

Erros Inatos da IMUNIDADE

A stylized illustration of a cell with a large, glowing yellow nucleus and a brown, textured cytoplasm. The cell is surrounded by numerous blue, Y-shaped antibodies. In the foreground, two large, blue, rod-shaped bacteria are visible, one of which is partially inside the cell.

Ekaterini Goudouris
Anete Sevciovic Grumach
Antonio Condino Neto
Carolina Aranda
Dirceu Solé



ASBAI
Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

 **Atheneu**

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

**Erros Inatos
da Imunidade**

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS



SAL
SERVICO DE ATENDIMENTO
AO LECTOR
Tel.: 08000267753

www.atheneu.com.br

WhatsApp: <https://api.whatsapp.com/send?phone=551191438> Facebook: [Facebook.com/atheneu](https://www.facebook.com/atheneu) Twitter: twitter.com/atheneu YouTube: [youtube.com/atheneuatheneu](https://www.youtube.com/atheneuatheneu)

Erros Inatos da Imunidade

Editores

Ekaterini Goudouris

Anete Sevciovic Grumach

Antonio Condino Neto

Carolina Aranda

Dirceu Solé



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia



Rio de Janeiro • São Paulo

2023

EDITORA ATHENEU

São Paulo — Rua Maria Paula, 123 – 13º andar
Conjuntos 133 e 134
Tel.: (11) 2858-8750
E-mail: atheneu@atheneu.com.br

Rio de Janeiro — Rua Bambina, 74
Tel.: (21) 3094-1295
E-mail: atheneu@atheneu.com.br

CAPA: Paulo Verardo

PRODUÇÃO EDITORIAL: Villa

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

E68

Erros inatos da imunidade / Ekaterini Goudouris ... [et al.]. - 1. ed. - Rio de Janeiro :
Atheneu, 2023.

Inclui bibliografia e índice.
ISBN 978-65-5586-778-7

1. Imunologia. 2. Imunidade. 3. Sistema imunológico. 4. Doenças imunológicas. I.
Goudouris, Ekaterini.

23-85658

CDD: 616.97
CDU: 616-022



Meri Gleice Rodrigues de Souza - Bibliotecária - CRB-7/6439
16/08/2023 21/08/2023

Goudouris E, Grumach AS, Neto AC, Aranda C, Solé D.

Erros Inatos da Imunidade

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU – Rio de Janeiro, São Paulo, 2023.

Editores

Ekaterini Goudouris

Professora do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Médica do Serviço de Alergia e Imunologia do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da UFRJ (IPPMG/UFRJ). Responsável pelo Ambulatório de Imunodeficiências do IPPMG/UFRJ.

Anete Sevciovic Grumach

Livre-Docente e Responsável pela Disciplina de Imunologia Clínica do Centro Universitário da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC). Mestre e Doutora pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Pós-Doutorado no Instituto de Imunologia da Universidade de Heidelberg (Alemanha). Coordenadora do Departamento Científico de Erros Inatos da Imunidade (EII) da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Membro do Conselho Diretor do Programa de Cuidado em Angioedema Hereditário (ACARE). Membro dos Comitês do Latin American Society Immunodeficiencies (LASID) e World Allergy Organization (WAO).

Antonio Condino Neto

Professor Titular de Imunologia e Medicina Experimental do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB-USP). Diretor do Centro Jeffrey Modell de Imunodeficiências de São Paulo. Presidente do Departamento de Imunologia da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Diretor de Relações Internacionais da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI).

Carolina Aranda

Mestre e Doutora em Pediatria. Professora Adjunta da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Dirceu Solé

Professor Titular e Livre-Docente da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP). Diretor Científico da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Diretor de Pesquisas da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI).

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

Colaboradores

Adriana Azoubel Antunes

Especialista em Alergia e Imunologia Clínica pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/UNIFESP). Mestre em Ciências pela UNIFESP e Doutora em Saúde da Criança e do Adolescente pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Professora Adjunta do Centro de Ciências Médicas da UFPE. Médica Preceptora do Centro de Pesquisas em Alergia e Imunologia Clínica do Hospital das Clínicas da UFPE. Experiência na área de Medicina, com ênfase em Pediatria, Alergia e Imunologia Clínica.

Adriana Gut Lopes Riccetto

Professora Doutora na área de Alergia e Imunologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-UNICAMP).

Alessandra Miramontes Lima

Especialista em Alergia e Imunologia pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) e Associação Médica Brasileira (AMB). Membro do Comitê Científico de Alergia da Infância e pela Adolescência da ASBAI. cursando Mestrado Profissional de Ensino em Saúde no Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein (IIEP).

Alessandra Pontillo

Professora do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB-USP). Coordenadora do Laboratório de Imunogenética do Instituto de Ciências Biomédicas IV (ICB-USP).

Alex Isidoro Ferreira Prado

Médico Imunologista e Alergista Titulado pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Ex-Preceptor da Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Colaborador do Ambulatório de Doenças Autoinflamatórias e Autoimunidades do HCFMUSP. Médico da Equipe de Doenças Raras e da Imunidade do Hospital 9 de Julho.

Allan Chiaratti de Oliveira

Professor Adjunto da Disciplina de Pediatria Neonatal do Departamento de Pediatria da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/UNIFESP).

Almerinda Maria do Rêgo Silva

Professora Adjunta da Área Acadêmica de Pediatria do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Alergoimunologista pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Coordenadora do Ambulatório de Erros Inatos da Imunidade (EII) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE).

Ana Carla Augusto Moura Falcão

Preceptora da Residência Médica em Alergia e Imunologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE). Preceptora do Departamento de Infectologia Pediátrica do Hospital Universitário Oswaldo Cruz da Universidade de Pernambuco (HUOC-UPE). Residência em Pediatria, Alergia e Imunologia pelo Instituto da Criança e do Adolescente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICR-HCFMUSP). Título de Especialista pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI).

Ana Cristina Sidrim de Carvalho

Psicóloga. Mestre em Psicologia Clínica e Cultura pela Universidade de Brasília (UNB). Psicóloga pediátrica do Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB), atuando nas áreas de Alergia e Imunologia, Neurologia e em Contexto de Reabilitação.

Ana Karolina Barreto Berselli Marinho

Médica Especialista em Imunologia e Alergia pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Mestre e Doutora em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP). Coordenadora do Ambulatório de Eventos Adversos Pós-Vacinais e Vacinação do Imunossuprimido do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

Anete Sevciovic Grumach

Livre-Docente e Responsável pela Disciplina de Imunologia Clínica do Centro Universitário da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC). Mestre e Doutora pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Pós-Doutorado no Instituto de Imunologia da Universidade de Heidelberg (Alemanha). Coordenadora do Departamento Científico de Erros Inatos da Imunidade (EII) da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Membro do Conselho Diretor do Programa de Cuidado em Angioedema Hereditário (ACARE). Membro dos Comitês do Latin American Society Immunodeficiencies (LASID) e World Allergy Organization (WAO).

Anna Clara Pereira Rabha

Pediatra pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Alergista e Imunologista pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Mestranda pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Antonio Carlos Pastorino

Doutor em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Chefe da Unidade de Alergia e Imunologia do Departamento de Pediatria. Membro da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) e da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP).

Colaboradores

Antonio Condino Neto

Professor Titular de Imunologia e Medicina Experimental do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB-USP). Diretor do Centro Jeffrey Modell de Imunodeficiências de São Paulo. Presidente do Departamento de Imunologia da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Diretor de Relações Internacionais da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI).

Antonio Vaz de Macedo

Mestre em Ciências da Saúde de Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Chefe da Clínica de Hematologia do Hospital da Polícia Militar (HPM) e Médico do Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital Luxemburgo do Instituto Mário Penna – Belo Horizonte. Assistente de Ensino Sênior do Principles and Practice of Clinical Research Program, Harvard. T.H. Chan School of Public Health, Boston, MA, EUA.

Bruno Acatauassu Paes Barreto

Professor Adjunto de Pediatria da Universidade do Estado do Pará (UEPA). Coordenador da Residência de Pediatria e do Programa de Mestrado Profissional em Ensino e Saúde do Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA). Membro do Núcleo de Desenvolvimento Docente na UEPA e na CESUPA. Tem experiência em Educação Médica, sobretudo na área de Metodologias Ativas de Aprendizagem, com ênfase em Aprendizagem Baseada em Problemas.

Camila Teles Machado Pereira

Especialista em Alergia e Imunologia Clínica pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Responsável Técnica pelo Serviço de Imunologia Clínica do Hospital Universitário de Brasília (HUB).

Carmem Maria Sales Bonfim

Professora do Programa de Pós-Graduação da Universidade Federal do Paraná (UFPR). Diretora do Programa de Transplante Pediátrico de Células-Tronco Hematopoiéticas do Hospital Pequeno Príncipe (HPP). Professora do Instituto de Pesquisa Pelé Pequeno Príncipe, Faculdades Pequeno Príncipe – Curitiba.

Carolina Sanchez Aranda

Mestre e Doutora em Pediatria. Professora Adjunta da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Carolina Cardoso de Mello Prando

MD, PhD. Coordenadora do Serviço de Imunologia do Hospital Pequeno Príncipe (HPP). Professora do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia Aplicada à Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdades Pequeno Príncipe (FPP). Diretora de Medicina Translacional do Instituto de Pesquisa Pelé Pequeno Príncipe.

Cláudia França Cavalcante Valente

Médica Pediatra, Alergista e Imunologista. Coordenadora da Alergia e Imunologia do Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB). Preceptora do Programa de Residência Médica em Alergia e Imunologia do HCB. Diretora Científica da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Especialista em Alergia e Imunologia pela ASBAI. Especialista em Pediatria pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Coordenadora do Serviço de Alergia e Imunologia do HCB.

