

Imunopatogênese da asma



Ana Luiza Nunes Martins

Pneumologia e alergia infantil - Abril/2026

Hospital Infantil João Paulo II

Relembrando o sistema imune

IMUNIDADE INATA

- Barreiras físicas e químicas
- Células (fagocíticas, dendríticas, NK, mastócitos, outras células linfoides...)
- Proteínas sanguíneas (ex: complemento; IL...)

IMUNIDADE ADAPTATIVA

- Linfócitos T
- Linfócitos B
- Proteínas (ex: anticorpos; IL...)

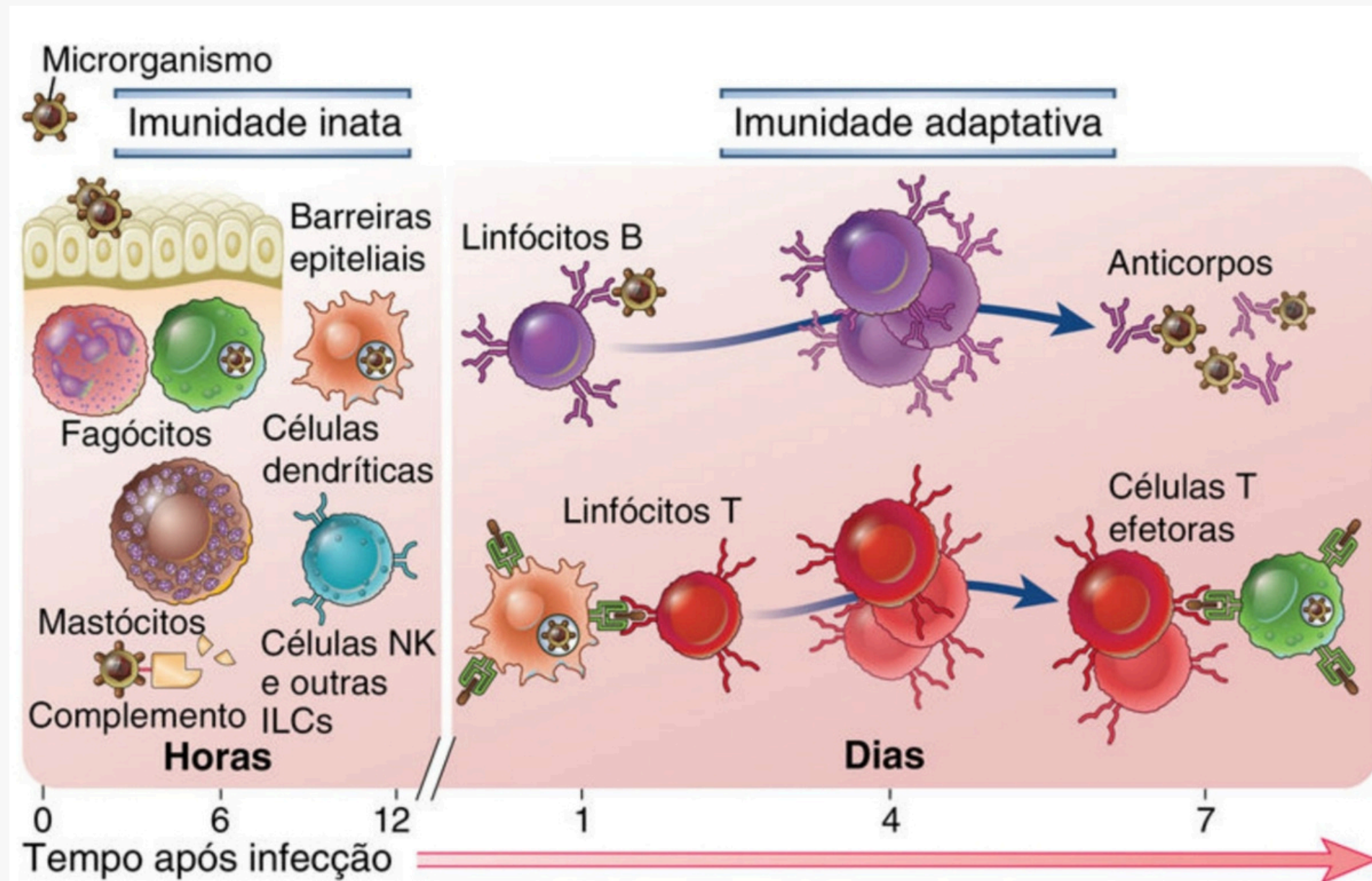
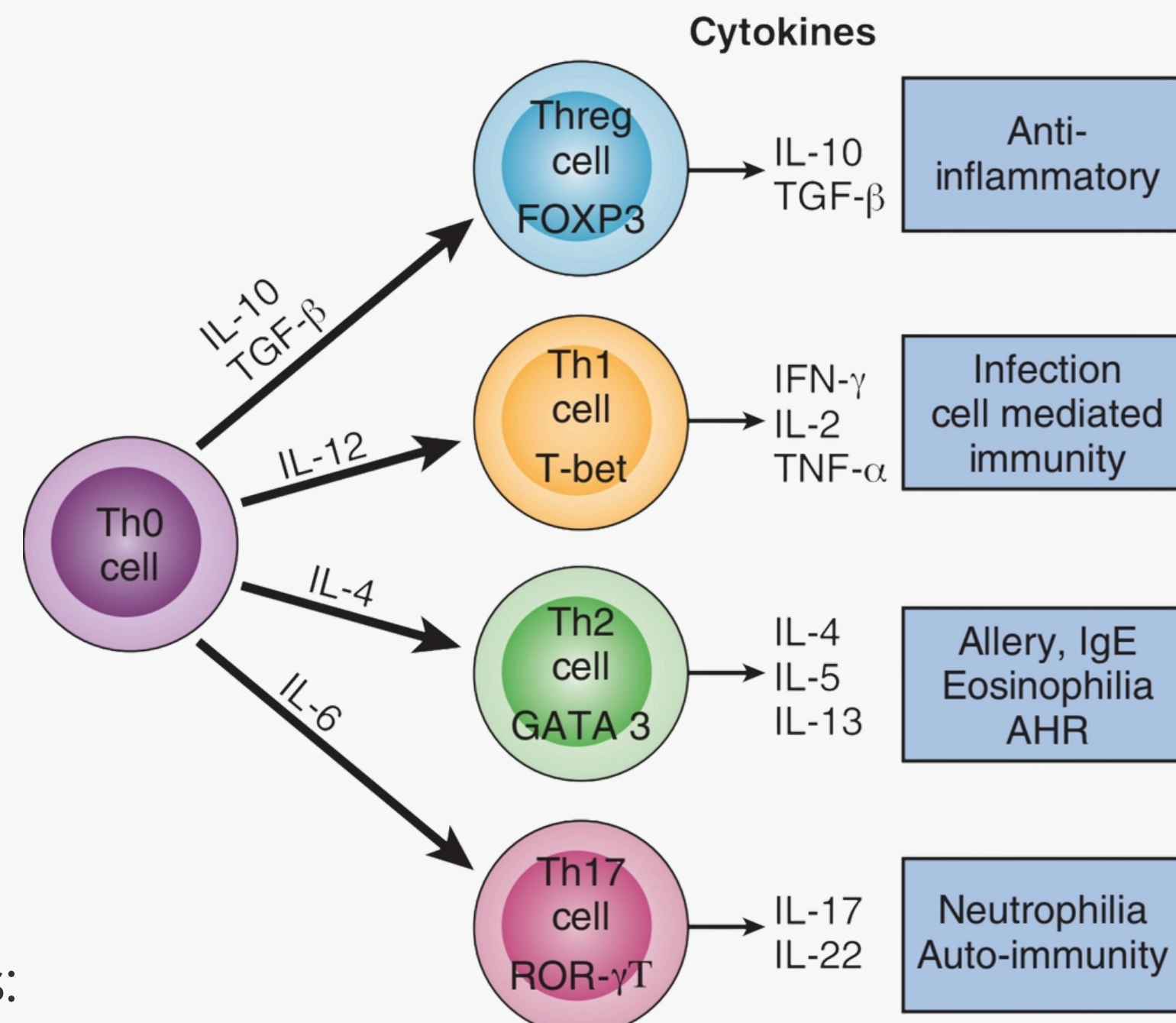


