

# IMUNOLOGIA PARA ANESTESISTAS

## Parte 2 – Reações de Hipersensibilidade

**Dr. Katharine Kennedy**

Anaesthetics Registrar, Mersey Deanery, UK

**Dr. Tushar Dixit**

Consultant Anaesthetist, St Helens and Knowsley NHS Trust, UK

Escrever à [atotw@wfsahq.org](mailto:atotw@wfsahq.org)

Tradução autorizada para o português por Gisele Sachet Ghisi,  
Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Brasil



**ANAESTHESIA**  
TUTORIAL OF THE WEEK  
**7 DE ABRIL DE 2016**  
[www.wfsahq.org](http://www.wfsahq.org)

### QUESTÕES

Antes de continuar, tente responder as seguintes perguntas. As respostas estão no final do artigo, juntamente de sua justificativa. **Por favor, responda Verdadeiro ou Falso:**

#### 1. Sobre as reações de hipersensibilidade do tipo I:

- 'Indivíduos atópicos' possuem maior chance de desenvolver uma reação de hipersensibilidade do tipo I
- É necessário uma sensibilização prévia ao antígeno
- Incluem reações anafiláticas
- São mediadas por IgG
- Possuem apenas uma fase de reação

#### 2. Reações Anafilactóides:

- Ocorrem devido a degranulação de mastócitos
- São resultado de uma reação cruzada entre IgE e mastócitos
- São induzidas em todos os indivíduos expostos a substâncias anafilactóides
- Diferenciam-se das reações anafiláticas pela ausência da triptase de mastócitos
- Pode levar a hipotensão durante a indução da anestesia

#### 3. Sobre reações de hipersensibilidade tardias:

- Também são conhecidas como reações de hipersensibilidade tipo IV
- Ocorrem dentro de 2 horas após a exposição ao antígeno
- Compreendem um infiltrado de células T helper e macrófagos
- Podem resultar na formação de um granuloma
- São mais comumente vistas em reações cutâneas

### Pontos Chaves

- Hipersensibilidade é um processo de dano tissular secundário a uma reação inflamatória.
- Reações de hipersensibilidade são classificadas de I a IV pela Classificação de Gell e Coombs.
- Anafilaxia é uma forma extrema de reação do tipo I que ocorre devido a uma degranulação disseminada de mastócitos interagindo com IgEs ligadas ao antígeno.
- A patogênese das reações de hipersensibilidade geralmente deve-se a mais de que uma classe de reação de hipersensibilidade ocorrendo concomitantemente.

### INTRODUÇÃO

No primeiro tutorial de imunologia nós tratamos da imunologia básica que ajudaria o entendimento do que pode dar errado, que é o foco deste tutorial. Como anestesistas, nós sabemos do risco de reações de hipersensibilidade dos nossos pacientes e de forma compreensível somos particularmente temerosos às reações anafiláticas. A anafilaxia é abordada durante o treinamento em anestesiologia e os protocolos para seu manuseio são familiares aos anestesistas.

Neste tutorial nós discutiremos os princípios imunológicos ressaltando os quatro tipos de reações de hipersensibilidade.

### REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE <sup>1,2</sup>

Durante uma reação imune, a liberação de mediadores inflamatórios resulta em um aumento da permeabilidade vascular e recrutamento de células inflamatórias que causarão inflamação do tecido local. A hipersensibilidade causa um dano tissular secundário a uma resposta inflamatória exagerada. Estas reações podem ser em resposta a um

antígeno externo, como pólen, ou uma resposta inapropriada a um patógeno ou ainda contra o tecido do próprio indivíduo.

Reações de hipersensibilidade podem ser classificadas de segundo. A primeira vez que isto foi apresentado como uma classificação foi em 1963 pelos imunologistas Phillip Gell e Robin Coombs e ainda permanece como a classificação de hipersensibilidade mais utilizada. Ela classifica as reações de acordo com o tempo e a etiologia em quatro grupos separados. Embora as classes pareçam ser independentes umas das outras, as reações de hipersensibilidade em geral envolvem mais de um tipo de reação ao mesmo tempo.

