta correta: C

A classificação de Gell e Coombs é extremamente útil para compreender os mecanismos imunopatológicos, mas não deve ser interpretada como uma divisão absoluta. Muitas doenças apresentam simultaneamente mecanismos humorais, celulares, imunocomplexos e ativação do complemento, podendo envolver mais de um tipo de hipersensibilidade. Essa limitação é destacada no próprio capítulo.

Conceitos Essenciais

- Os estados de hipersensibilidade correspondem a respostas imunológicas inadequadas ou exageradas capazes de produzir inflamação, disfunção e lesão tecidual.
- A classificação de Gell e Coombs organiza as reações de hipersensibilidade em quatro tipos principais — I, II, III e IV —, de acordo com o mecanismo imunológico predominante.
- A hipersensibilidade tipo I é uma reação imediata, mediada principalmente por IgE, mastócitos e basófilos.
- Na sensibilização alérgica, IL-4 e IL-13 favorecem a troca de classe dos linfócitos B para produção de IgE. A IgE específica liga-se aos receptores de alta afinidade FcεRI dos mastócitos.
- Na reexposição, o alérgeno promove ativação dos mastócitos e liberação de mediadores como histamina, triptase, leucotrienos e prostaglandinas. Os eosinófilos têm participação importante na fase tardia da resposta alérgica.

- A anafilaxia constitui a manifestação sistêmica mais grave da hipersensibilidade imediata e requer reconhecimento rápido e tratamento imediato com adrenalina intramuscular.
- A hipersensibilidade tipo II é mediada por anticorpos dirigidos contra antígenos presentes em células, componentes da matriz extracelular ou receptores de superfície.
- Na hipersensibilidade tipo II, os anticorpos podem causar opsonização, destruição celular, ativação do complemento ou alteração da função de receptores, como ocorre na miastenia gravis e na doença de Graves.
- A hipersensibilidade tipo III resulta da formação e deposição de imunocomplexos, que ativam o complemento e recrutam neutrófilos, produzindo inflamação e lesão tecidual.
- A ativação do complemento por imunocomplexos pode produzir consumo de C3 e C4, constituindo um achado laboratorial útil em determinadas doenças mediadas por esse mecanismo.
- A doença do soro e as vasculites por imunocomplexos constituem exemplos clássicos de hipersensibilidade tipo III.
- A reação de Arthus representa uma forma localizada de hipersensibilidade tipo III, decorrente da formação de imunocomplexos no local de exposição ao antígeno.
- A hipersensibilidade tipo IV é mediada por linfócitos T previamente sensibilizados, sem participação de anticorpos como mecanismo efetor principal. Suas manifestações são geralmente tardias, surgindo entre 24 e 72 horas.
- A dermatite alérgica de contato é um modelo clássico de hipersensibilidade tipo IV. Substâncias como o níquel podem atuar como haptenos, desencadeando sensibilização e posterior resposta de linfócitos T.
- O patch test reproduz uma reação de hipersensibilidade tardia e constitui o principal exame para investigação da dermatite alérgica de contato.
- A classificação de Gell e Coombs deve ser entendida como um modelo fisiopatológico didático, e não como uma divisão absoluta. Muitas doenças apresentam mecanismos imunológicos sobrepostos e podem envolver mais de um tipo de hipersensibilidade.
- O reconhecimento do mecanismo imunológico predominante permite interpretar exames complementares, compreender a fisiopatologia, estabelecer o diagnóstico e orientar o tratamento.

Questão 1

Durante uma aula de Imunologia, um estudante pergunta por que indivíduos saudáveis normalmente não desenvolvem resposta imunológica contra seus próprios tecidos. Qual mecanismo explica essa capacidade do sistema imunológico?

A) Produção contínua de anticorpos bloqueadores.
B) Existência de mecanismos de tolerância imunológica que impedem a ativação de linfócitos autorreativos.
C) Ausência de apresentação de autoantígenos aos linfócitos.
D) Inibição permanente do sistema complemento.
E) Deficiência fisiológica dos linfócitos T.