FIGURA 1.1 Imunidade inata e adaptativa.

Os mecanismos da imunidade inata fornecem a defesa inicial contra infecções. As respostas imunes adaptativas se desenvolvem posteriormente e necessitam de ativação dos linfócitos. A cinética das respostas imunes inata e adaptativa são aproximações e podem variar em diferentes infecções. Somente tipos celulares selecionados são mostrados. *ILC*, célula linfóide inata; *NK*, *natural killer*.

Relembrando o sistema imune

- Reconhecimento antigênico (células dendríticas - principais) → capturam antígenos no tecido; migram para órgãos linfóides; apresentam antígenos aos linfócitos T → Ativação do linfócito T
- Necessita de 3 sinais:
 Sinal 1: reconhecimento do antígeno pelo TCR.
 Sinal 2: coestimulação (CD80/CD86 – CD28).
 Sinal 3: citocinas do ambiente → determinam polarização funcional.
- Dependendo do microambiente de citocinas, o linfócito T CD4⁺ se diferencia em perfis funcionais:
 - Th1; Th2; Th17; Treg



Relembrando o sistema imune

Tolerância imunológica

- Capacidade do sistema imune de **não responder de forma agressiva a antígenos próprios ou inofensivos.**
- Isso é essencial porque estamos continuamente expostos a: alimentos; microbiota; aeroalérgenos; proteínas ambientais.
- **Sem tolerância → inflamação patológica.**

Relembrando o sistema imune

Tolerância imunológica

TOLERÂNCIA CENTRAL

- Ocorre nos órgãos linfóides centrais:
 - timo (linfócitos T)
 - medula óssea (linfócitos B)
- Células autorreativas são eliminadas.

TOLERÂNCIA PERIFÉRICA

- Controla células autorreativas que escaparam da seleção central.
- Mecanismos:
 - Anergia: linfócito reconhece antígeno sem coestimulação → fica inativo.
 - Supressão por T reguladoras (Treg): IL-10; TGF-beta;
 - Deleção clonal: apoptose de células ativadas excessivamente.

Relembrando o sistema imune

Tolerância imunológica vs Atopia

- **Na alergia ocorre falha da tolerância a antígenos ambientais inofensivos.**
- Isso leva a:
 - ativação Th2;
 - produção de IgE;
 - ativação mastocitária;
 - inflamação eosinofílica
- **Asma: quebra de tolerância imunológica associada a resposta inflamatória desregulada nas vias aéreas - doença imunológica complexa e heterogênea.**

Fenótipos e endótipos

Fenótipo = características clínicas observáveis

- sintomas; gatilhos; função pulmonar; idade de início;
- asma alérgica
- asma não alérgica
- asma de início tardio
- asma com obstrução fixa
- asma associada à obesidade