## REAÇÃO DE HIPERSENSIBILIDADE DO TIPO I <sup>1,2,3</sup>

Reações de hipersensibilidade do tipo I também são conhecidas como reações imediatas e são vistas na anafilaxia, asma alérgica e eczema. O indivíduo deve ter sido sensibilizado pelo antígeno previamente para correr o risco de desenvolver uma reação destas. A primeira exposição produziria imunoglobulinas E (IgE) específicas ao antígeno, então uma memória para esta IgE é guardada pelas células de memória. A hipersensibilidade acontece na exposição subsequente ao antígeno, em que induz-se grande produção de IgE, que por sua vez irá se ligar aos receptores Fc dos mastócitos. A interação dos mastócitos ligados a IgE com o antígeno induz a sua degranulação e libera mediadores inflamatórios.

Mastócitos contêm histamina. Quando eles degranulam, a histamina liberada causa aumento da permeabilidade vascular e vasodilatação que contribuem para o efeito imediato visto em reações de hipersensibilidade do tipo I. Outros fatores liberados pela degranulação são quimiotáticos, responsáveis pelo aumento de eosinófilos e basófilos na circulação, assim como fatores de ativação plaquetária, que contribuirão para as mudanças vasculares vistas nestas reações.

Embora descrita como reação de hipersensibilidade imediata, estas reações em geral possuem componentes mais lentos, que ocorrerem de 4 a 6 horas depois. Estas reações mais demoradas possuem duas etiologias: a síntese de leucotrienos e prostaglandinas, que possuem propriedades vasoativas semelhantes à histamina e a liberação de interleucina-4 pelas células T helper 2 (Th2), resultando em um recrutamento ainda maior de células inflamatórias. Este segundo pico da reação é conhecido como a fase tardia e pode durar até 24 horas após a exposição. O uso de corticosteroides na fase imediata irá reduzir ou eliminar esta reação secundária.