Cristina Frias Sartorelli De Toledo Piz

Especialista em Pediatria pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Especialista em Alergia e Imunologia Clínica pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Professora Assistente de Pediatria da Faculdade de Medicina São Leopoldo Mandic – Campinas. Preceptora Didática Voluntária do Ambulatório de Imunologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Cristina Maria Kokron

Especialista em Imunologia Clínica e Alergia pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Mestre e Doutora na Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/UNIFESP). Médica Assistente do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Responsável pelo Ambulatório de Alergia Pediátrica e Co-Responsável pelo Ambulatório de Imunodeficiências do HCFMUSP.

Danielli Christinni Bichuetti Silva Diniz

Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Mestre em Ciências da Saúde pela UNIFESP. Alergista e Imunologista pela UNIFESP e pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI).

Dewton de Moraes Vasconcelos

Médico Formado pela Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA). Especialista em Alergia e Imunologia pelo Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (HSPE-FMO) e pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Mestre em Alergia e Imunopatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Doutor em Imunologia pelo Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB-USP). Livre-Docente em Dermatologia Translacional pela FMUSP.

Diogo Cordeiro de Queiroz Soares

Médico Geneticista e Doutor em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Membro Titular da Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica (SBGM). Médico Geneticista do Núcleo de Medicina Avançada do Hospital Sírio-Libanês (HSL). Responsável pelo Serviço de Genética Médica do Real Hospital Português de Beneficência (RHP) – Pernambuco.

Colaboradores

Ekaterini Goudouris

Professora do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Médica do Serviço de Alergia e Imunologia do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG) da UFRJ. Responsável pelo Ambulatório de Imunodeficiências do IPPMG/UFRJ.

Eli Mansour

Médico (MD, PhD), Alergia e Imunologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-UNICAMP). LASID Website & Communications Committee. Membro Fundador do Grupo de Estudos Brasileiro para Angioedema Hereditário (GEBRAEH). Diretoria de Mídias, DC de Urticária e Diretoria de Apoio ao Associado e Ouvidoria da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Comitê de Angioedema Hereditário (AEH) da Sociedade Latino-Americana de Alergia, Asma e Imunologia (SLaii).

Eliana Toledo

Médica Alergista e Imunologista pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Professora Adjunta da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP). Responsável pelo Serviço de Alergia e Imunologia Clínica do Departamento de Pediatria da FAMERP.

Elisabete da Silva Blanc

Especialista em Alergia e Imunologia pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Membro da comissão de Erros Inatos da Imunidade da ASBAI-RJ. Médica no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF-UFRJ) de 1981 a 2019. Professora do Curso de Especialização em Imunologia Clínica do HUCFF-UFRJ até 2019. Ex-chefe do Serviço de Imunologia do HUCFF-UFRJ.

Ellen de Oliveira Dantas

Mestre em Pediatria pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Professora na Faculdade de Medicina do Centro Universitário Lusíada (UNILUS).

Erica Gomes do Nascimento Cavalcante

Serviço de Pediatria do Ambulatório de Alergia, Imunologia e Reumatologia Pediátrica do Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA).

Eveline Medeiros Nóbrega

Médica Hematologista Pediatra. Especialista pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (ABHH). Médica Assistente do Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS – Fortaleza-CE).

Fabiana Mascarenhas Souza Lima

Doutorado em Alergia e Imunopatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Título de Especialista em Alergia e Imunologia pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Médica Assistente do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Fabiola Scancetti Tavares

Médica Pediatra, Alergista e Imunologista, Supervisora do Programa de Residência Médica em Alergia e Imunologia do Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB). Responsável pelo Ambulatório de Imunologia do HCB e pelo Ambulatório de Infecções de Repetição do Hospital Universitário de Brasília (HUB). Mestre em Ciências pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/UNIFESP). Responsável pelo Ambulatório de Imunologia do HCB. Responsável pelo Ambulatório de Infecções de Repetição do HCB. Supervisora do Programa de Residência Médica em Alergia e Imunologia Pediátrica do HCB.

Faradiba Sarquis Serpa

Especialista em Alergia e Imunologia pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Doutorado pela Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). Mestre pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Professora da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (ISCMV).

Fátima Rodrigues Fernandes

Diretora do Serviço de Alergia e Imunologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (HSPE-SP/IAMSPE) e do Instituto de Pesquisa Pensi do Hospital Infantil Sabará (HIS). Membro do Departamento Científico de Imunizações da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Mestre em Alergia e Imunologia. MBA em Gestão em Saúde pela Ibmec/Insper.

Fernanda Gontijo Minafra

Alergista e Imunologista pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Mestre e Doutora em Pediatria (sub-área Alergia e Imunologia) pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Professora do Departamento de Pediatria da UFMG.

Fernanda Patini Furlan

Alergista e Imunologista pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Fernanda Pinto Mariz

Professora Associada de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (FM-UFRJ). Serviço de Alergia e Imunologia do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPPMG/UFRJ). Especialista em Alergia e Imunologia pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Membro do Departamento Científico de Imunodeficiências da ASBAI e Membro da Comissão de Imunodeficiências Primárias da ASBAI-RJ.

Filipe Wanick Sarinho

Alergologista e Imunologista, Titulado pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Preceptor do Ambulatório de Autoimunidade do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE).

Colaboradores

Flavia Amendola Anisio de Carvalho

Mestre em Ciências pelo Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF-Fiocruz). Membro da Comissão de Erros Inatos da Imunidade (EII) da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Responsável pelo ambulatório de EII do IFF-Fiocruz. Especialista em Alergia e Imunologia pela ASBAI e em Pediatria pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e pela Associação Médica Brasileira (AMB).

Gabriela Assunção Goebel

Médica Residente de Alergia e Imunologia Pediátrica pelo Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFGM). Pediatra pelo HC-UFGM. Alergista e Imunologista no Ambulatório de Imunodeficiências Primárias da Prefeitura de Belo Horizonte em convênio com o HC-UFGM. Mestranda em Ciências da Saúde da Criança e do Adolescente.

Gabriele Zamperlini Netto

Oncologista Pediátrico do Instituto de Tratamento do Câncer Infantil do Instituto da Criança e do Adolescente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ITACI-ICR-HCFMUSP). Oncologista Infantil e Membro da Equipe de Transplante de Medula Óssea Pediátrica do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE). *Ex-Fellow* Clínico no The Hospital for SickKids – Universidade de Toronto.

Gerusa Ninos Feitosa

Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Pará (UFPA). Residência Médica pelo Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB). Mestre em Doenças Tropicais pelo Núcleo de Medicina Tropical da UFPA. Professora Universitária do Centro Universitário do Estado do Pará (Cesupa) e Centro Universitário Metropolitano da Amazônia (Unifamaz). Chefe do Serviço de Infectologia do Hospital de Pronto Socorro Mário Pinotti.

Gesmar Rodrigues Silva Segundo

Professor Associado do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de Uberlândia (UFU).

Giovanni Marcelo Siqueira Di Gesu

Especialista em Alergia e Imunologia pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) e pela Associação Médica Brasileira (AMB). Mestre em Ciências Médicas pela Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA). Médico do Núcleo de Alergia e Imunologia do Hospital Moinhos de Vento. Médico Alergista e Imunologista da Santa Casa de Porto Alegre.

Guacira Rovigatti Franco

Residência Médica em Imunologia Clínica e Alergia pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Título de Especialista em Alergia e Imunologia Clínica pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Membro da ASBAI.

Helena Fleck Velasco

Médica Pediatra, Alergista e Imunologista. Título de Especialista em Alergia e Imunologia pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Doutora em Pediatria pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Médica do Núcleo de Alergia e Imunologia do Hospital Moinhos de Vento.

Herberto José Chong Neto

Professor Associado de Pediatria da Universidade Federal do Paraná (UFPR). Pós-Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente da UFPR. Vice-Coordenador da Residência Médica em Alergia e Imunologia Pediátrica do Complexo Hospital de Clínicas da UFPR. Presidente do Departamento Científico de Alergia da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Diretor de Educação Médica à Distância da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI).

Irma Cecília Douglas Paes Barreto

Pediatra/Alergista e Imunologista pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Mestre em Ensino/Educação Médica do Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA). Membro do Departamento de Imunologia da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e do Departamento de Imunodeficiências da ASBAI. Professora da Disciplina de Alergia e Imunologia Pediátrica do CESUPA.

Janaira Fernandes Severo Ferreira

Pediatra e Alergista e Imunologista pela Universidade de São Paulo (USP) – Ribeirão Preto. Médica Assistente do Serviço de Alergia e Imunologia Pediátrica do Hospital Albert Sabin (HAS) – Fortaleza. Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP). Professora do Curso de Medicina da Universidade Estadual Ceará (UECE).

Janete Kamikawa

Médica Pediatra. Especialização em Infectologia Pediátrica pela Universidade de São Paulo (USP). Mestre em Medicina. Pediatria pela USP. Doutorado em Ciências e Infectologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Jaqueline Cubo Brandão

Especialista em Pediatria pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Especialista em Imunologia Clínica e Alergia pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI).

José Roberto Mendes Pegler

Médico Pediatra, Alergista e Imunologista pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médico Colaborador do Departamento de Alergia e Imunologia Pediátrica do Instituto da Criança e do Adolescente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICR-HCFMUSP).

Colaboradores

Juliana Folloni Fernandes

Médica formada pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Residência de Pediatria e Onco-Hematologia Pediátrica pela FMUSP. Especialização em Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas pela Universidade Paris VII (Hôpital Saint-Louis) e Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas em Imunodeficiências Primárias pela Universidade Paris V (Hôpital Necker Enfants-Malades). Médica Coordenadora da Unidade de TCTH do Instituto da Criança e do Adolescente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICR-HCFMUSP). Médica do Serviço de Hematologia e TMO do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE).

Laire Schidlowski Ferreira

Bióloga formada pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR). Especialista em Biologia Molecular pela Faculdades Pequeno Príncipe (FPP). Mestre em Biotecnologia Aplicada à Saúde da Criança e do Adolescente pela FPP.