Endótipo = subtipo definido por mecanismo biológico específico

- Tipos principais
 - Th2-high
 - Th2-low

Endótipos

Th2 high

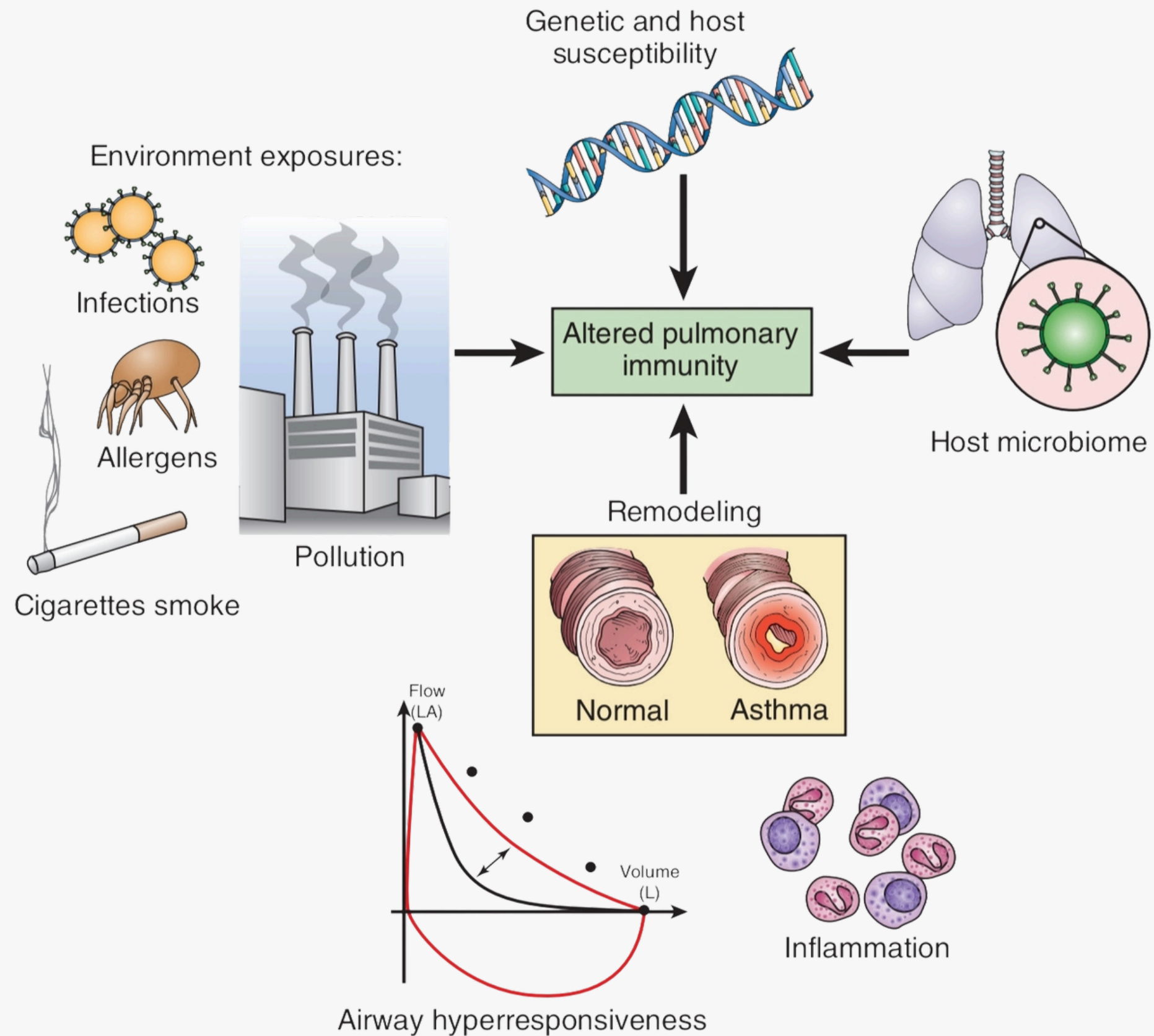
- Predomínio de: IL-4; IL-5; IL-13
- Células envolvidas: Th2; ILC2; eosinófilos; mastócitos
- Principais biomarcadores: eosinófilos sanguíneos; FeNO; IgE total/específica;
- Características: produção de muco; broncoconstrição; eosinofilia; hiperresponsividade brônquica

Endótipos

Th2 low

- Mecanismos menos definidos: neutrófilos; Th17; Th1; IL-17; IL-6; IL8; TNF-alfa; ILC3
- Características:
 - menos resposta a corticoide
 - maior associação com obesidade
 - irritantes ambientais
 - infecções