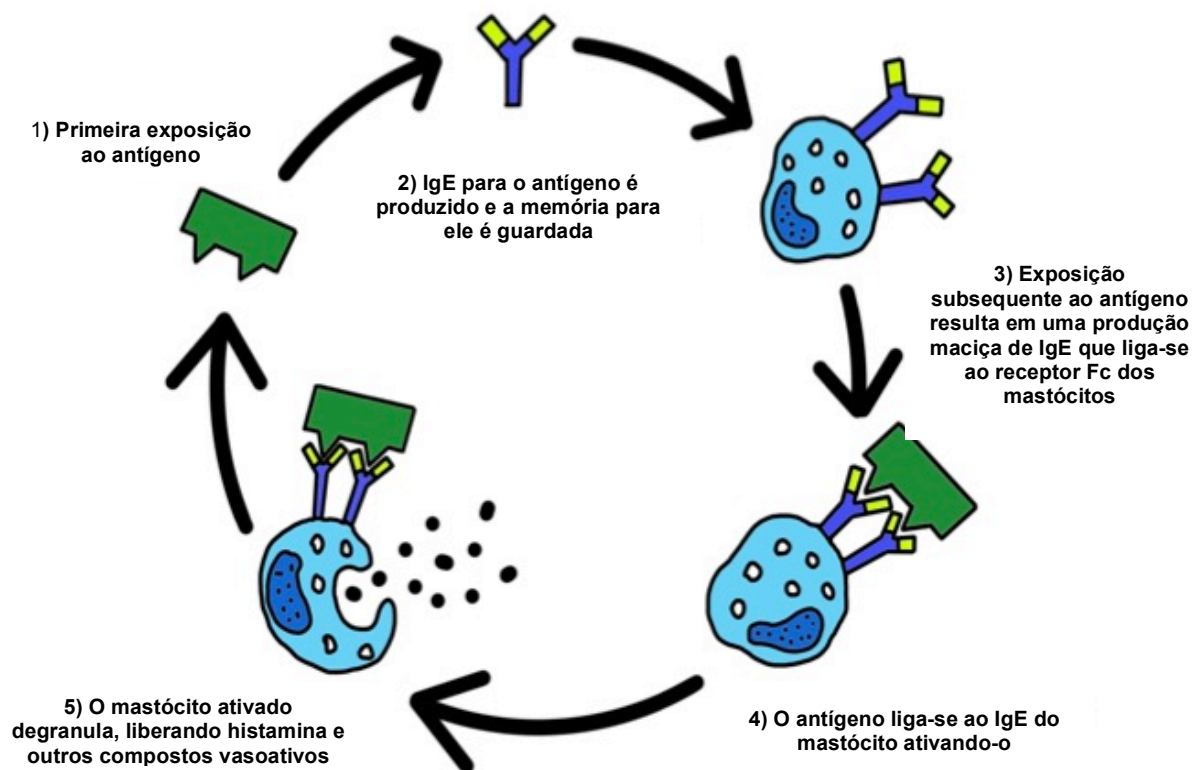


Figura 1: Diagrama representando a reação de hipersensibilidade tipo I

## **Anafilaxia** <sup>1,3,5</sup>

A maioria das reações do tipo I ocorrem localmente como resultado da produção de IgE por inalação ou ingestão de antígenos como pode ser visto em alergia a pólen ou alimentos. Anafilaxia é o exemplo mais dramático de uma reação de hipersensibilidade tipo I que resulta de uma disseminação sistêmica do antígeno.

O tempo de curso para a anafilaxia depende da forma com que o antígeno foi recebido. Se for de forma sistêmica para um indivíduo sensibilizado, por exemplo, através uma picada de abelha ou droga endovenosa, anafilaxia ocorre rapidamente. Quando o antígeno é absorvido através da pele ou trato gastrointestinal, o início dos sintomas anafiláticos pode ser mais lento, como em uma alergia ao látex ou amendoim.

Independente do tempo, o mecanismo subjacente das anafilaxias é os mesmo. A patologia deve-se a uma degranulação maciça seguida de uma disseminação da histamina liberada após a exposição ao antígeno em um indivíduo sensibilizado. A histamina causa contração dos músculos lisos, aumento da permeabilidade vascular e vasodilatação que resultam nos sinais clássicos vistos na anafilaxia como rash urticarial, broncoespasmo, inchaço facial e colapso cardiovascular. O uso de adrenalina pode antagonizar os efeitos da histamina ao agir nos receptores alfa e beta, causando respectivamente vasoconstrição e bronco dilatação. A adrenalina também ajuda a reduzir a permeabilidade vascular

## **Reações anafilatóides** <sup>1,3</sup>

Uma questão comum a ser apresentada em exames é a diferença entre as reações anafiláticas e anafilatóides. As reações anafilatóides são reações semelhantes às anafiláticas, também resultam da degranulação de mastócitos e disseminação da histamina liberada. Porém, nestas reações o estímulo inicial aos mastócitos não depende da interação com o IgE ligado ao antígeno. Ao invés disto, os mastócitos são estimulados diretamente por certas substâncias. Exemplos de substâncias anafilatóides incluem amidos dextranos, fluoresceína e contrastes radiopacos. Entretanto, estas reações não ocorrem em todos os indivíduos expostos a estes compostos.

Reações anafilatóides podem ser responsáveis por casos de colapso cardiovasculares severos durante a anestesia; entretanto, o tratamento para ambas, reações de anafilaxia e anafilatóide, é o mesmo, e os protocolos para seu manuseio devem ser seguidos. O uso o teste de triptase de mastócitos irá apenas confirmar a degranulação dos mesmos, não mostrando nenhuma diferença entre as duas. Se há suspeita de reação anafilatóide, é preciso procurar ajuda de um expert em imunologia e excluir anafilaxia.

## **Atopia** <sup>1,4</sup>

Alguns indivíduos são mais propensos a doenças alérgicas que outros devido a uma predisposição própria a atopia. Como discutido no tutorial anterior, células Th2 estão envolvidas na ativação de células B que produzem imunoglobulina e podem aumentar a produção de IgE. Indivíduos atópicos possuem uma alteração no balanço de células T helper e predomínio da resposta Th2. Isto leva a uma tendência intrínseca a produção de IgE a antígenos externos comuns, portanto, estes indivíduos estão mais propensos a experimentar reações de hipersensibilidade tipo I como asma, eczema e até anafilaxia.