Questão 2

Uma criança apresenta síndrome poliglandular autoimune tipo 1 decorrente de mutação no gene AIRE que promove a expressão de numerosos autoantígenos no timo. O principal defeito imunológico ocorre porque:

A) Há redução da produção de imunoglobulinas.
B) Ocorre falha da seleção negativa dos linfócitos durante a maturação imunológica.
C) Há deficiência da ativação do complemento.
D) Existe diminuição da atividade dos neutrófilos.
E) Há produção excessiva de IgE.

Questão 3

Mesmo após a seleção negativa no timo, alguns linfócitos autorreativos alcançam a circulação periférica. Qual mecanismo é mais importante para impedir que essas células provoquem doença autoimune?

A) Produção de IgA.
B) Ativação dos mastócitos.
C) Ação das células T reguladoras, anergia e apoptose.
D) Ativação da via alternativa do complemento.
E) Produção de eosinófilos.

Questão 4

Uma paciente desenvolve artrite reumatoide após anos de tabagismo e apresenta forte associação com determinado alelo do sistema HLA. Esse caso ilustra que as doenças autoimunes geralmente resultam da interação entre:

A) Deficiência do complemento e infecções bacterianas.
B) Predisposição genética e fatores ambientais.
C) Produção aumentada de IgE e deficiência de neutrófilos.
D) Ativação de mastócitos e eosinofilia.
E) Produção de imunocomplexos e deficiência de IgA.

Questão 5

Durante uma resposta imunológica normal, um linfócito T reconhece um autoantígeno apresentado por uma célula apresentadora de antígeno, porém não recebe o sinal coestimulatório necessário para sua ativação. Qual é o destino mais provável desse linfócito?

A) Expansão clonal.
B) Produção de autoanticorpos.
C) Estado de anergia funcional.
D) Diferenciação em plasmócito.
E) Ativação do sistema complemento.

Questão 6

As células T reguladoras exercem papel fundamental na prevenção da autoimunidade. Qual conjunto de citocinas participa principalmente desse efeito imuno regulador?

A) IL-4 e IL-5.
B) IL-17 e IL-23.
C) IL-10 e TGF-β.
D) IFN-γ e TNF-α.
E) IL-1 e IL-6.

Questão 7

Em relação às doenças autoimunes, qual alternativa apresenta a classificação mais útil do ponto de vista clínico e fisiopatológico?

A) Agudas e crônicas.
B) Primárias e secundárias.
C) Humorais e celulares.
D) Órgão-específicas e sistêmicas.
E) Congênitas e adquiridas.

Questão 8

Uma mulher de 26 anos apresenta fadiga, artralgias, fotossensibilidade, proteinúria e FAN positivo. A biópsia renal demonstra glomerulonefrite. Qual mecanismo imunológico é o principal responsável pela lesão renal?

A) Citotoxicidade mediada por linfócitos T.
B) Ativação de mastócitos mediada por IgE.
C) Formação de imunocomplexos com ativação do complemento.
D) Produção de autoanticorpos estimuladores de receptores.
E) Ativação predominante de eosinófilos.

Questão 9

Uma mulher apresenta perda de peso, taquicardia, tremores e bócio difuso. Os exames laboratoriais confirmam doença de Graves. Qual mecanismo imunológico caracteriza essa doença?

A) Formação de imunocomplexos circulantes.
B) Destruição da glândula por linfócitos T exclusivamente.
C) Produção de autoanticorpos que estimulam o receptor do TSH.
D) Ativação predominante do sistema complemento.
E) Produção de IgE contra antígenos tireoidianos.

Questão 10

Uma paciente apresenta fadiga, intolerância ao frio e aumento do volume da tireoide. Os exames revelam TSH elevado, T4 livre reduzido e positividade para anti-TPO. Qual mecanismo fisiopatológico predomina nessa doença?

A) Estimulação contínua do receptor do TSH.
B) Destruição progressiva da glândula por linfócitos T autorreativos associada à produção de autoanticorpos.
C) Formação de imunocomplexos.
D) Ativação de mastócitos.
E) Deficiência do sistema complemento.