Laís Sezini de Lima

Médica formada na Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Pediatra formada no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG). Pediatra do Corpo Clínico do HC-UFMG-Ebserh. Médica Residente de Alergia e Imunologia Pediátrica do HC-UFMG.

Leila Vieira Borges Trancoso Neves

Médica em Alergia e Imunologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Título de Especialista pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Presidente da Associação Baiana de Alergia e Imunologia. Membro do Grupo de Urticária da ASBAI. Médica Alergista e Imunologista da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

Leonardo Oliveira Mendonça

Médico Imunologista e Alergista pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Médico Imunologista e Alergista pelo HC-FMUSP. *Fellow* em Doenças Autoinflamatórias e Síndromes Imunodesregulatórias pelo Istituto Giannina Gaslini – Gênova, Itália. Coordenador da Divisão de Imunologia e Alergia do Centro de Doenças Raras e da Imunidade do Hospital 9 de Julho.

Ligia Maria de Oliveira Machado

Coordenadora da Equipe de Alergia e Imunologia Pediátrica da A Beneficência Portuguesa de São Paulo (BP). Preceptor Afiliado da Imunologia da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia.

Lillian Nunes Gomes

Doutorando em Ciências e Imunologia pelo Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB-USP). Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade de Federal do Maranhão (UFMA). Graduação em Ciências Biológicas (Bacharel e Licenciatura) pela UFMA.

Lillian Sanchez Lacerda Moraes

Médica Pediatra Alergista e Imunologista. Título de Especialista em Alergia e Imunologia pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Doutorado em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Professora Adjunta do Centro Universitário de Várzea Grande (UNIVAG). Professora Adjunta Aposentada da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT).

Luciana Araújo Oliveira Cunha

Especialista em Alergia e Imunologia pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Doutora em Saúde da Criança e do Adolescente pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

Lucila Akune Barreiros

Bacharel em Ciências pelo Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo (IB-USP). Mestre em Ciências pelo Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB-USP), com Foco de Estudo em Triagem Neonatal e Investigação Genético-Molecular de Pacientes com Imunodeficiência Combinada Grave.

Luís Felipe Ramos Berbel Angulski

Professor Substituto e Preceptor de Residência do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (FMB-UNESP). Especialista em Pediatria e Alergia e Imunologia. Titulado pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) e Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Certificado com Área de Atuação em Emergência Pediátrica. Doutorando de Doenças Tropicais pela FMB-UNESP. Membro do Núcleo Hospitalar de Epidemiologia e do Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais (NHE/CRIE) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB).

Luiz Fernando Job Jobim

Professor Titular de Medicina Interna da Universidade Federal do Rio Grande do (UFRGS). Especialista em Alergia e Imunologia pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Doutor em Medicina com Pós-Graduação na Universidade do Texas (EUA) e de Oxford (UK).

Luiza Salvador Schmid

Graduada em Medicina pela Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL). Residência Médica em Pediatria e Alergia e Imunologia Pediátrica na Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS). Certificado na área de atuação em Alergia e Imunologia Pediátrica pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e Título de Especialista em Alergia e Imunologia Clínica pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Aluna do Programa de Mestrado em Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Maiana Darwich Mendes Guerreiro

Médica pela Universidade do Estado do Pará (UEPA). Pediatra pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Neonatologista e Mestre em Ciências Aplicadas à Pediatria pela UNIFESP.

Colaboradores

Maine Bardou

Doutoranda em Ciências da Saúde do Centro Universitário da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC). Alergista e Imunologista Pediátrica pelo Centro Universitário FMABC.

Marcos Tadeu Nolasco da Silva

Professor Doutor do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-UNICAMP). Coordenador do Centro de Investigação em Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-UNICAMP).

Maria Andreina Cabrera Dominguez

Médica Imunologista e Alergista pelo Instituto da Criança e do Adolescente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICR-HCFMUSP). Coordenadora da Divisão de Imunologia e Alergia do Hospital Menino Jesus de São Paulo. Médica da Divisão de Imunologia e Alergia e do Centro de Doenças Raras do Hospital 9 de Julho.

Maria Cândida Varanda Rizzo

Pediatra, Alergista e Imunologista. Mestre e Doutora em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Coordenadora do Departamento Científico de Rinite da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Pesquisadora Associada à Disciplina de Alergia e Imunologia do Departamento de Pediatria da UNIFESP.

Maria Eduarda Pontes Cunha de Castro

Residência Médica em Pediatria e em Alergia e Imunologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP). Título de Especialista em Alergia e Imunologia pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Mestre em Saúde da Criança e Adolescente pela FMRP-USP. Docente de Pediatria do Curso de Medicina na Universidade Federal de Sergipe (UFS-Campus Lagarto).

Maria Elisa Bertocco Andrade

Chefe do Ambulatório de Alergia e Imunologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (HSPE-SP/IAMSPE). Mestre em Imunologia e Microbiologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Maria Isabel Valdomir Nadaf

Professora Doutora do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT).

Maria Luiza Oliva Alonso

Mestre em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Especialista em Alergia e Imunologia pela Associação Médica Brasileira (AMB) e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Coordenadora do Ambulatório de Erros Inatos da Imunidade (EII) do Serviço de Imunologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF-UFRJ). Membro do Departamento Científico de Alergia e Imunologia na Infância e na Adolescência e Coordenadora da Comissão de Imunodeficiências da ASBAI-RJ. Diretora Tesoureira da ASBAI-RJ.

Maria Marluce dos Santos Vilela

Professora Titular de Pediatria e Imunologia do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Pesquisadora do Centro de Investigação em Pediatria (CIPED) da Faculdade de Ciências Médicas (FCM-UNICAMP). Diretora de Certificação e Qualificação em Pediatria da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP).

Mariana de Gouveia Pereira Pimentel

Mestre em Pediatria e Ciências Aplicadas a Pediatra pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Título de Especialista em Alergia e Imunologia pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI), e em Pediatria pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP).

Mariana de Sampaio Leite Jobim Wilson

Médica Alergista e Imunologista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Mestre e Doutora pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Título de Especialista pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI).

Marina Teixeira Henriques

Especialista em Alergia e Imunologia pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Pós-Graduada em Ciências da Saúde do Centro Universitário da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC).

Mateus da Costa Machado Rios

Imunologista do Serviço de Imunologia Clínico do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE). Mestre pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Vice-Coordenador do Programa de Residência Médica de Alergia e Imunologia Clínica da UFPE.

Mayara Madruga Marques

Médica Formada pela Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba (FCMPB). Alergista e Imunologista pelo Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Especialista em Alergia e Imunologia pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI).

Mayra de Barros Dorna

Médica Assistente da Unidade de Alergia e Imunologia do Instituto da Criança e do Adolescente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICR-HCFMUSP). Mestre em Ciências pela FMUSP.

Monica Soares de Souza

Chefe do Setor de Alergia e Imunologia Pediátrica do Hospital Federal dos Servidores do Estado (HFSE) – Rio de Janeiro. Responsável pela Residência Médica em Alergia e Imunologia Pediátrica do HFSE. Membro do Departamento de Erros Inatos da Imunidade (EII) da Associação de Alergia e Imunologia Regional (ASBAI) – RJ. Membro da Comissão de Alergia e Imunologia da Sociedade de Pediatria do Estado do Rio de Janeiro (SOPERJ).

Colaboradores

Myrthes Anna Maragna Toledo Barros

Doutora em Infectologia e Imunologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Médica do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Coordenadora do Departamento de Alergia e Imunidade do Idoso da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI).

Nádia Dias Gruezo

Nutricionista. Doutora em Nutrição Humana. Mestre em Saúde da Família. Gerente da Assistência Complementar Essencial do Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB). Doutora em Nutrição Humana. Mestre em Saúde Coletiva. Especialista em Nutrição Oncológica e Vigilância Sanitária. Sócia-Fundadora da Sociedade Brasileira de Nutrição Oncológica (SBNO). Gerente da Assistência Complementar Essencial do HCB.

Nyla Thyara Melo Lobão Fragnan

Doutoranda em Ciências da Saúde do Centro Universitário da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC). Mestre em Ciências da Saúde pelo Centro Universitário FMABC. Alergista e Imunologista Clínica e Pediátrica pelo Centro Universitário FMABC e pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) e Associação Médica Brasileira (AMB).

Octavio Grecco

Mestre em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Responsável pelos Ambulatórios de Imunomodulação e Dermatite de Contato do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Médico Assistente do Ambulatório de Imunodeficiências Primárias do HCFMUSP.

Olga Akiko Takano

Professora Titular de Pediatria do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso (FAMED-UFMS). Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP). Mestre em Medicina (Pediatria) pela Universidade de São Paulo (USP). Doutora em Medicina (Pediatria) pela USP. Alergista e Imunologista pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI).

Paula Teixeira Lyra

Médica Assistente do Serviço de Imunologia Clínica do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP) e do Ambulatório de Doenças Infecto-Parasitárias do Hospital Universitário Oswaldo Cruz da Universidade de Pernambuco (HUOC-UPE). Doutorado em Saúde Materno-Infantil do IMIP.

Pedro Fiorini Puccini

Graduação em Medicina. Residência Médica em Pediatria e em Infectologia Pediátrica pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/UNIFESP). Médico Assistente da Disciplina de Pediatria Geral e Comunitária e da Disciplina de Infectologia Pediátrica da EPM/UNIFESP.

Pérsio Roxo Júnior

Professor e Chefe da Divisão de Imunologia e Alergia do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP). Membro do Departamento Científico da Sociedade Brasileira de Imunologia e da Sociedade de Pediatria de São Paulo (SBP).

Rachel Sayuri Honjo Kawahira

Médica Geneticista. Residência em Genética Médica pelo Hospital das Clínicas Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP). Doutorado pela Universidade de São Paulo (USP). Médica Assistente da Unidade de Genética do Instituto da Criança e do Adolescente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICR-HCFMUSP). Responsável pela Genética no Núcleo de Pediatria do Hospital Sírio-Libanês (HSL).