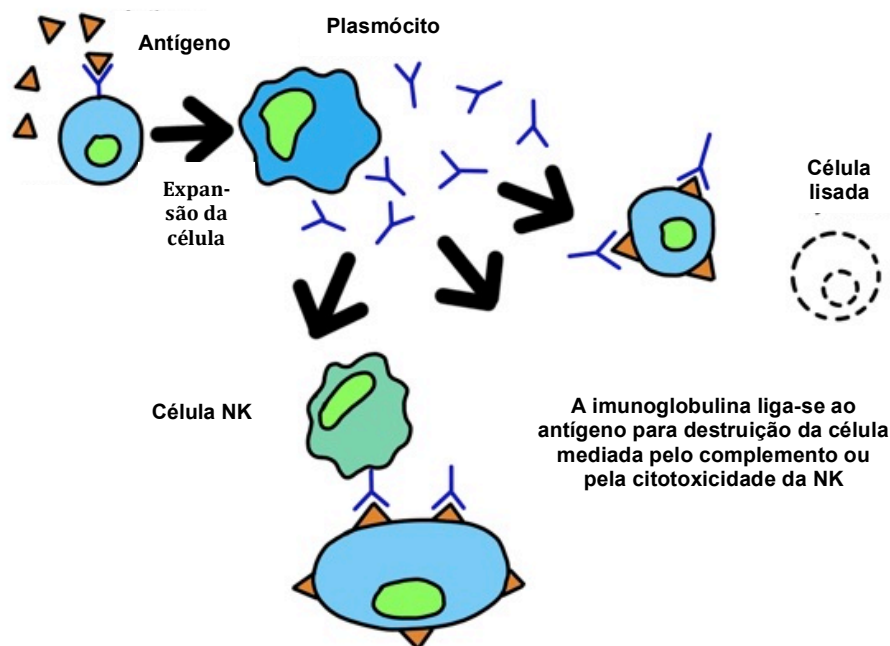
## **REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE TIPO II** <sup>1,3</sup>

Reações de hipersensibilidade tipo II são consideradas mediadas por anticorpos. Elas ocorrem quando um anticorpo ou imunoglobulina é produzida em resposta a um antígeno não danoso, resultando em uma reação imunológica indesejada. Como discutido no tutorial I, imunoglobulinas são vitais para proteção contra patógenos externos; elas opsonizam células para posterior destruição pelos leucócitos, além de recrutar mais células da resposta imune, resultando em uma reação inflamatória.

Elas podem ocorrer quando as células B que produzem imunoglobulinas contra células nativas não são destruídas durante seu desenvolvimento. Quando isto ocorre, os indivíduos correm o risco de desenvolver alguma doença autoimune, podendo ser em um órgão específico ou anemia hemolítica autoimune. O exemplo de doença autoimune em órgão específico devido a reação de hipersensibilidade tipo II é a Síndrome de Goodpasture. Nesta condição, anticorpos são produzidos contra colágeno tipo IV, encontrado nas membranas dos pulmões e no glomérulo. A ligação do anticorpo ao colágeno induz a inflamação e subsequente dano a membrana basal, deixando-a não funcional.

Outros exemplos de doenças autoimunes por reação do Tipo II são anemia hemolítica autoimune, em que há anticorpos específicos para antígenos de eritrócitos e miastenia graves, em que anticorpos são produzidos contra receptores de acetilcolina. A destruição de ambos os alvos ocorrem, acarretando em anemia e fraqueza neuromuscular, respectivamente.

Algumas reações do tipo II ocorrem em resposta a antígenos externos ou células transfundidas ou transplantadas. Nestes casos, embora não desejada, esta reação ocorre devido a um sistema imunológico funcionante. O risco da rejeição em transplantes e transfusões é reduzido ao comparar o tecido do doador e do receptor.



**Figura 2:** Reação de Hipersensibilidade tipo II. A presença de antígeno estimula células B específicas. A células B passa por uma expansão clonal e produz uma grande quantidade de imunoglobulina contra o antígeno. Ao ligar-se ao antígeno, a imunoglobulina leva a célula a destruição pela NK ou complemento.

### REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE TIPO III <sup>1, 3</sup>

Reações de hipersensibilidade do tipo III ocorrem pelo depósito de complexos imunológicos, o que resulta em uma ativação complementar e inflamação. Por esta razão, elas também são conhecidas como reação de hipersensibilidade mediada por complexos imunes. Em um indivíduo saudável, os complexos antígeno:anticorpo são mantidos como complexos solúveis no sangue pelas proteínas C2 e C4 do sistema complemento. Estes complexos imunes ligam-se a receptores do complemento ou de células vermelhas, permitindo seu transporte até o baço, onde os complexos serão removidos e destruídos. A patologia pode ser percebida quando a produção de complexos é maior que o clearance.