Questão 11

Uma adolescente apresenta poliúria, polidipsia e perda ponderal progressiva. A investigação confirma diabetes mellitus tipo 1. Qual célula exerce o papel central na destruição das células β pancreáticas?
A) Mastócito.
B) Eosinófilo.
C) Linfócito T autorreativo.
D) Basófilo.
E) Neutrófilo.

Questão 12

Um homem de 32 anos apresenta ptose palpebral e fraqueza muscular que piora ao longo do dia. A pesquisa de autoanticorpos confirma miastenia gravis. Qual mecanismo imunológico explica essa doença?

A) Formação de imunocomplexos.
B) Produção de autoanticorpos contra receptores de acetilcolina, comprometendo a transmissão neuromuscular.
C) Destruição muscular por linfócitos T.
D) Deficiência da via clássica do complemento.
E) Ativação de mastócitos.

Questão 13

Uma mulher de 45 anos apresenta rigidez matinal prolongada, artrite simétrica das pequenas articulações das mãos e positividade para anti-CCP. Qual afirmação é a mais correta em relação a esse autoanticorpo?

A) É marcador específico de lúpus eritematoso sistêmico.
B) Está relacionado principalmente à artrite reumatoide e associa-se a doença mais erosiva.
C) É característico da doença de Graves.
D) Indica deficiência da imunidade humoral.
E) É marcador específico de vasculites associadas ao ANCA.

Questão 14

Uma mulher de 35 anos apresenta artralgias, fenômeno de Raynaud, fotossensibilidade e espessamento cutâneo das mãos. O FAN apresenta título de 1:640.
Qual interpretação é a mais adequada para esse exame?

A) O FAN confirma isoladamente o diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico.
B) O FAN é específico para artrite reumatoide.
C) O FAN identifica autoanticorpos dirigidos contra componentes nucleares e deve sempre ser interpretado em conjunto com os achados clínicos.
D) Quanto maior o título do FAN, maior obrigatoriamente a atividade da doença.
E) O FAN é marcador específico de vasculites.

Questão 15

Uma mulher apresenta anemia hemolítica, icterícia, aumento da bilirrubina indireta e teste de Coombs direto positivo. Qual é o significado desse exame?

A) Detecta imunocomplexos circulantes.
B) Demonstra anticorpos e/ou frações do complemento aderidos à superfície das hemácias.
C) Identifica anticorpos antinucleares.
D) Avalia deficiência da via clássica do complemento.
E) Detecta anticorpos anti-plaquetários.

Questão 16

Uma paciente apresenta sinusite crônica, hemoptise, insuficiência renal rapidamente progressiva e pesquisa positiva para ANCA. A presença desse autoanticorpo sugere principalmente:

A) Lúpus eritematoso sistêmico.
B) Síndrome de Sjögren.
C) Vasculite associada aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos.
D) Tireoidite de Hashimoto.
E) Miastenia gravis.

Questão 17

Uma mulher apresenta diarreia crônica, perda ponderal e anemia ferropriva. A sorologia demonstra positividade para anticorpos anti-transglutaminase tecidual.
Qual diagnóstico é o mais provável?

A) Doença de Graves.
B) Doença celíaca.
C) Artrite reumatoide.
D) Lúpus eritematoso sistêmico.
E) Esclerose sistêmica.

Questão 18

Durante uma sessão clínica, um estudante afirma que a presença de autoanticorpos confirma obrigatoriamente o diagnóstico de doença autoimune. Qual alternativa responde corretamente a essa afirmação?

A) Está correta, pois todo autoanticorpo é patogênico.
B) Alguns autoanticorpos podem ser encontrados em indivíduos saudáveis ou preceder o aparecimento da doença por vários anos, devendo sempre ser interpretados em conjunto com os achados clínicos e laboratoriais.
C) Os autoanticorpos somente aparecem durante exacerbações da doença.
D) A ausência de autoanticorpos exclui todas as doenças autoimunes.
E) A presença de um único autoanticorpo determina automaticamente o tratamento imunossupressor.