Imunopatogênese



Predisposição genética

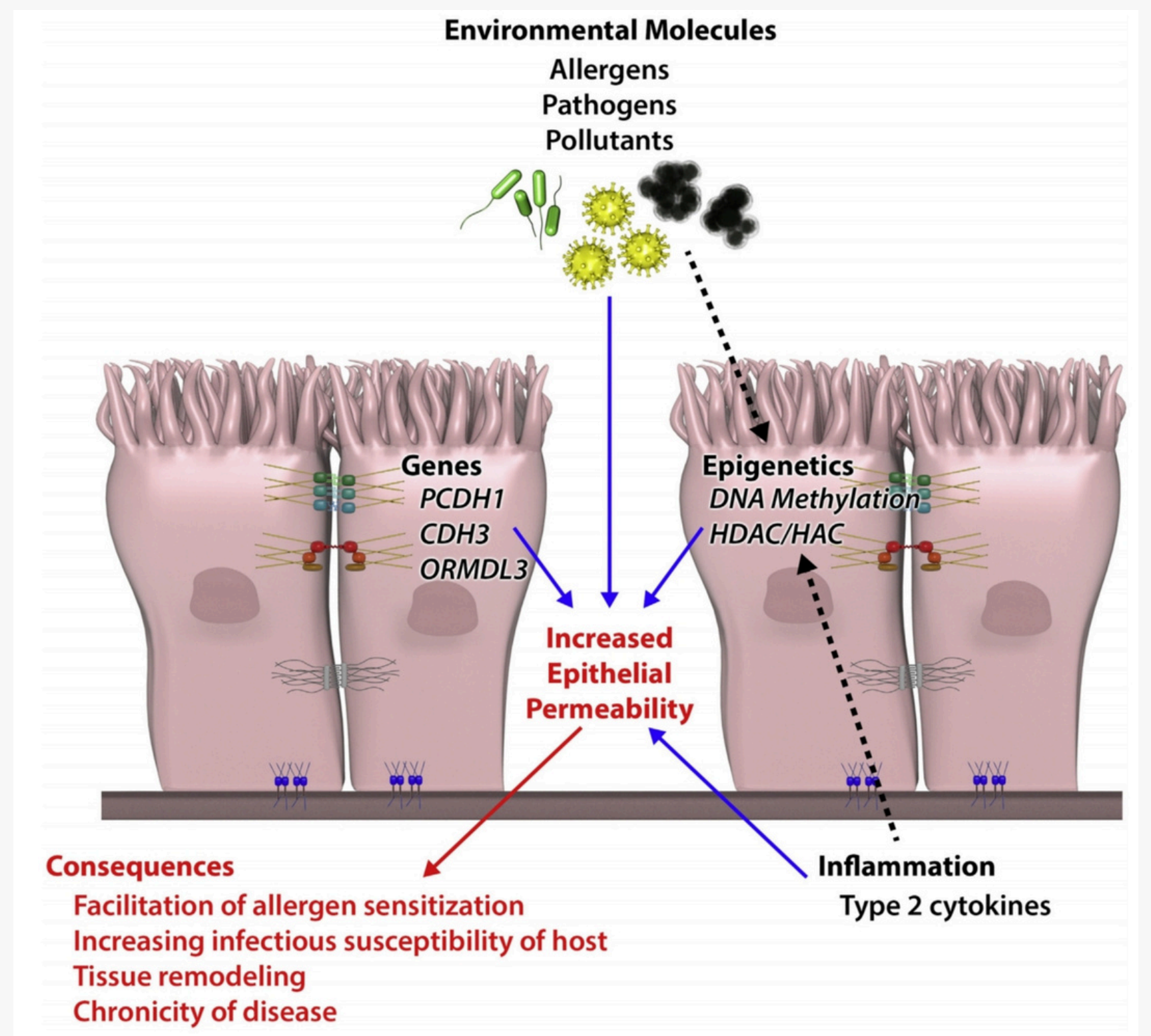
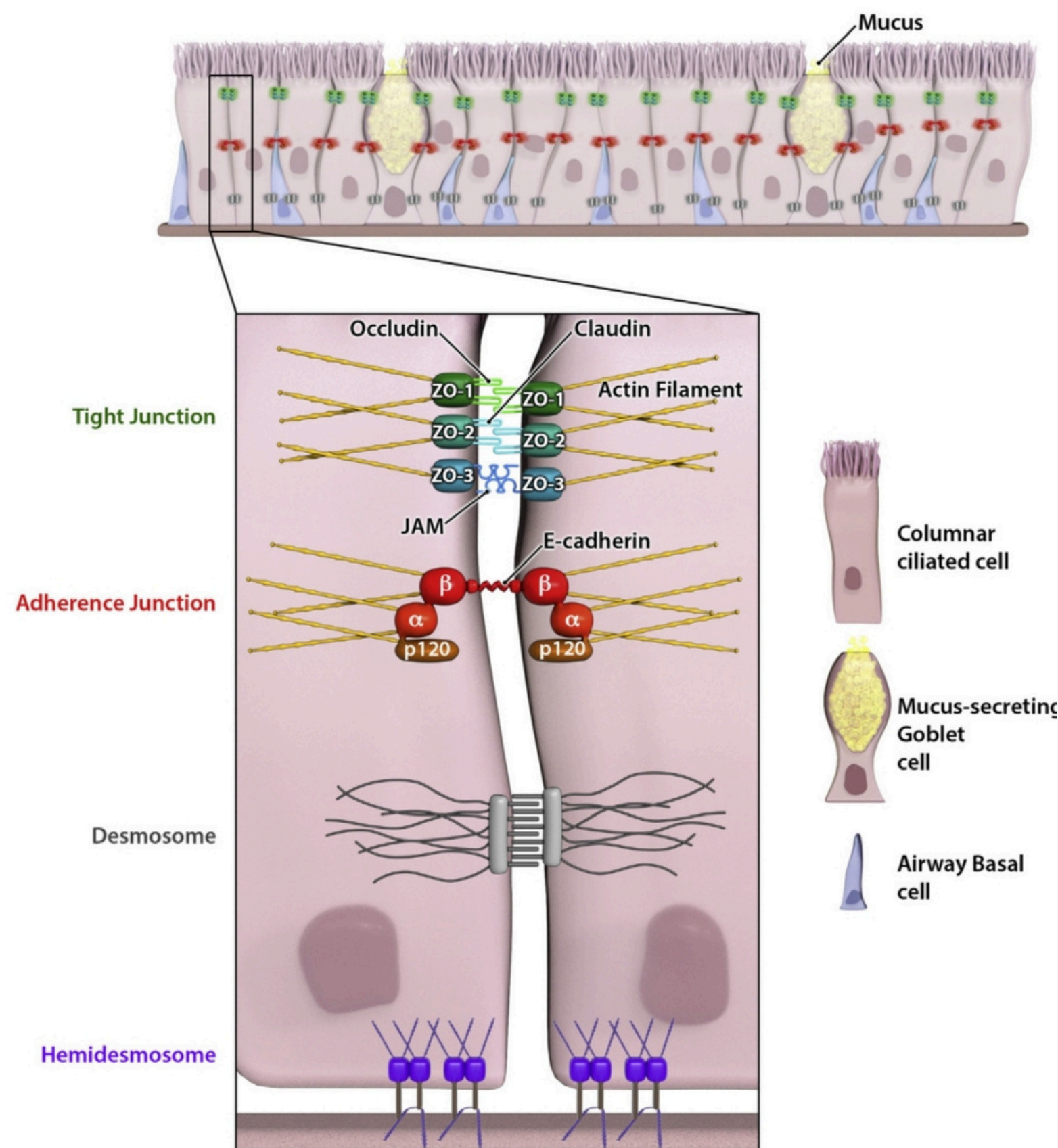
Exemplos de Genes Associados com Atopia e Asma