Rafaela Rola Leite Guimarães

Mestranda em Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/UNIFESP). Médica Colaboradora do Setor de Imunologia Clínica da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia da EPM/UNIFESP. Especialista em Pediatria, Alergia e Imunologia Pediátrica pela Associação Médica Brasileira (AMB) e pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP).

Rafaella Ribas Muratori

Médica Pediatra. Especialista em Oncologia e Transplante de Medula Óssea. Mestranda em Saúde da Criança e do Adolescente pelo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR). Membro do Trainee Committee do EBMT, European Society for Immunodeficiencies (ESID) e Latin American Society Immunodeficiencies (LASID Junior), onde atua em conjunto para ampliar acesso ao conhecimento em Erros Inatos da Imunidade (EII) e Transplante de Medula Óssea (TMO) em países em desenvolvimento.

Ranieri Coelho Salgado

Biomédico formado pela Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC). Especialista em Análises Clínicas. Mestre em Imunologia pelo Departamento de Imunologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB-USP), com Ênfase e Conhecimento Especializado em Imunodeficiências Primárias e Suscetibilidade a Infecções Fúngicas. Possui experiência em análise de dados de transcriptoma.

Regina Sumiko Watanabe Di Gesu

Pediatra pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Alergia e Imunologia Clínica pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Mestrado Profissional em Avaliação e Produção de Tecnologias para o Sistema Único de Saúde do Hospital Nossa Senhora da Conceição (SUS-HNSC). Médica Alergista e Imunologista do Hospital Criança Conceição (HCC).

Renan Augusto Pereira

Alergista e Imunologista pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Mestre em Pediatria pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA).

Colaboradores

Rhaianny Gomes de Souza Mariano

Pediatra, Alergista e Imunologista pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Apoio Médico no Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PTN-MG) para Imunodeficiências combinadas graves (SCID).

Rosemeire Navickas Constantino da Silva

Doutorado pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Biologista e Pesquisadora responsável pelo Laboratório de Imunologia Clínica do Centro Universitário da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC). Pesquisadora Doutora no Centro Universitário FMABC. Responsável Técnica do Laboratório de Imunologia Clínica da FMABC.

Samar Freschi de Barros

Mestre em Imunologia. Doutora em Ciências. Bióloga pela Universidade Estadual Paulista (UNESP), Rio Claro. Doutorado pela Universidade de São Paulo (USP). Pesquisadora do LIM-19 do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP).

Sarah Maria da Silva Napoleão

Bacharel em Biomedicina pelo Centro Universitário de Brasília (Uniceub). Patologista Clínica pelo Uniceub. Especialista em Biotecnologia pela Universidade de Brasília (UNB). Mestranda em Imunologia no Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB-USP).

Simone Pestana da Silva

Médica do Setor de Alergia Pediátrica do Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense (Huap-UFF). Mestre em Ciências Médicas pela UFF. Especialista em Alergia e Imunologia pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI).

Stéphanne Maria Jeha Bortoletto

Biomédica formada pela Faculdades Pequeno Príncipe (FPP). Mestre em Biotecnologia Aplicada a Saúde da Criança e do Adolescente pela FPP.

Tábata Takahashi França

Bacharel em Biomedicina pela Universidade Paulista (UNIP). MSc e PhD em Ciências pela Universidade de São Paulo (USP). Especialista em Imunologia e Erros Inatos da Imunidade (EII).

Tainá Mosca

Graduação em Ciências Biológicas pela Universidade de São Paulo (USP). Mestre em Imunologia pela USP. Doutorado em Ciências da Saúde pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP). Professora Assistente da FCMSCSP. Biologista Corresponsável pelo Laboratório de Imunologia da FCMSCSP.

Tatyana Borges da Cunha Kock

Professora Assistente de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia (FAMED/UFU). Preceptora Responsável pelo Ambulatório de Doenças Inflamatórias Intestinais em Pediatria da FAMED/UFU. Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da FAMED/UFU. Mestre em Ciências Aplicadas à Pediatria pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/UNIFESP).

Thalita Rodrigues Dias

Médica Pediatra do Hospital Universitário de Brasília (HUB). Médica Alergista Imunologista no Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF). Mestre em Saúde da Criança e Adolescente pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

Tiago Santos de Oliveira

Mestre em Ciências e Imunologia pelo Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (USP). Bacharelado em Biomedicina pela Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC). Licenciatura em Biologia pela Faculdade de Tecnologia e Ciências (FTC).

Vânia D'Almeida

Professora Associada do Departamento de Psicobiologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Graduação em Ciências Biológicas pela Universidade Presbiteriana Mackenzie (UPM). Mestre e Doutora em Ciências Biológicas (Biologia Molecular) pela UNIFESP. Realizou Pós-Doutorado no Instituto de Química da Universidade de São Paulo (USP) e Livre-Docência pelo Departamento de Morfologia e Genética da UNIFESP.

Vinícius Cotta de Almeida

Bacharel em Farmácia-Bioquímica pela Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF). Mestre em Biologia Parasitária e Doutor em Biologia Molecular e Celular (área de Imunologia) pelo Instituto da Fundação Oswaldo Cruz (IOC/Fiocruz). Pós-Doutorado no Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School. Pesquisador da Fiocruz, onde desenvolve projetos sobre os temas: migração de células T, imunodesregulação e imunodeficiências primárias. Professor de Imunologia Médica do Curso de Medicina do Instituto de Educação Médica (IDOMED).

Viviany de Oliveira Viana

Cancerologista e Hematologista Pediátrica. Médica Assistente do Serviço de Oncologia do Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS), Fortaleza – CE.

Wilma Carvalho Neves Forte

Professora Titular de Imunologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP). Mestre e Doutora pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Coordenadora da Disciplina de Imunologia e Responsável pelo Laboratório de Imunologia da FCMSCSP. Membro do Grupo Brasileiro de Imunodeficiências da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Physician Recognition Award from the American Academy of Pediatrics.

Dedicatória

À Professora Beatriz Tavares Costa Carvalho

Os editores

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

Agradecimentos

A nossos colaboradores e a nossos pacientes e seus familiares.

Os editores

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

Prefácio

Este compêndio foi construído com a qualidade da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) e fez-se necessário para integrar e valorizar essa temática da nossa especialidade. Foi elaborado para ajudar os especialistas em alergia e imunologia a cuidar de seus pacientes, bem como para difundir, entre os colegas médicos de especialidades afins interessados no tema, conhecimento sobre os erros inatos da imunidade.

O compêndio é composto de seis Partes: Imunologia Básica; A Suspeita de Erros Inatos de Imunidade (EII); Imunologia Clínica; Avaliação do Sistema Imune; Medidas Terapêuticas; e Manejo Além dos Medicamentos. Ao passo que é bastante abrangente e profundo, fornece instrumentalização, como já mencionado, para a abordagem, o manejo e o cuidado desses pacientes tão complexos e especiais.

A parte sobre imunologia básica, escrita segundo uma visão médica, explica a imunidade inata, a imunidade adaptativa e a memória imunológica com foco translacional para a prática clínica diária. O tema suspeita de EII aborda a associação com infecções, alergias, doenças inflamatórias e de autoimunidade e como é importante estar atento para essas condições clínicas desde o período neonatal até a idade adulta. Na parte sobre imunologia clínica, são descritas as principais síndromes e os principais defeitos da imunidade de acordo com o que existe de mais robusto na pesquisa científica e mais atualizado na classificação das doenças do sistema imunológico. Na avaliação do sistema imune, encontra-se explicitado o caminho complementar para a avaliação desse sistema no que se refere à imunidade inata e à imunidade adaptativa, bem como a necessidade de estudo genético e a importância da interpretação do teste de triagem neonatal. O conteúdo das medidas terapêuticas discorre sobre o uso de imunoglobulinas, a quimioprofilaxia, a imunização ativa, as citocinas e as enzimas recombinantes já disponíveis para uso terapêutico, as pequenas moléculas, o transplante de medula óssea, o transplante de timo e as terapias gênicas. Por fim, mas não menos importante, a última parte descreve a abordagem geral do paciente, o aconselhamento genético, os cuidados pré e pós-transplantes e a importância da abordagem interdisciplinar.

Gostaria de agradecer aos editores e a todos os autores do livro, com uma menção especial a Ekaterini Goudouris, pela condução com maestria do Departamento de Erros Inatos da Imunidade, na gestão 2021-2022, e pelo trabalho árduo na construção deste livro; assim como faço um agradecimento ao Professor Dirceu Solé, um dos idealizadores desta obra e que fez a excelente revisão técnica do texto.



Este livro é um avanço para a valorização cada vez maior da ciência em nossa especialidade e muito contribuirá para a aprendizagem e, assim, ajudará a salvar vidas e a cuidar da complexidade dos nossos pacientes: eles que são o nosso princípio, o meio e o fim de sermos médicos especialistas.

Emanuel Sarinho

Presidente ASBAI 2021-2022

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

Apresentação

Desde a descrição das primeiras deficiências imunológicas, no século passado, o conhecimento acumulado sobre as doenças inicialmente denominadas imunodeficiências primárias avançou rapidamente. A identificação de situações de desregulação imunológica e inflamação motivou sua red denominação como erros inatos da imunidade. O volume de conhecimento adquirido nos últimos anos é tão significativo quanto a percepção do quanto ainda é preciso conhecer.

A demanda para publicar um livro em português que pudesse ser fonte de consulta não somente para especialistas na área, como para outros profissionais de saúde, se impôs. Assim, com este livro, esperamos oferecer aos leitores bases sólidas sobre as quais se possa apor as informações que nos chegam incessantemente sobre os erros inatos da imunidade.

A **Parte 1** é composta por capítulos sobre imunologia básica e aplicada.

Na **Parte 2**, há capítulos dedicados às principais manifestações clínicas desse grupo tão heterogêneo de doenças.