Quando há produção excessiva de complexos imunes, pode ocorrer precipitação. Isto leva a ativação do complemento, recrutamento de células imunológicas e dano tecidual pela liberação de mediadores inflamatórios e radicais livres. As áreas afetadas pela precipitação dos complexos costumam ser locais de filtração, como os glomérulos, sinóvias e a membrana basal epidermal.

Alguns indivíduos são mais propensos a terem uma reação de hipersensibilidade tipo III; isto pode ser devido a tendências intrínsecas ou pelo processo de doenças prévias. Tendências inerentes devem-se a deficiência das proteínas C2 e C4 do complemento, o que aumenta a precipitação por diminuir a solubilidade dos complexos. Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) é um exemplo de doença pré-existente com risco aumentado de reação de hipersensibilidade tipo III. Isto pode ser devido a redução de receptores de células complemento em suas células vermelhas, levando a uma diminuição do clearance.

Em alguns casos de hipersensibilidade tipo III, a patologia é induzida por uma alta carga antigênica. Isto é visto em Alveolite Alérgica Extrínseca ou Pulmão de Fazendeiro, em que a inalação de partículas de lixo orgânico produzem uma grande quantidade de complexos imunes nos pulmões, causando inflamação alveolar. Como mencionado, os glomérulos são locais comuns para a reação de hipersensibilidade tipo III devido a sua função de filtrar o plasma. Existem inúmeras formas de o complexo imune danificar o glomérulo, porém a mais comum é a nefropatia por IgA ou doença de Berger. Esta é o resultado da deposição de complexos com IgA no mesângio dos glomérulos. A deposição de complexos imunes também é responsável pelo dano renal visto em glomerulonefrite pós-estreptocócica e LES.

A púrpura de Henoch-Schönlein é uma doença sistêmica caracterizada por vasculite, rash, dor nas articulações, dor abdominal e ocasionalmente glomerulonefrite. Esta condição também é resultado de reações de hipersensibilidade tipo II e aparece pela deposição disseminada de IgA contendo complexos.

Outras doenças cujas condições devem-se a reações de hipersensibilidade tipo III incluem artrite reumatoide, na qual os complexos imunes se depositam na sinóvia das articulações e dermatite herpetiforme, a qual causa bolhas na pele devido a deposição de IgA com complexo na derme.