Gene Candidato ou Proteína Codificada	Localização Cromossômica	Associação com Doença	Papel Putativo de Produtos Gênicos na Doença
Genes no agrupamento do gene de citocinas (IL-4, IL-5, IL-13), CD14, receptor β_2 -adrenérgico	5q	Asma	IL-4 e IL-13 promovem troca de IgE; IL-5 promove crescimento e ativação de eosinófilos; CD14 é um componente do receptor de LPS que, por meio da interação com TLR4, pode influenciar o equilíbrio entre as respostas Th1 e Th2 aos antígenos; o receptor β_2 -adrenérgico regula a contração muscular lisa brônquica
MHC classe II	6p	Asma	Alguns alelos podem regular as respostas de célula T aos alérgenos
Cadeia β de Fc ϵ RI	11q	Asma	Medeia a ativação de mastócitos
Fator da célula-tronco, interferon- γ , STAT6	12q	Asma	O fator de célula-tronco regula o crescimento e diferenciação de mastócitos; o interferon- γ contrapõe as ações da IL-4; STAT6 medeia a transdução de sinal de IL-4
Cadeia α do receptor de IL-4	16	Asma	Subunidade dos receptores de IL-4 e de IL-13
ADAM33	20p	Asma	Metaloproteinase envolvida no remodelamento das vias respiratórias
DPP10	2q14	Asma	Peptidase que pode regular a atividade de quimiocina e citocina
PHF11	13q	Asma	Regulador transcricional de genes Th1
ORMDL3	17q	Asma	Resposta de estresse do retículo endoplasmático
IL-33, receptor de IL-1-símile 1 (receptor de IL-33)	2q	Asma	A IL-33 induz citocinas do tipo 2 nas células T, mastócitos, eosinófilos, ILCs
Fosfodiesterase 4D	5q	Asma	Degrada cAMP e regula a contratilidade da musculatura lisa das vias aéreas
Filagrina	1q	Dermatite atópica	Componente de queratinócitos terminalmente diferenciados importante para a função de barreira epitelial

Disfunção da barreira epitelial

- Epitélio respiratório: imunologicamente ativo; papel central na patogênese
 - barreira física;
 - sensor imunológico;
 - produtor de mediadores inflamatórios.
- **Fatores genéticos + ambientais >> lesão da barreira epitelial**
 - **disfunção de junções epiteliais**
 - **aumento de permeabilidade**
 - **entrada facilitada de alérgenos**
- Células epiteliais lesionadas liberam alarminas:
 - IL-25
 - IL-33
 - TSLP (thymic stromal lymphopoietin)

Disfunção da barreira epitelial



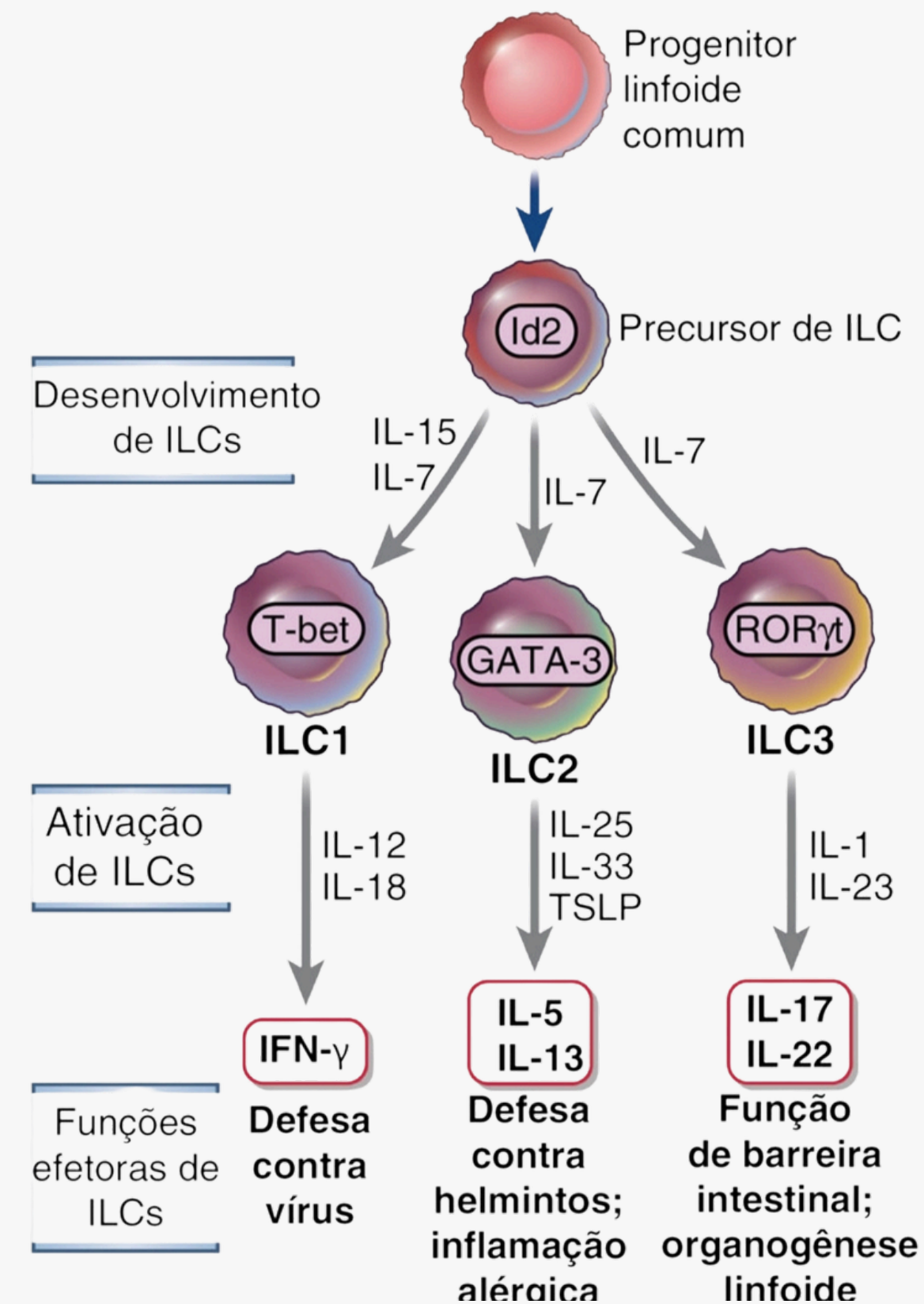
Ativação ILC2

- As alarminas (especialmente IL-33) ativam as ILC2s >> produzem IL-4, IL-5 e IL-13 de forma independente da imunidade adaptativa, iniciando a inflamação precocemente.