A **Parte 3** engloba síndromes clínico-laboratoriais e as diferentes doenças classificadas como erros inatos da imunidade.

A **Parte 4** dedica-se às ferramentas diagnósticas mais comumente utilizadas.

Na **Parte 5**, apresenta-se o tratamento medicamentoso e imunológico.

A **Parte 6** é dedicada ao manejo não medicamentoso dos pacientes com erros inatos da imunidade.

Desejamos que este livro, fruto de um trabalho realizado com muito carinho e dedicação por tantos colegas, seja útil e igualmente inspirador para os “iniciados” e os “não iniciados” neste belíssimo mundo dos defeitos primários do sistema imune.

Os editores

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

Sumário

Parte 1 – Imunologia Básica

- 1 Visão Geral do Sistema Imunológico, 3**
Antonio Condino Neto | Ranieri Coelho Salgado | Sarah Maria da Silva Napoleão
- 2 Ontogenia do Sistema Imune e Imunossenescência, 11**
Maria Cândida Varanda Rizzo | Carolina Sanchez Aranda | Maria Elisa Bertocco Andrade | Ekaterini Goudouris
- 3 Imunidade Inata, 33**
Luiz Fernando Job Jobim | Mariana de Sampaio Leite Jobim Wilson
- 4 Imunidade Adaptativa, 53**
Dewton de Moraes Vasconcelos
- 5 Memória Imunológica, 69**
Wilma Carvalho Neves Forte | Tainá Mosca
- 6 Vias Imunológicas da Resposta Inflamatória, 77**
Leonardo Oliveira Mendonça | Alessandra Pontillo | Samar Freschi de Barros | Maria Andreina Cabrera Dominguez
- 7 Citocinas e Vias de Sinalização, 87**
Fernanda Pinto Mariz | Simone Pestana da Silva | Vinicius Cotta de Almeida
- 8 Mecanismos de Regulação Imunológica, 105**
Ekaterini Goudouris

Parte 2 – A Suspeita de Erros Inatos da Imunidade

9 Erros Inatos da Imunidade e Infecções, 115

Almerinda Maria do Rêgo Silva | Adriana Azoubel Antunes | Ana Carla Augusto Moura Falcão |
Ekaterini Goudouris | Ranieri Coelho Salgado | Sarah Maria da Silva Napoleão | Antonio Condino Neto

Infecções em geral, 116

Ana Carla Augusto Moura Falcão | Adriana Azoubel Antunes | Almerinda Maria do Rêgo Silva

SARS-CoV-2 e EII, 123

Ekaterini Goudouris

Infecções fúngicas graves, 124

Ranieri Coelho Salgado

Infecções por micobactérias, 126

Sarah Maria da Silva Napoleão | Antonio Condino Neto

10 Erros Inatos da Imunidade e Doenças Alérgicas, 131

Ana Carla Augusto Moura Falcão | Almerinda Maria do Rêgo Silva | Adriana Azoubel Antunes | Filipe Wanick Sarinho

11 Erros Inatos da Imunidade e Manifestações de Autoimunidade e Inflamação, 143

Myrthes Anna Maragna Toledo Barros | Alex Isidoro Ferreira Prado | Leonardo Oliveira Mendonça

12 Erros Inatos da Imunidade no Período Neonatal, 161

Irma Cecília Douglas Paes Barreto | Bruno Acatauassu Paes Barreto | Maiana Darwich Mendes Guerreiro |
Erica Gomes do Nascimento Cavalcante

13 Erros Inatos da Imunidade na Idade Adulta, 171

Cristina Maria Kokron | Ana Karolina Barreto Berselli Marinho | Myrthes Anna Maragna Toledo Barros

Parte 3 – Imunologia Clínica

14 Defeitos Combinados Graves de Células T e B, 191

Herberto José Chong Neto | Monica Soares de Souza | Maria Luiza Oliva Alonso | Ekaterini Goudouris

15 Defeitos Combinados Menos Graves de Células T e B, 211

Mariana de Gouveia Pereira Pimentel | Tábata Takahashi França | Lígia Maria de Oliveira Machado

- 16 Síndrome de Wiskott-Aldrich e Outros Defeitos Combinados com Trombocitopenia, 225**
Maria Eduarda Pontes Cunha de Castro | Pérsio Roxo Júnior
- 17 Ataxia-Telangiectasia e Outros Defeitos Combinados com Deficiência no Reparo de DNA, 235**
Adriana Azoubel Antunes | Almerinda Maria do Rêgo Silva | Ana Carla Augusto Moura Falcão | Mayara Madruga Marques
- 18 Síndromes de Hiper-IgE, 255**
Ana Carla Augusto Moura Falcão | Adriana Azoubel Antunes | Almerinda Maria do Rêgo Silva | Paula Teixeira Lyra
- 19 Outras Síndromes Clínicas Associadas a Defeitos Combinados de Células T e B, 273**
Laís Sezini de Lima | Gabriela Assunção Goebel | Fernanda Gontijo Minafra | Rhaianny Gomes de Souza Mariano
- 20 Agamaglobulinemias, Hipogamaglobulinemias e Defeitos de Anticorpos Específicos, 285**
Almerinda Maria do Rêgo Silva | Adriana Azoubel Antunes | Ana Carla Augusto Moura Falcão | Mateus da Costa Machado Rios
- 21 Imunodeficiência Comum Variável (IDCV) e IDCV-Símile, 299**
Octavio Grecco | Fabiana Mascarenhas Souza Lima | Guacira Rovigatti Franco | Cristina Maria Kokron
- 22 Linfo-Histiocitoses Hemofagocíticas com e sem Hipopigmentação, 319**
Antonio Carlos Pastorino | Gabriele Zamperlini Netto | José Roberto Mendes Pegler | Mayra de Barros Dorna
- 23 Desregulação Imune com Poliendocrinopatia e Enteropatia Ligada ao X (IPEX) e Defeitos IPEX-Símile, 335**
Adriana Gut Lopes Riccetto | Marcos Tadeu Nolasco da Silva | Maria Marluce dos Santos Vilela
- 24 Síndrome de Linfoproliferação e Autoimunidade (ALPS) e ALPS-Símile, 355**
Fernanda Pinto Mariz | Flavia Amendola Anísio de Carvalho | Herberto Jose Chong Neto | Elisabete da Silva Blanc
- 25 Doenças com Suscetibilidade ao Vírus de Epstein-Barr, 385**
Irma Cecília Douglas Paes Barreto | Erica Gomes do Nascimento Cavalcante | Gerusa Ninos Feitosa | Bruno Acatauassu Paes Barreto
- 26 Doença Inflamatória Intestinal de Início Precoce, 395**
Tatyana Borges da Cunha Kock | Gesmar Rodrigues Silva Segundo

- 27 Defeitos Quantitativos de Fagócitos, 415**
Antônio Vaz de Macedo | Thalita Rodrigues Dias | Fernanda Gontijo Minafra | Luciana Araújo Oliveira Cunha
- 28 Doença Granulomatosa Crônica e Outros Defeitos Funcionais de Fagócitos, 427**
Antonio Condino Neto | Tiago Santos de Oliveira | Lillian Nunes Gomes
- 29 Suscetibilidade Mendeliana a Micobactérias, 437**
Mariana de Gouveia Pereira Pimentel | Pedro Fiorini Puccini | Janete Kamikawa
- 30 Outros Defeitos da Imunidade Inata, 449**
Anna Clara Pereira Rabha | Maria Elisa Bertocco Andrade
- 31 Doenças Autoinflamatórias Monogênicas, 463**
Leonardo Oliveira Mendonça | Alex Isidoro Ferreira Prado | Jaqueline Cubo Brandão | Myrthes Anna Maragna Toledo Barros
- 32 Angioedema Hereditário, 491**
Eli Mansour | Eliana Toledo | Faradiba Sarquis Serpa | Luis Felipe Ramos Berbel Angulski
- 33 Defeitos do Sistema Complemento, 503**
Nyla Thyara Melo Lobão Fragnan | Maine Bardou | Anete Sevciovic Grumach
- 34 Doenças Associadas à Falência Medular, 519**
Eveline Medeiros Nóbrega | Janaira Fernandes Severo Ferreira | Viviany de Oliveira Viana
- 35 Fenocópias de Erros Inatos de Imunidade, 529**
Gabriela Assunção Goebel | Laís Sezini de Lima | Rhaianny Gomes de Souza Mariano | Fernanda Gontijo Minafra
- 36 Imunodeficiências Secundárias, 541**
Marina Teixeira Henriques | Ekaterini Goudouris | Anete Sevciovic Grumach

Parte 4 – Avaliação do Sistema Imune

- 37 Avaliação Laboratorial da Imunidade Inata, 565**
Anete Sevciovic Grumach | Rosemeire Navickas Constantino da Silva | Tainá Mosca | Wilma Carvalho Neves Forte

38 Avaliação Laboratorial da Imunidade Adaptativa, 577

Gesmar Rodrigues Silva Segundo

39 Triagem Neonatal para Erros Inatos da Imunidade, 589

Carolina Cardoso de Mello Prando | Lucila Akune Barreiros | Stéfanne Maria Jeha Bortoletto

40 Exames Genéticos, 595

Laire Schidlowski Ferreira | Carolina Cardoso de Mello Prando

Parte 5 – Medidas Terapêuticas**41 Terapia de Reposição de Imunoglobulina Policlonal, 605**

Regina Sumiko Watanabe Di Gesu | Giovanni Marcelo Siqueira Di Gesu | Helena Fleck Velasco | Renan Augusto Pereira

42 Quimioprofilaxia, 619

Maria Isabel Valdomir Nadaf | Lillian Sanchez Lacerda Moraes | Olga Akiko Takano

43 Vacinação, 629

Alessandra Miramontes Lima | Fátima Rodrigues Fernandes | Renan Augusto Pereira

44 Citocinas e Enzimas Recombinantes, 643

Carolina Sanchez Aranda | Rafaela Rola Leite Guimarães | Luiza Salvador Schmid | Cristina Frias Sartorelli De Toledo Piz