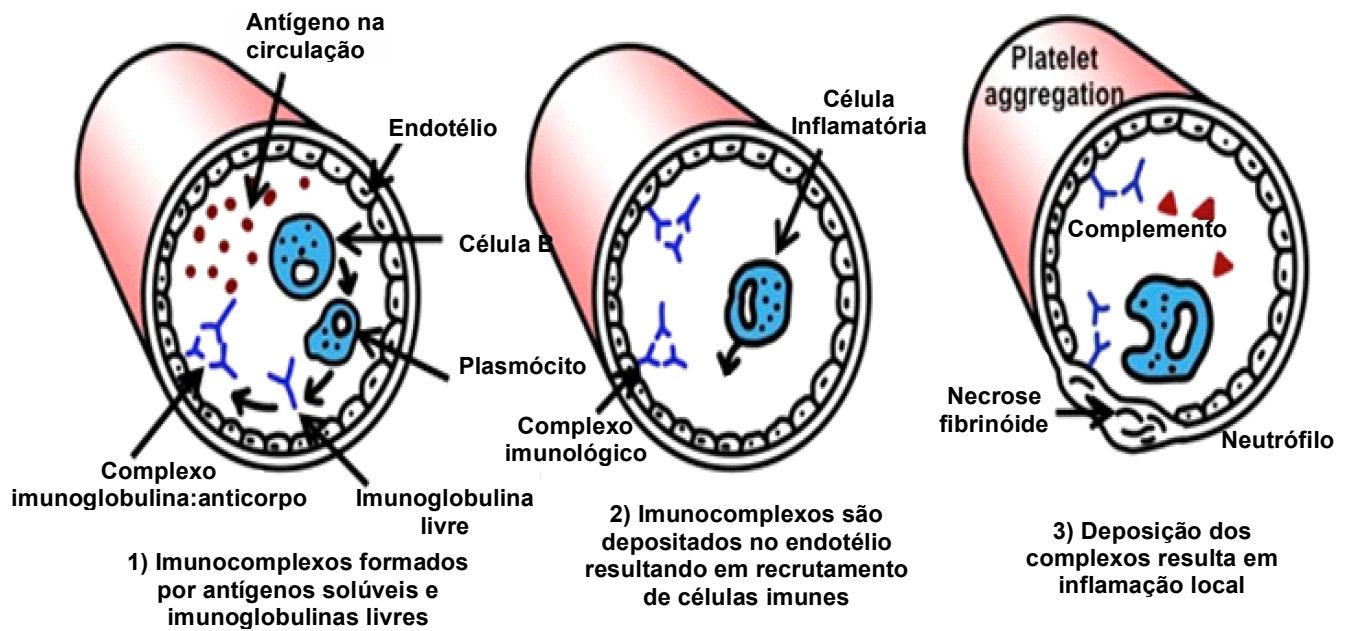


Figura 3: Patogênese da reação de hipersensibilidade tipo III.

### REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE TIPO IV <sup>3,4,5</sup>

As reações de hipersensibilidade tipo IV surgem através de reações estimuladas por antígenos específicos de Células T. Estas reações podem levar mais de 12 horas para se desenvolver e, portanto também são conhecidas como reações de hipersensibilidade tardias. Tipicamente estas reações ocorrem após o contato de um antígeno sensibilizante com a pele, em que os efeitos são visualizados como dermatite de contato. O antígeno é pego no local por células da resposta inata, como macrófagos, que então agem como apresentadoras de antígenos e ativam células T CD4+ específicas para os antígenos. As células T ativadas desta forma tendem a adotar um perfil de Th1 e migrar para a área com alta concentração de antígenos, onde liberam citocinas inflamatórias como interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), IL-1, IL-2 e IL-6. O resultado das citocinas é inflamação local pelo aumento da permeabilidade vascular e pela migração e ativação de outras células.

Se o contato não for persistente, o pico da reação tende a ser em 24-48 horas. Se for prolongada, o processo inflamatório em andamento pode resultar na formação de um granuloma caracterizado por células gigantes multinucleadas vindas da fusão de macrófagos. Reações granulomatosas levam semanas para serem resolvidas. Nem todas as reações do tipo IV ocorrem de forma cutânea. O mesmo mecanismo parece contribuir para o desenvolvimento de diabetes tipo I e esclerose múltipla, nas quais atacam-se células  $\beta$  do pâncreas e a mielina. Como doenças granulomatosas, é comum que estas reações estejam envolvidas na doença de Crohn.