Questão 19

Algumas semanas após uma infecção, um paciente desenvolve manifestações autoimunes. Durante a discussão do caso, considera-se que antígenos do microrganismo apresentam semelhança estrutural com componentes dos tecidos do próprio paciente, fazendo com que a resposta imunológica originalmente dirigida contra o agente infeccioso passe também a reconhecer estruturas próprias.
Qual mecanismo explica melhor esse fenômeno?

A) Anergia dos linfócitos T.
B) Mimetismo molecular.
C) Deficiência da via clássica do complemento.
D) Ativação policlonal exclusiva dos linfócitos B.
E) Hipersensibilidade imediata mediada por IgE.

Questão 20

Uma mulher com doença autoimune sistêmica apresenta atividade persistente apesar do tratamento inicial. O médico considera introduzir terapia imunomoduladora direcionada a uma via inflamatória envolvida na fisiopatologia da doença. Qual princípio melhor representa o objetivo atual do tratamento das doenças autoimunes?

A) Eliminar definitivamente todos os linfócitos T e B.
B) Produzir imunodeficiência profunda para impedir qualquer resposta imunológica.
C) Controlar seletivamente a resposta imunológica patológica, preservando, tanto quanto possível, a imunidade protetora.
D) Normalizar obrigatoriamente todos os títulos de autoanticorpos.
E) Ativar o sistema complemento para eliminar os linfócitos autorreativos.

GABARITO COMENTADO

Questão 1 — Resposta correta: B

A tolerância imunológica corresponde ao conjunto de mecanismos que impedem o sistema imunológico de responder contra antígenos próprios. Esses mecanismos são fundamentais para preservar a integridade dos tecidos e prevenir o desenvolvimento de doenças autoimunes.

Questão 2 — Resposta correta: B

O gene AIRE promove a expressão de numerosos autoantígenos no timo durante o desenvolvimento dos linfócitos T. Sua deficiência compromete a

a seleção negativa, permitindo que linfócitos autorreativos alcancem a circulação e favoreçam o desenvolvimento da síndrome poliglandular autoimune tipo 1. Pacientes com mutações no gene **AIRE** frequentemente apresentam candidíase mucocutânea crônica associada a endocrinopatias autoimunes.

Questão 3 — Resposta correta: C

Os linfócitos autorreativos que escapam da tolerância central são controlados na periferia por mecanismos como anergia, apoptose e supressão exercida pelas células T reguladoras. Esses mecanismos complementam a tolerância central e reduzem significativamente o risco de autoimunidade.

Questão 4 — Resposta correta: B

As doenças autoimunes resultam da interação entre predisposição genética e fatores ambientais. Alelos específicos do sistema HLA aumentam a suscetibilidade, enquanto infecções, tabagismo, radiação ultravioleta, hormônios e alguns medicamentos podem atuar como fatores desencadeantes.

Questão 5 — Resposta correta: C

O reconhecimento de um autoantígeno na ausência de coestimulação adequada induz estado de anergia funcional. Esse mecanismo impede a ativação dos linfócitos autorreativos e constitui um importante componente da tolerância imunológica periférica.

Questão 6 — Resposta correta: C

As células T reguladoras exercem importante função imunossupressora principalmente por meio da produção de IL-10 e TGF-β, limitando a ativação de linfócitos autorreativos e preservando a homeostase imunológica.

Questão 7 — Resposta correta: D

As doenças autoimunes são classificadas em órgão-específicas, quando acometem predominantemente um único órgão, e sistêmicas, quando comprometem múltiplos órgãos e tecidos. Essa classificação auxilia na compreensão da fisiopatologia e na abordagem diagnóstica.

Questão 8 — Resposta correta: C

Na nefrite lúpica, autoanticorpos formam imunocomplexos que se depositam nos glomérulos. A ativação subsequente do sistema complemento desencadeia intensa resposta inflamatória, responsável pela lesão renal característica do lúpus eritematoso sistêmico.

Questão 9 — Resposta correta: C

Na doença de Graves, autoanticorpos ligam-se ao receptor do TSH e estimulam continuamente sua atividade, promovendo produção excessiva de hormônios tireoidianos e hipertireoidismo. Trata-se de um exemplo clássico de autoanticorpos com ação estimuladora sobre receptores celulares.