45 Anticorpos Monoclonais, 655Danielli Christinni Bichuetti Silva Diniz | Camila Teles Machado Pereira |
Fernanda Patini Furlan | Leila Vieira Borges Trancoso Neves**46 Pequenas Moléculas e Inibidores de Pontos de Controle (*Checkpoint Inhibitors*), 673**

Fernanda Gontijo Minafra | Rhaianny Gomes de Souza Mariano | Luciana Araújo Oliveira Cunha

47 Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas, 683

Rafaella Ribas Muratori | Carmem Maria Sales Bonfim

48 Transplante de Timo, 695

Helena Fleck Velasco | Ellen de Oliveira Dantas

49 Terapia Gênica, 701

Carolina Sanchez Aranda | Allan Chiaratti de Oliveira | Vânia D'Almeida

Parte 6 – Manejo Além dos Medicamentos**50 Manejo Inicial do Paciente com Erros Inatos da Imunidade, 709**

Lílian Sanchez Lacerda Moraes | Maria Isabel Valdomir Nadaf | Olga Akiko Takano

51 Aconselhamento Genético, 717

Rachel Sayuri Honjo Kawahira | Diogo Cordeiro de Queiroz Soares

52 Cuidados Pré e Pós-Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas, 725

Juliana Folloni Fernandes

53 Abordagem Multiprofissional dos Erros Inatos da Imunidade, 737

Fabiola Scancetti Tavares | Cláudia França Cavalcante Valente | Ana Cristina Sidrim de Carvalho | Nádia Dias Gruezo

Índice Remissivo, 747

Parte 1

Imunologia Básica

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

Visão Geral do Sistema Imunológico

Antonio Condino Neto | Ranieri Coelho Salgado | Sarah Maria da Silva Napoleão

Introdução

O sistema imunológico está presente em todo o organismo e é composto por um conjunto de células, órgãos, tecidos e moléculas que atuam de maneira orquestrada para preservar a homeostase, a chamada "resposta imunológica". Há células circulantes no sangue e linfa, células teciduais em órgãos linfoides primários (medula óssea e timo) e secundários (gânglios linfáticos, baço e sistema imune das mucosas), além de células nos diversos tecidos do corpo humano. À semelhança do sistema nervoso, o sistema imunológico reconhece e organiza aferências e eferências.¹

O sistema imune

Didaticamente, o sistema imune é classificado em sistema imune inato e sistema imune adaptativo. O **sistema imune inato** é a primeira linha de defesa do organismo contra infecções. É mediado por mecanismos preexistentes e envolve o reconhecimento de estruturas padrão existentes na natureza, tornando mais rápida sua ação contra patógenos. A imunidade inata dispõe de barreiras físicas, oriundas do aparato epitelial; e barreiras moleculares, oriundas de substâncias antimicrobianas, produzidas naturalmente por células do tecido epitelial. Dispõe também de proteínas séricas (sistema complemento), mediadores inflamatórios e células fagocíticas. O sistema imune inato reconhece estruturas comuns a diversos micro-organismos, os padrões moleculares associados a patógenos (*pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs)) assim como a presença de dano tecidual por meio de padrões moleculares associados a dano tecidual (*damage-associated molecular patterns* (DAMPs)).¹ A concepção de que a resposta inata não produz memória tem sido questionada mais recentemente, ainda que esta seja menos duradoura e específica do que aquela da imunidade adaptativa, e tem sido denominada "imunidade treinada".²

A **imunidade adaptativa**, por sua vez, necessita de um tempo maior para se desenvolver. Como o próprio nome sugere, a imunidade adaptativa promove respostas mais adaptadas para o antígeno ao qual está sendo exposta. Consegue reconhecer uma grande quantidade de antígenos próprios (*self*) e não próprios (*non-self*), além de promover uma resposta específica e eficaz, mediada por mecanismos celulares específicos (linfócitos T) e anticorpos (linfócitos B).^{1,3} Tem ampla diversidade e capacidade de gerar memória imunológica que potencializa respostas futuras a um mesmo antígeno, além de apresentar reatividade ao próprio (*self*).

Os **leucócitos** são as principais células do sistema imunológico. É na medula óssea que ocorre o processo de produção de diversas células, denominado “hematopoiese” (Figura 1.1). A partir de células-tronco pluripotentes indiferenciadas, diferenciam-se linhagens progenitoras mieloides e progenitoras linfoides. As hemácias e os megacariócitos (que originam as plaquetas) também são produzidas na medula óssea.

A linhagem mieloide promove a formação das células fagocíticas mononucleares denominadas “monócitos”. Também originam as células polimorfonucleares granulares denominadas “neutrófilos”, “eosinófilos” e “basófilos”. No tecido, os monócitos se diferenciam em macrófagos. Entretanto, existem células imunes residentes em outros órgãos, desenvolvidas ainda no período embrionário. Os macrófagos do cérebro (microglia), do fígado (células de Kupffer), dos ossos (osteoclastos) e os alveolares do pulmão são alguns exemplos dessas células residentes.³

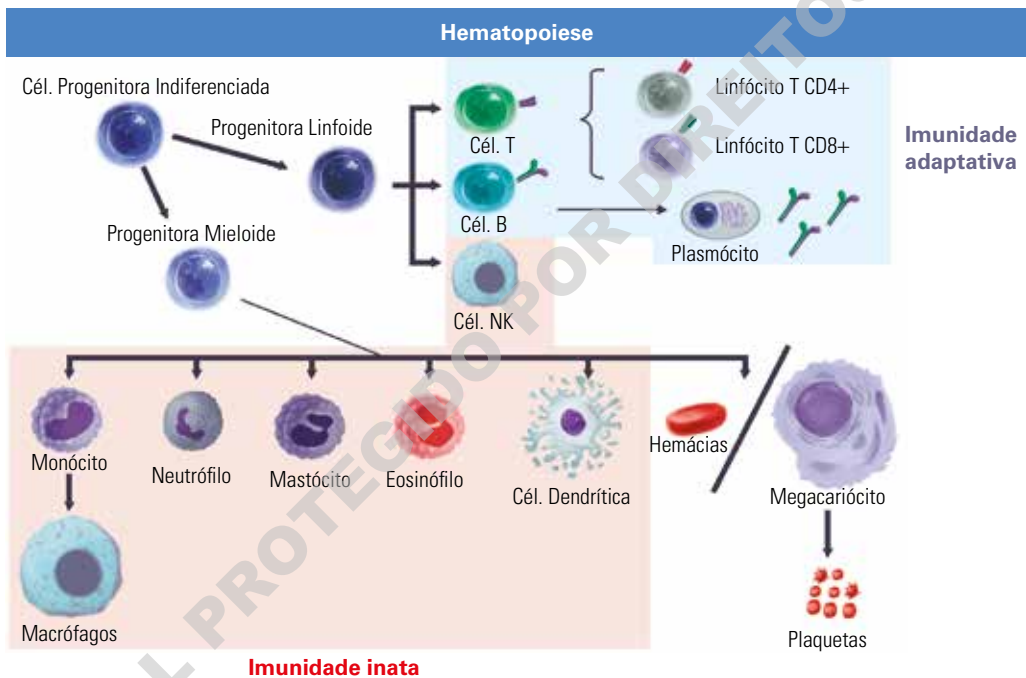


Figura 1.1. Hematopoiese sanguínea, em destaque as células atuantes da imunidade inata e adaptativa. Criado com BioRender.

Fonte: Desenvolvida pela autoria.

Os **macrófagos** compõem o sistema mononuclear fagocitário. São células-chaves, tanto na imunidade inata como na adaptativa, em um contexto sistêmico, pois são capazes de fagocitar e destruir patógenos; além de apresentarem antígenos e de secretarem citocinas que orquestram o processo inflamatório e de migração de células da circulação para o sítio de inflamação. Macrófagos são capazes, quando ativados de forma alternativa, de promover o reparo tecidual por meio da secreção de fatores angiogênicos e da remoção de células mortas locais.

As **células dendríticas** também são originadas de um precursor mieloide. Têm uma função crucial no processo de apresentação de antígenos e de ativação de linfócitos, promovendo um elo entre a resposta imune inata e a adquirida. Da mesma forma que os macrófagos, as células dendríticas são mononucleares fagocíticas, dotadas de projeções membranosas que possibilitam a captura de diversas partículas. Estão amplamente distribuídas em diversos tecidos, como os linfóides, o epitélio mucoso e no parênquima dos órgãos.

Os **neutrófilos** pertencem ao grupo de células polimorfonucleares granulares, capazes não somente de eliminar patógenos por fagocitose, tal qual os macrófagos, mas também dotadas de grânulos citoplasmáticos aurofílicos ricos em moléculas com capacidade microbicida, juntamente com grânulos contendo collagenase e elastase, que, fundidos ao núcleo dos neutrófilos, formam uma rede de captura extracelular de patógenos denominada *neutrophils extracellular traps* (NETs). Os neutrófilos são as primeiras células a serem recrutadas na circulação para o sítio de inflamação porque eles têm um tempo de vida curto, se comparado com o das demais células imunes.

Os **mastócitos** derivam da linhagem mielocítica e são ricos em grânulos contendo, principalmente, histamina e heparina, além de outros mediadores inflamatórios que afetam a função dos vasos e tecidos. Desempenham papel fundamental nas reações de hipersensibilidade na pele e nas mucosas, na medida em que expressam receptores de alta afinidade para anticorpos imunoglobulina E (IgE).

Os **eosinófilos** são células que contêm grânulos citoplasmáticos ricos em moléculas capazes de causar danos na superfície dos parasitas. Apresentam também substâncias aptas a afetar as células do próprio organismo e as paredes dos vasos que contêm afinidade de ligação com ácidos. São células presentes nas reações de hipersensibilidade mediadas por IgE.