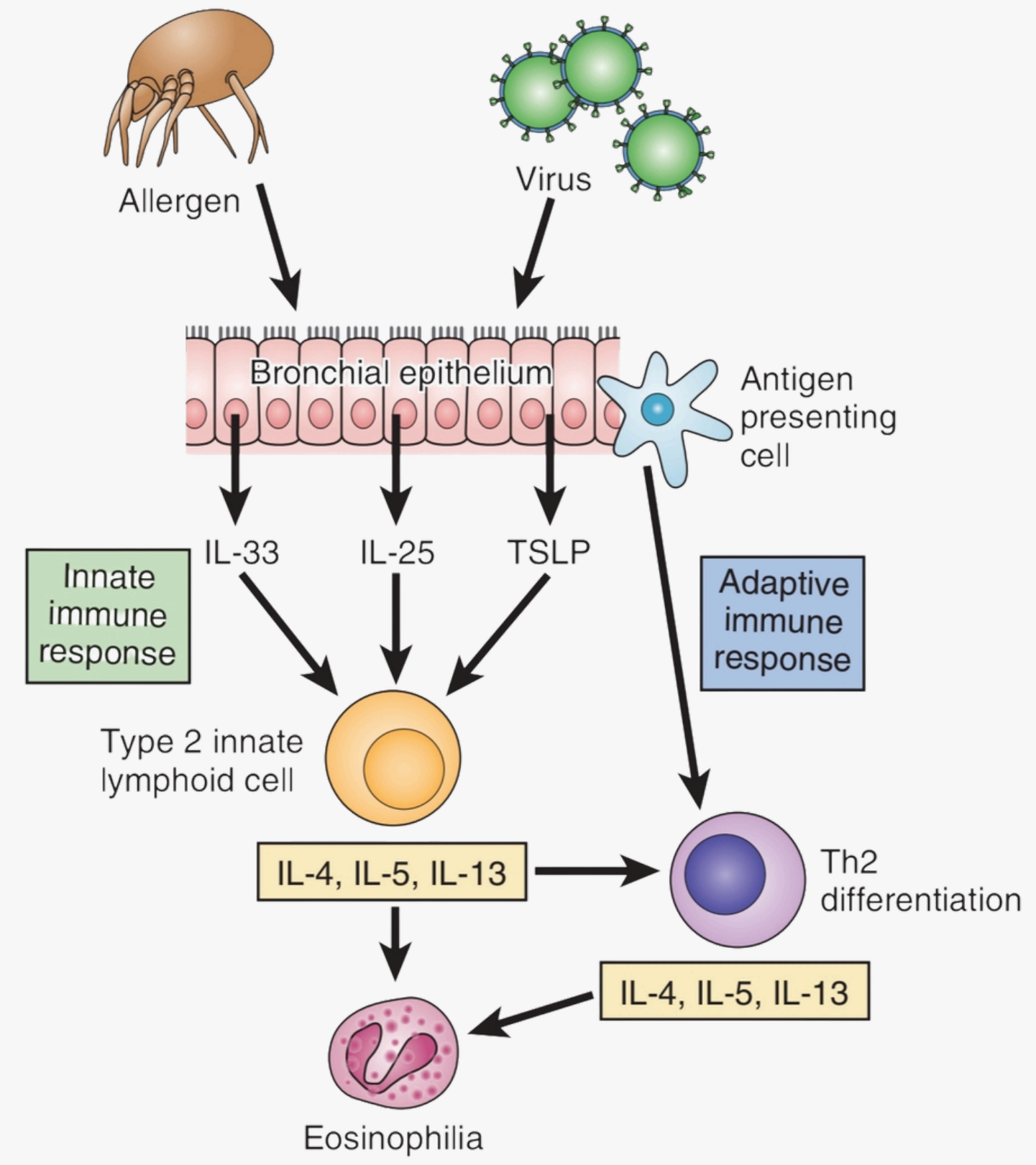
Table 43.1 Phenotypic and Functional Comparisons of T Helper 2 Lymphocytes (Th2) Cells and Type 2 Innate Lymphoid Cells (ILC2)

Th2	ILC2
Lineage surface markers T cell receptor, CD4 ⁺ , CD3 ⁺ Lymphoid morphology Intranuclear transcription factor GATA3 Induced via adaptive immune responses: Ig-E, dendritic cells, lymph nodes Type 2 cytokine production: IL-4, IL-5, IL-13, IL-9	Lineage negative No T cell receptor Lymphoid morphology Intranuclear transcription factor GATA3 Induced via innate epithelial cytokines: IL-33, IL-25, TSLP Type 2 cytokine production: IL-4, IL-5, IL-13

Ig, Immunoglobulin; *IL*, interleukin; *TSLP*, thymic stromal lymphopoeitin.