Questão 10 — Resposta correta: B

Na tireoidite de Hashimoto ocorre infiltração da glândula por linfócitos T autorreativos associada à produção de autoanticorpos, especialmente anti-TPO e anti-tireoglobulina. Esses mecanismos atuam conjuntamente na destruição progressiva do tecido tireoidiano. O anti-TPO representa o principal marcador sorológico da tireoidite de Hashimoto.

Questão 11 — Resposta correta: C

O diabetes mellitus tipo 1 resulta da destruição autoimune das células β pancreáticas mediada predominantemente por linfócitos T autorreativos. Autoanticorpos podem estar presentes e auxiliam na identificação de indivíduos com risco aumentado para o desenvolvimento da doença.

Questão 12 — Resposta correta: B

Na miastenia gravis, autoanticorpos dirigidos contra os receptores de acetilcolina comprometem a transmissão neuromuscular, resultando em fraqueza muscular flutuante e fatigabilidade progressiva.

Questão 13 — Resposta correta: B

O anticorpo anti-CCP apresenta elevada especificidade para artrite reumatoide e associa-se frequentemente a formas mais erosivas e persistentes da doença, sendo um importante marcador diagnóstico e prognóstico.

Questão 14 — Resposta correta: C

O fator antinuclear (FAN) identifica autoanticorpos dirigidos contra componentes do núcleo celular. Constitui importante exame de triagem para doenças autoimunes sistêmicas, devendo sempre ser interpretado em conjunto com a história clínica, exame físico e outros exames laboratoriais.

Questão 15 — Resposta correta: B

O teste de Coombs direto demonstra imunoglobulinas e/ou frações do complemento aderidas à superfície das hemácias, confirmando o mecanismo imunológico das anemias hemolíticas autoimunes.

Questão 16 — Resposta correta: C

Os anticorpos ANCA constituem importantes marcadores das vasculites associadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos, especialmente da granulomatose com poliangiite e da poliangiite microscópica. A interpretação do padrão de ANCA deve sempre ser correlacionada com o quadro clínico e, quando necessário, com a biópsia do tecido acometido.

Questão 17 — Resposta correta: B

Os anticorpos anti-transglutaminase tecidual representam o principal exame sorológico para o rastreamento da doença celíaca. Em pacientes com sorologia positiva, o diagnóstico costuma ser confirmado por biópsia do intestino delgado quando indicada.

Questão 18 — Resposta correta: B

A presença isolada de autoanticorpos não confirma, por si só, uma doença autoimune. Alguns autoanticorpos podem ser detectados em indivíduos assintomáticos ou surgir anos antes das manifestações clínicas. Por esse motivo, sua interpretação deve sempre considerar o contexto clínico e os demais exames complementares.

Questão 19 — Resposta correta: B

O mimetismo molecular ocorre quando antígenos de um microrganismo apresentam semelhança estrutural com moléculas próprias do organismo. A resposta imunológica desencadeada contra o agente infeccioso pode, em indivíduos geneticamente predispostos, reconhecer também estruturas próprias e contribuir para o desenvolvimento de autoimunidade. O capítulo inclui esse mecanismo entre as formas pelas quais fatores ambientais, particularmente infecções, podem participar da perda da tolerância imunológica.

Questão 20 — Resposta correta: C

O objetivo do tratamento das doenças autoimunes não é abolir completamente o sistema imunológico, mas reduzir ou bloquear a resposta imunológica responsável pela lesão dos tecidos, procurando preservar a capacidade de defesa contra infecções. Dependendo da doença, podem ser utilizados corticosteroides, imunossupressores, imunomoduladores e terapias biológicas dirigidas a mecanismos específicos da resposta inflamatória.