Os progenitores da linhagem linfóide promovem a formação dos linfócitos e das **células natural killer (NK)**. As células NK são células que têm atividade citotóxica similar àquela dos linfócitos T, porém fazem parte da imunidade inata e detêm um papel relevante nas respostas imunes contra neoplasias e infecções virais. Isso ocorre, especialmente, por sua gama de receptores distintos, que reconhecem quando as células do organismo não estão em seu estado “normal”, fato comum em processos oncogênicos, ou quando param de expressar moléculas próprias, como a molécula de histocompatibilidade (MHC), uma característica comum em infecções virais.

Os **linfócitos** são os personagens principais na resposta imune adaptativa, pois constituem entre 25% e 35% dos leucócitos e expressam receptores específicos para diferentes antígenos. São divididos em duas grandes categorias: linfócitos B e linfócitos T. Os linfócitos se desenvolvem na medula óssea, porém terminam seu processo de desenvolvimento e maturação em locais distintos; os linfócitos T, no timo; os linfócitos B, na medula e nos órgãos linfóides secundários.

Os linfócitos que nunca foram apresentados a um antígeno são denominados *naïve*. Eles circulam pela linfa e pelo sangue e residem em diversos órgãos linfóides secundários, como o baço e os linfonodos. Os linfonodos, por exemplo, são locais repletos de linfócitos T *naïve* que aguardam apresentação pelas células dendríticas para serem ativados. Os linfócitos também são os responsáveis pela manutenção da memória imunológica como células que já tiveram contato com antígeno, foram ativadas e sobreviveram ao final da resposta, mantendo-se em estado quiescente, possibilitando uma resposta eficaz mais rápida, caso haja exposição repetida ao mesmo antígeno.

Os **linfócitos B** são células que, em sua fase efetora (plasmócitos), produzem glicoproteínas séricas denominadas de anticorpos ou imunoglobulinas (Ig), principais mediadores da resposta imune adaptativa humoral eficiente contra patógenos extracelulares. As Ig também têm grandes grupos de classificação, de acordo com suas cadeias principais de recombinação. São elas: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM. Apresentam diversos subgrupos com funções distintas, como as habilidades de neutralização de toxinas, a opsonização de patógenos e o início da transdução de sinal em algumas células. Há também alguns subtipos de linfócitos B, por exemplo: as células B foliculares, mais presentes no baço, que são capazes de produzir anticorpos e têm receptor do tipo Ig de superfície com especificidade diversa; as células B da zona marginal, presentes no baço e produtoras de anticorpos, apesar de terem receptores com especificidade limitada e as células B1, cujo receptor tem especificidade limitada, mas que produzem os anticorpos circulantes (ou naturais) e localizam-se mais comumente na cavidade peritoneal e nos tecidos mucosos.

Os **linfócitos T** são células mediadoras da resposta imune adaptativa celular, capazes de eliminar infecções por patógenos intracelulares. Além disso, orquestram a ativação de outras células para uma ação efetiva conjunta. Os linfócitos T reconhecem e respondem majoritariamente aos antígenos associados apresentados via complexo principal de histocompatibilidade-peptídeo (MHC). A ativação dos linfócitos segue uma série de etapas sequenciais que se iniciam com a síntese de novas proteínas, como as citocinas, necessárias para ativação de diversas outras células quando se ligam a seus receptores específicos.

Há diversos grupos de linfócitos T, entre eles estão os linfócitos T CD8+, habilitados para ações citotóxicas e os linfócitos T CD4+, auxiliares (*helper*). Os linfócitos T citotóxicos (CTLs) compreendem um grupo celular com receptor TCR heterodimérico alfa-beta (α/β), de especificidade diversa para o complexo MHC classe I-peptídeo apresentado pelas células apresentadoras de antígeno (*antigen presenting cells* (APCs)), capaz de desencadear a morte da célula-alvo, incitando vias intrínsecas e extrínsecas de apoptose de células infectadas por patógenos intracelulares.

Os linfócitos T auxiliares (Th) englobam células que têm receptores TCR heterodimérico alfa-beta (α/β), dotados de especificidade diversa para o complexo MHC classe II-peptídeo. Os linfócitos Th, pelas citocinas produzidas, orquestram uma gama de ações celulares efetivas contra patógenos intra e extracelulares e células neoplásicas. Entre suas funções estão: ativação clássica e alternativa dos macrófagos; ativação de neutrófilos e eosinófilos; estimulação da inflamação e da produção de anticorpos por linfócitos B. Os linfócitos Th dispõem de diversos subgrupos, destacam-se, sobretudo, os Th1, Th2, Th17. Atuam habilmente na defesa contra diferentes patógenos e são responsáveis por causar lesões teciduais em doenças, caracteristicamente, imunológicas. Os subgrupos distinguem-se, sobretudo, pelas citocinas produzidas e sua maneira de afetar os fatores de transcrição expressos de uma célula para outra.¹

As células Th1 efetoras produzem citocinas denominadas “interferon gama” (IFN- γ), que incitam ações decisivas em macrófagos e sua ativação clássica para destruição de patógenos intracelulares. Os linfócitos Th1 participam ativamente no desenvolvimento de doenças autoimunes e de inflamações crônicas. As células Th2 efetoras produzem citocinas como as interleucinas (IL)-4, IL-5 e IL-13, que atuam em eosinófilos e mastócitos contra parasitas e helmintos; agem também na ativação alternativa de macrófagos para um perfil mais reparador. Os linfócitos Th2 são peças-chaves nas doenças alérgicas. Os linfócitos Th17 produzem citocinas IL-17 e IL-22 e influenciam principalmente na ativação e no recrutamento de neutrófilos, células eficazes contra patógenos extracelulares. Além disso, as células Th17 também estão ativas em doenças autoimunes e inflamação.^{1,3}

■ Reações de hipersensibilidade

Sabe-se que as respostas desencadeadas pelo sistema imunológico têm função primordial na defesa do organismo. O processo defensivo, porém, pode provocar danos tecidual, especialmente por causa de uma resposta inflamatória exagerada, contra um patógeno ou contra um grupo destes antígenos ambientais ou, até mesmo, antígenos endógenos – do próprio indivíduo. A essas reações exacerbadas denominou-se “reações de hipersensibilidade”.⁴

A primeira categorização para este conjunto de reações, e que é utilizada até hoje, foi desenvolvida por Phillip Gel e Robin Coombs, em 1963. Gel e Coombs tipificaram as quatro diferentes categorias de hipersensibilidade, levando em consideração a duração e a origem da reação.⁵ É a partir dessa classificação que o conjunto de reações de hipersensibilidade será abordado e, na Figura 1.2, observam-se os mecanismos associados a essas reações.

Reação de hipersensibilidade do tipo I

A hipersensibilidade do tipo I, ou reação do tipo imediata, é mediada via anticorpos IgE, previamente produzidos durante o período conhecido como “sensibilização”. Neste período, o organismo é exposto a alérgenos, como ácaros, pelos/epitélio de animais ou polens. Essa exposição desencadeia ativação e resposta de linfócitos B para iniciarem a produção de anticorpos IgE específicos ao alérgeno em questão; e a produção de células B residuais de memória, que permanecem em latência para exposições subsequentes.⁶

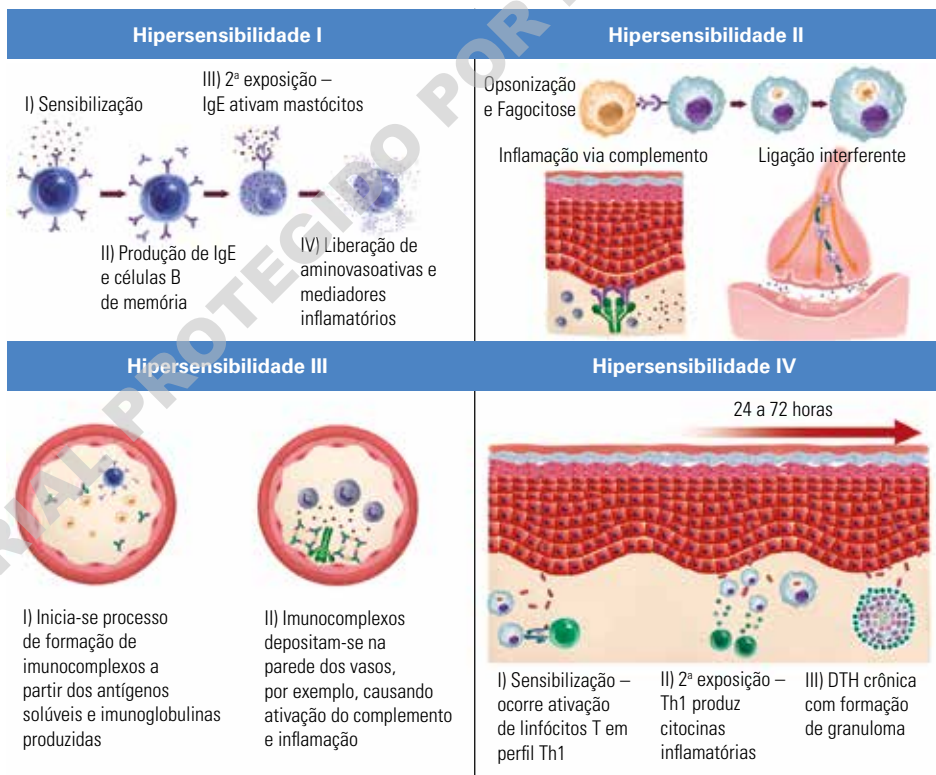


Figura 1.2. Mecanismos associados aos tipos de hipersensibilidade. Criado com BioRender.

Fonte: Desenvolvida pela autoria.