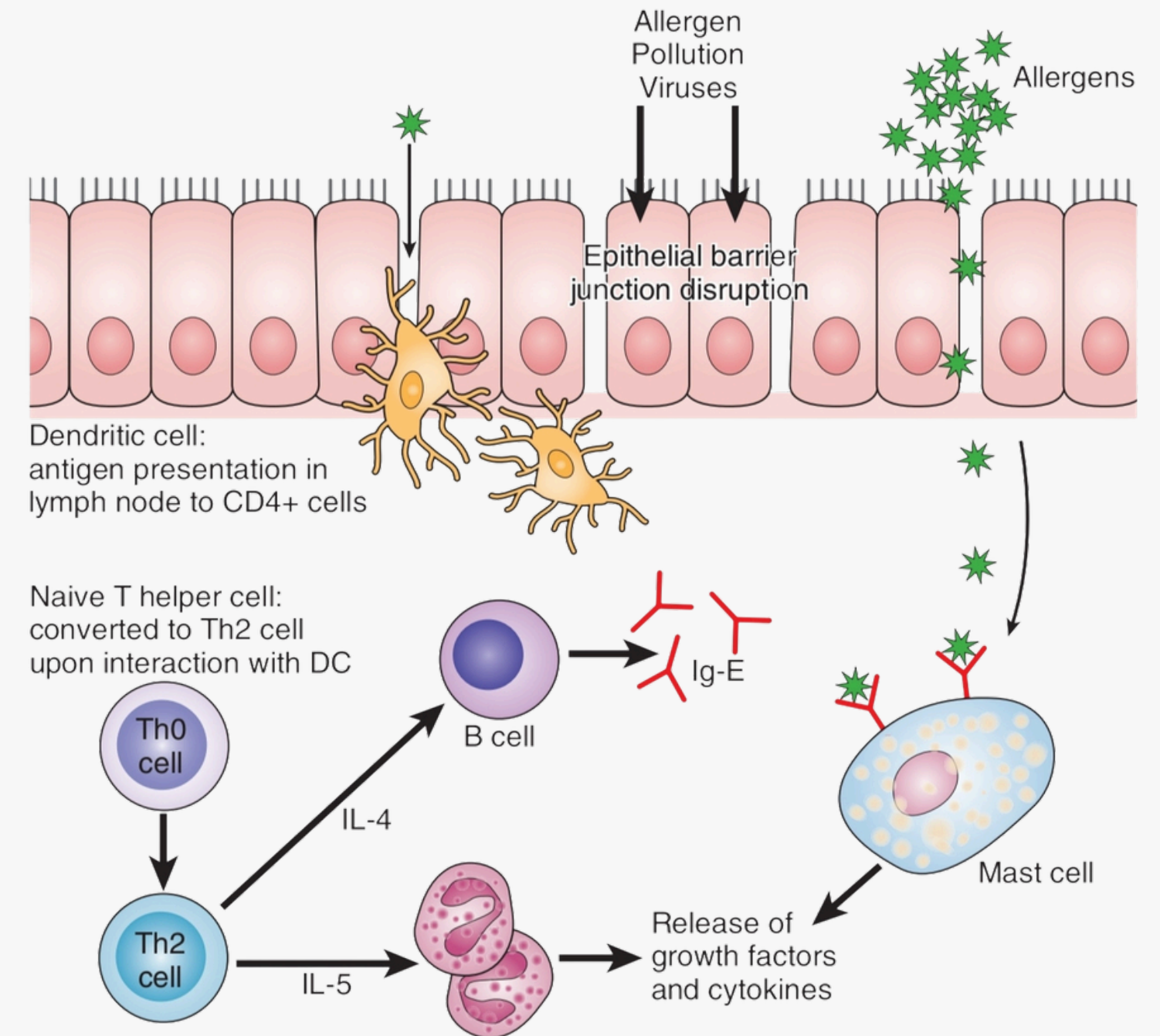


Ativação ILC2



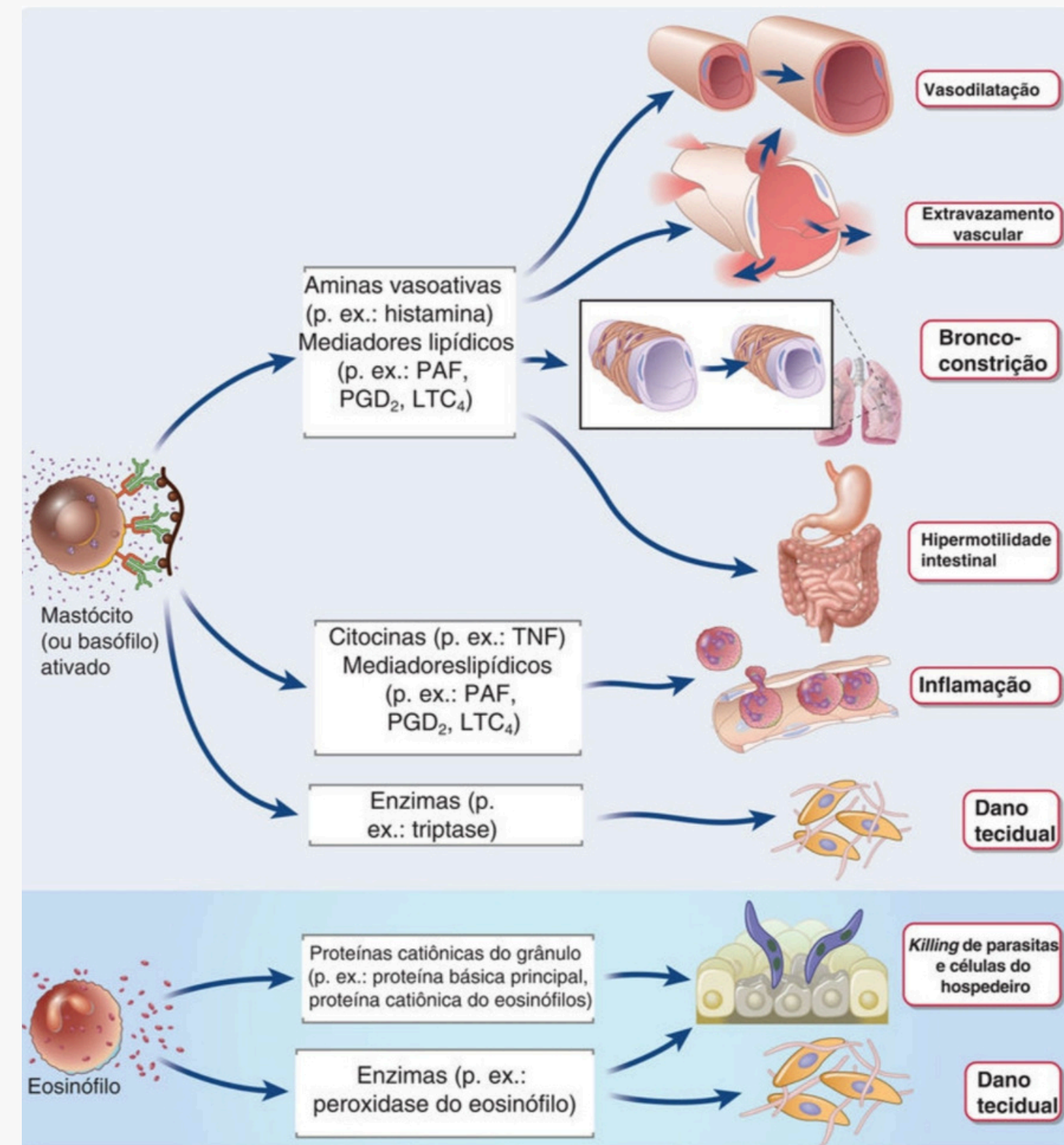
Imunidade adaptativa

- As células dendríticas capturam antígenos e apresentam aos linfócitos T naíve (Th0).
- Na presença de IL-4 ocorre diferenciação para Th2
- Citocinas centrais da resposta Th2
 - IL-4: induz troca de classe nos linfócitos B → produção de IgE
 - IL-5: principal citocina eosinofílica: produção medular; recrutamento; sobrevivência tecidual.
 - IL-13: hipersecreção de muco; hiperresponsividade brônquica; remodelamento.



Papel dos eosinófilos e mastócitos