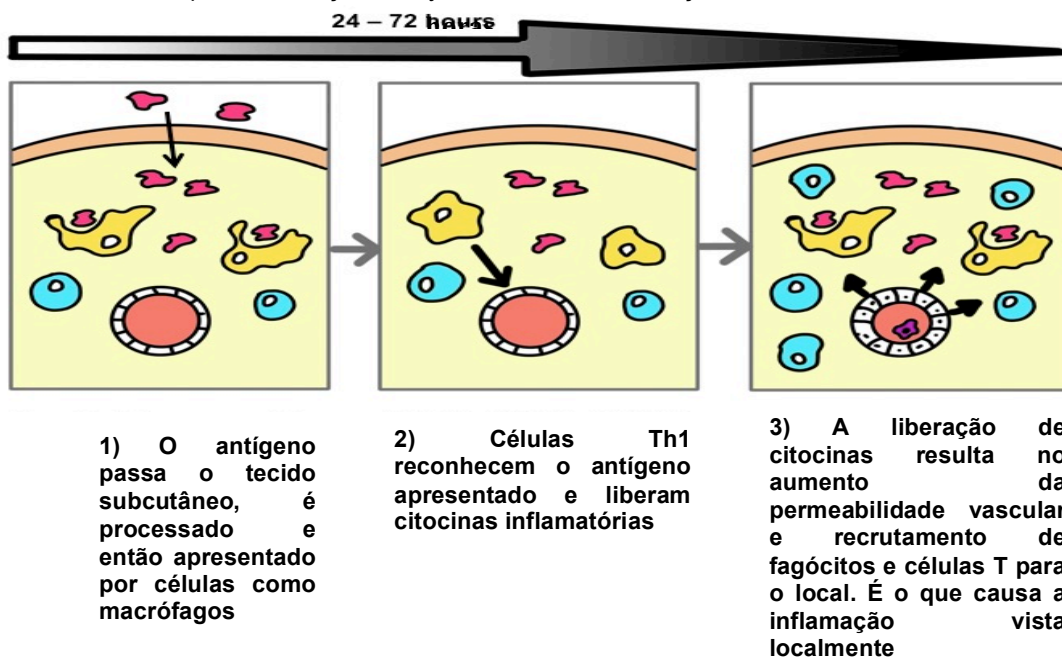


Figura 4: Patologia da reação de Hipersensibilidade IV cutânea. <sup>4</sup>

## SUMÁRIO

Um entendimento básico do processo imunológico das reações de hipersensibilidade não irá apenas ajudar na preparação para os exames, mas também na prática diária. Estas reações podem se manifestar como uma pequena reação do tipo IV por um curativo adesivo, ou uma reação anafilática severa a drogas administradas sistemicamente.

A Classificação de Gell e Coombs é uma descrição útil das quadro etiologias diferentes subjacentes as patologias vistas nas reações de hipersensibilidade. Estes processos nem sempre se devem a uma desordem do sistema imunológico e, portanto algumas reações necessitam de prevenção com agentes imunossupressores – por exemplo, doença autoimune ou prevenção de rejeição em um transplante. Embora a classificação descreve-as como entidades separadas, na realidade múltiplas etiologias podem contribuir para a apresentação clínica.

## MCQ RESPOSTAS

1.

- a) **Verdadeira:** Reações de hipersensibilidade tipo I são mais comuns em indivíduos atópicos
- b) **Verdadeira:** Reações de hipersensibilidade tipo I necessitam de sensibilização prévia ao antígeno
- c) **Verdadeira:** Anafilaxia é bem descrita como uma reação de hipersensibilidade tipo I
- d) **Falsa:** Reações de hipersensibilidade tipo I são mediadas por IgE
- e) **Falsa:** Reações de hipersensibilidade tipo I possuem uma fase imediata e uma tardia

2.

- a) **Verdadeira:** Reações anafilactóides ocorrem devido a degranulação de mastócitos
- b) **Falsa:** Reações anafilactóides não dependem de IgE
- c) **Falsa:** Reações anafilactóides só ocorrem em indivíduos expostos a certos gatilhos
- d) **Falsa:** O aumento da triptase dos mastócitos confirma que houve degranulação e pode ocorrer tanto em uma reação anafilática quanto em uma reação anafilactóide
- e) **Verdadeira:** Reações anafilactóide podem ser a causa de hipotensão severa na indução da anestesia

3.

- a) **Verdadeira:** Reações de hipersensibilidade tardias também são chamadas de reações de hipersensibilidade tipo IV
- b) **Falsa:** Reações de hipersensibilidade tardias atingem seu pico de 24 a 48 após a exposição
- c) **Verdadeira:** Reações de hipersensibilidade tardias compreendem um infiltrado de células T helper e macrófagos
- d) **Verdadeira:** Reações de hipersensibilidade tardias podem resultar na formação de um granuloma
- e) **Verdadeira:** Reações de hipersensibilidade tardias são mais comumente vistas como reações cutâneas

## REFERÊNCIAS

- 1) Chapel H, Haeney M, Misbah S, Snowden N; *Essentials of Clinical Immunology*, 6<sup>th</sup> Ed. Oxford, Wiley-Blackwell, 2014
- 2) Male, D; *Immunology: An Illustrated Outline*, 3<sup>rd</sup> Ed. London, Mosby-Wolfe, 1998.
- 3) Todd I, Spickett G; *Lecture Notes Immunology*, 6<sup>th</sup> Ed. Oxford, Wiley-Blackwell, 2010
- 4) Murphy K, Travers P, Walport M; *Immunobiology*, 7<sup>th</sup> Ed. New York, Garland Science, 2008.
- 5) Male D, Brostoff J, Roth D, Roitt I; *Immunology*, 7<sup>th</sup> Ed. Philadelphia, Mosby Elsevier, 2006.



This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 3.0 Unported License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>