A reação de hipersensibilidade acontece em uma segunda exposição ao alérgeno, ou seja, as células B de memória sofrem rápida ativação e expansão clonal, passando a produzir grande quantidade de IgE. Esses anticorpos ligam-se a receptores FcεRI presentes na superfície de basófilos e de mastócitos, gerando uma cascata de sinalização que culmina na degranulação e, portanto, na liberação de mediadores. Os diferentes fatores liberados estão associados às duas fases da reação – imediata e tardia.

Mediadores como histamina, prostaglandina D₂, leucotrienos D₄ e fator ativador de plaquetas são liberados dos grânulos celulares e tornam-se responsáveis pela resposta vascular imediata, que se caracteriza pela formação de pápula local e de eritema, que ocorre minutos após a exposição ao alérgeno. Entre os efeitos biológicos desses e outros mediadores liberados estão a vasodilatação, o aumento da permeabilidade vascular, a contração da musculatura lisa e brônquica, além de certo grau de quimiotaxia.

Além de fatores imediatos que geram a resposta descrita anteriormente, há ainda fatores produzidos e liberados de modo mais lento – em torno de 2 a 4 horas depois – e que compõem as reações de fase tardia. Os mastócitos ativados liberam citocinas como o fator de necrose tumoral (TNF), que promove o aumento de moléculas de adesão ao endotélio vascular e a migração leucocitária para o sítio de reação. Entre os leucócitos, estão linfócitos Th2 ativados, produtores de citocinas IL-4, IL-5 e IL-13, importantes estímulos para ativação e recrutamento de eosinófilos, bem como para o aumento da produção de IgE por linfócitos B. Assim, o resultado é um infiltrado inflamatório caracterizado pela presença de eosinófilos, linfócitos Th2, e outros tipos celulares, como neutrófilos. Essa reação inflamatória tardia tem potencial para causar dano ao tecido, com pico em até 24 horas.

As formas mais comuns de alergia são a asma, a rinite alérgica, a dermatite atópica, além de alergias a alimentos e a fármacos.⁷ Há susceptibilidade genética a essas e a outras doenças alérgicas, sendo essa de caráter multigênico, um exemplo de prevalência de resposta Th2, bem como de suas citocinas de assinatura.

Reação de hipersensibilidade do tipo II

A hipersensibilidade do tipo II, também denominada “citotoxicidade mediada por anticorpos”, constitui-se em respostas imunes desencadeadas em caráter protetivo, seja contra infecções variadas, seja contra células que se apresentam defeituosas. Essa resposta advinda de anticorpos pode ser danosa ao tecido, quando anticorpos IgG e IgM são direcionados a antígenos endógenos, presentes na membrana celular. O dano ao tecido, ou às funções celulares, pode ser provocado por três mecanismos principais: opsonização e fagocitose; inflamação; e ligação interferente.

Esses anticorpos contra os antígenos de superfície celular são capazes de opsonizá-los, bem como ativar o sistema complemento. O resultado é a fagocitose da célula e posterior destruição celular por fagócitos que têm receptores para porção Fc de imunoglobulinas ou para proteínas do complemento. Além disso, a inflamação também é decorrente da ativação do complemento; produtos dessa ativação são capazes de promover o recrutamento de macrófagos e fagócitos que, no local da reação, geram produtos lesivos ao tecido, como espécies reativas de oxigênio. Esses mecanismos estão envolvidos na anemia hemolítica autoimune, na qual os anticorpos reagem a proteínas eritrocíticas, por exemplo.

Com relação ao mecanismo de ligação interferente, os anticorpos podem ser específicos para receptores e estes podem interferir na função do mesmo, seja por ocupação do sítio de ligação, seja por ativação constitutiva, a exemplo da miastenia grave, em que o

anticorpo é específico ao receptor de acetilcolina, impedindo a ligação desse neurotransmissor e, conseqüentemente, impedindo o desempenho de sua função.⁸

Reação de hipersensibilidade do tipo III

A reação de hipersensibilidade do tipo III, também denominada “mediada por complexos imunes”, envolve, como o nome sugere, mecanismo de deposição de complexos antígeno-anticorpo com posterior inflamação e ativação do sistema complemento. Em geral, os imunocomplexos formados são solubilizados e removidos da circulação por mecanismo envolvendo o próprio complemento. Os fragmentos gerados durante a ativação desse sistema ligam-se aos anticorpos, impedindo as interações não covalentes que os mantêm próximos. Além disso, os eritrócitos têm receptores para fragmentos do complemento e, assim, carregam-nos pela corrente sanguínea até o baço ou fígado, onde serão removidos por fagócitos.⁹

Durante a produção excessiva de imunocomplexos, quando há alta carga antigênica, haverá favorecimento de precipitação dos complexos imunes na parede dos vasos sanguíneos e dos tecidos. A deposição de imunocomplexos pode ocasionar ativação de leucócitos, além do próprio sistema complemento, com liberação de fatores inflamatórios, enzimas e radicais livres; gerando inflamação no sítio de deposição e, inclusive, uma alça de amplificação para formação de mais imunocomplexos. Isso possibilita o desenvolvimento de lesões teciduais que podem ser graves e de longa duração, frequentemente associadas a locais de filtração, como nas sinóvias e glomérulos renais.

Reação de hipersensibilidade do tipo IV

As reações de hipersensibilidade do tipo IV são mediadas, principalmente, por linfócitos T. Essas reações, usualmente, desenvolvem-se depois da fase inicial de sensibilização, em torno de 24 horas após o contato com o antígeno, razão pela qual também são denominadas “hipersensibilidade do tipo tardio” (DTH).

Durante a fase de sensibilização, ocorre o primeiro contato com o antígeno, que pode ter origem microbiana, de produtos químicos, bem como em outros antígenos do ambiente. As células T CD4+ com TCR específico para o antígeno em questão, após apresentação antigênica via MHC de classe II presente em células apresentadoras de antígeno (APCs), são ativadas em células efectoras de memória. Dessa forma, durante uma segunda exposição, a reação de hipersensibilidade é montada, produzindo um efeito clássico, como observado na dermatite de contato.¹⁰

Entretanto, quando há caráter de cronicidade (DTH crônica), esse processo pode resultar na formação de granulomas, em que as células T presentes, bem como os macrófagos, continuam produzindo e secretando citocinas e fatores de crescimento. Isso proporciona inflamação crônica com alteração da morfologia tecidual, na qual o tecido sofre processo de fibroplasia. Ademais, alterações celulares em macrófagos também podem ocorrer, pois estes podem se fundir formando células gigantes multinucleadas. Essa reação granulomatosa é uma tentativa de controlar o processo desencadeador da inflamação, mas termina por se tornar uma causa de lesão tecidual.¹⁰

Considerações finais

Em resumo, a imunologia básica estuda um conjunto de células, órgãos, tecidos e moléculas, e seus respectivos papéis fundamentais, no processo de resposta imune.

O sistema imune inato é a primeira e mais imediata defesa do organismo, enquanto o sistema imune adaptativo demanda mais tempo para desenvolver sua resposta, constituindo-se em uma resposta mais especializada e eficaz.

A imunologia clínica procura estudar as disfunções hereditárias ou adquiridas do sistema imune, como as imunodeficiências e as doenças autoimunes. As imunodeficiências primárias ou os erros inatos da imunidade (EII) compreendem um conjunto de mais de 480 doenças monogênicas que envolvem maior susceptibilidade a infecções, desregulação imunológica (autoimunidade, autoinflamação, formas extremas de alergia), susceptibilidade ao câncer e, muitas vezes, associação a síndromes amplas e complexas.¹¹ O estudo desse grupo de doenças tem ampliado o conhecimento sobre o funcionamento do sistema imune, sendo estas consideradas verdadeiros experimentos da natureza.¹²

Referências bibliográficas

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Imunologia celular e molecular. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.
2. Netea MG, Domínguez-Andrés J, Barreiro LB, Chavakis T, Divanaghi M, Fuchs E, et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nature Reviews Immunology*. 2020;20(6):375-88.
3. Male D, Brostoff J, Broth D, Roitt I. Imunologia. 8th ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.
4. Basu S, Banik BK. Hypersensitivity: an overview. *Immunol Curr Res*. 2018;2(1). [2023 Mai. 17]. Disponível em: <http://www.nrlkwc.ac.in/pdf/study-material/zoology/hypersensitivity-an-overview.pdf>.
5. Uzzaman A, Cho SH. Chapter 28: classification of hypersensitivity reactions. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33(Suppl 1):96-9. doi: 10.2500/aap.2012.33.3561.
6. Chen CB, Abe R, Pan RY, Wang CW, Hung SI, Tsai YG, et al. An updated review of the molecular mechanisms in drug hypersensitivity. *J Immunol Res*. 2018;2018:6431694. doi: 10.1155/2018/6431694.
7. Vaillant AAJ, Zito PM. Immediate hypersensitivity reactions. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. [2023 Mai. 17]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30020687/>.
8. Castro-Suarez Sheila, Caparó-Zamalloa César, Meza-Vega María. Actualización en Miastenia gravis: an Update. *Rev Neuropsiquiatr* [Internet]. 2017 Oct [citado 2022 Ago 01]; 80(4): 247-60. [2023 Mai. 17]. Disponível em: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-85972017000400004&lng=es. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.20453/rnp.v80i4.3239>.
9. Aibara N, Ohyama K. Revisiting immune complexes: key to understanding immune-related diseases. *Advances in Clinical Chemistry*. 2020;96:1-17.
10. Czarnobilska E, Obtulowicz K, Wsolek K. Type IV of hypersensitivity and its subtypes. *Przegląd lekarski*. 2007;64(7-8):506-8.
11. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the international union of immunological societies expert committee. [published online ahead of print, 2022 Jun 24]. *J Clin Immunol*. 2022;1-35. doi: 10.1007/s10875-022-01289-3.
12. Fischer, A. Human primary immunodeficiency diseases: a perspective. *Nature Immunology*. 2004; 5(1):23-30.