Conceitos Essenciais

- A tolerância imunológica corresponde à capacidade do sistema imunológico de reconhecer antígenos próprios sem desencadear resposta imune contra eles, constituindo o principal mecanismo de prevenção da autoimunidade.
- A tolerância imunológica é mantida por mecanismos centrais e periféricos que atuam de forma complementar para impedir a sobrevivência ou a ativação de linfócitos autorreativos.
- A tolerância central ocorre durante o desenvolvimento dos linfócitos no timo e na medula óssea, principalmente por meio da seleção negativa dos linfócitos autorreativos.
- O gene AIRE participa da expressão de autoantígenos no timo e desempenha papel essencial na seleção negativa dos linfócitos T. Sua deficiência compromete a tolerância central e favorece o desenvolvimento de doenças autoimunes.
- A tolerância periférica controla os linfócitos autorreativos que escapam da seleção central por mecanismos como anergia, apoptose e ação das células T reguladoras (Treg).
- As células T reguladoras exercem papel fundamental na manutenção da autotolerância, principalmente por meio da produção das citocinas IL-10 e TGF-β.
- A perda da tolerância imunológica representa o principal mecanismo responsável pelo desenvolvimento das doenças autoimunes.
- O surgimento da autoimunidade depende da interação entre predisposição genética e fatores ambientais, incluindo infecções, tabagismo, radiação ultravioleta, hormônios e determinados medicamentos.
- Os genes do sistema HLA constituem o principal fator genético associado à susceptibilidade para diversas doenças autoimunes, influenciando a apresentação de autoantígenos aos linfócitos T.

- As doenças autoimunes classificam-se em órgão-específicas, quando acometem predominantemente um único órgão, e sistêmicas, quando envolvem múltiplos órgãos e tecidos.
- Os principais mecanismos efetores da lesão tecidual incluem linfócitos T autorreativos, autoanticorpos e imunocomplexos, variando conforme a doença.
- Os autoanticorpos podem participar diretamente da fisiopatologia da doença, como na doença de Graves e na miastenia gravis, ou atuar principalmente como marcadores diagnósticos, como ocorre com o anti-TPO, anti-CCP, ANCA e anti-transglutaminase.
- O FAN constitui importante exame de triagem para doenças autoimunes sistêmicas, porém deve sempre ser interpretado em conjunto com os achados clínicos e outros exames laboratoriais.
- O diagnóstico das doenças autoimunes baseia-se na integração entre história clínica, exame físico, autoanticorpos, exames complementares e, quando necessário, estudo histopatológico.
- O tratamento das doenças autoimunes tem como objetivo controlar seletivamente a resposta imunológica patológica por meio de corticosteroides, imunossupressores, imunomoduladores e terapias biológicas, preservando, sempre que possível, a imunidade protetora do paciente.
- A compreensão dos mecanismos de tolerância imunológica e autoimunidade permite interpretar corretamente as doenças imunomediadas, selecionar os exames complementares mais adequados e orientar o tratamento de forma racional.
- O tratamento moderno procura controlar seletivamente a resposta imunológica patológica, evitando, sempre que possível, imunossupressão excessiva.
- Corticosteroides, imunossupressores, imunomoduladores e terapias biológicas podem ser empregados de acordo com a doença e os mecanismos imunológicos predominantes.

ATLAS DE
IMUNOLOGIA BÁSICA APLICADA À CLÍNICA

Na formação médica, os fundamentos da Imunologia são habitualmente apresentados nos primeiros anos do curso, enquanto as doenças imunológicas e suas manifestaçães clínicas são estudadas alguns anos mais tarde. Esse intervalo pode dificultar a recuperação e a aplicação dos conceitos fundamentais no momento em que o estudante passa a estudar o paciente e suas doenças.

Os três volumes desta coleção foram concebidos para aproximar esses diferentes momentos do aprendizado, integrando os mecanismos da resposta imune às suas manifestações clínicas e à imunologia dos transplantes.

Neste primeiro volume, os fundamentos da Imunologia são apresentados em permanente correlação com situações clínicas, por meio de textos objetivos, ilustrações, casos clínicos e questões comentadas.

A proposta é que o estudante não apenas conheça os mecanismos imunológicos, mas compreenda sua relação com as doenças, o diagnóstico e o tratamento.

Integrar a Imunologia Básica à Clínica para compreender os mecanismos e compreender as doenças.

Luiz Fernando Jobim | Mariana Jobim

ISBN 978-65-02-40644-1