- Eosinófilos: liberam **proteínas granulares tóxicas** que causam **danos teciduais e promovem o remodelamento**.
- Mastócitos: ligação do alérgeno à IgE na superfície dos mastócitos causa **degranulação** rápida, liberando **histamina e leucotrienos**, resultando em **broncoconstrição imediata e edema**.



Remodelamento das vias aéreas

- Ocorre em paralelo à inflamação:
 - Espessamento da membrana basal reticular;
 - Aumento da massa do músculo liso das vias aéreas;
 - Aumento da vascularização (angiogênese);
 - Alterações na matriz subepitelial.

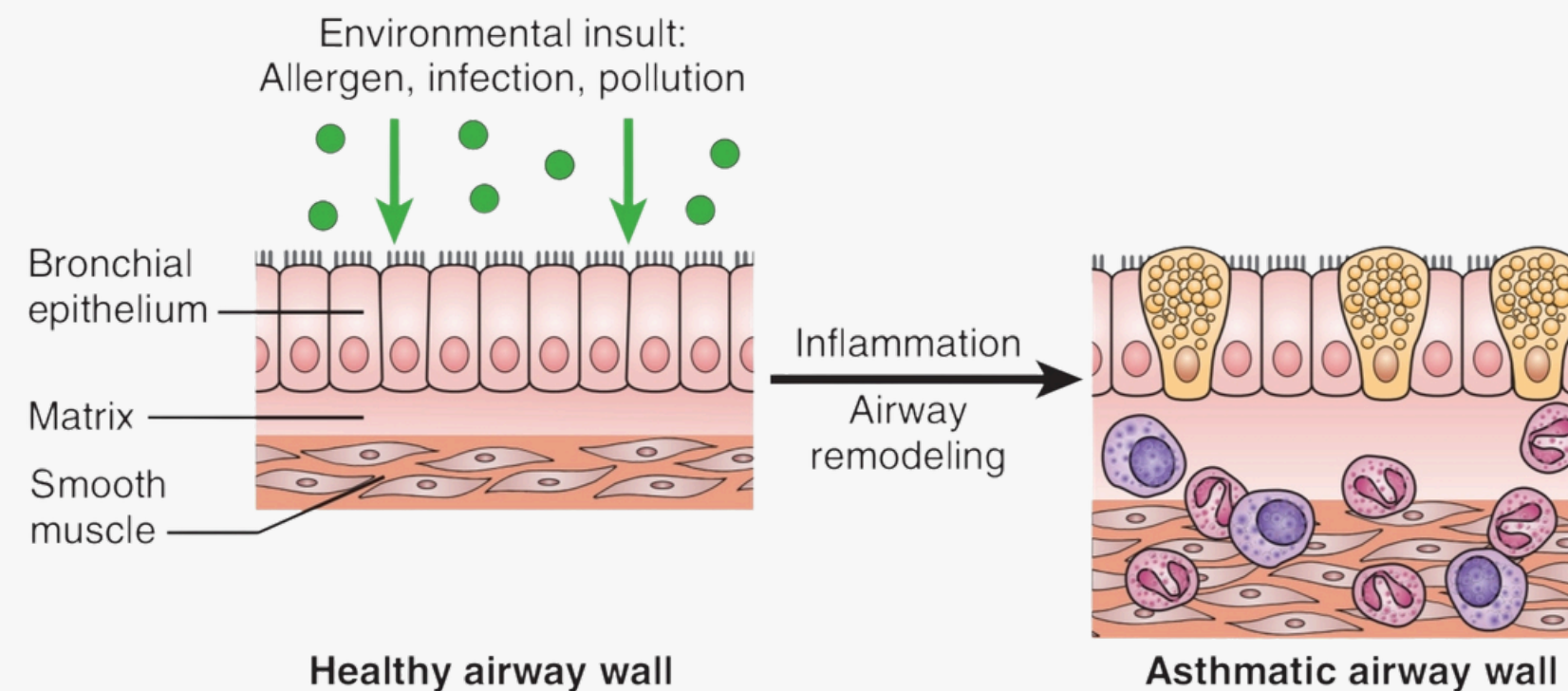
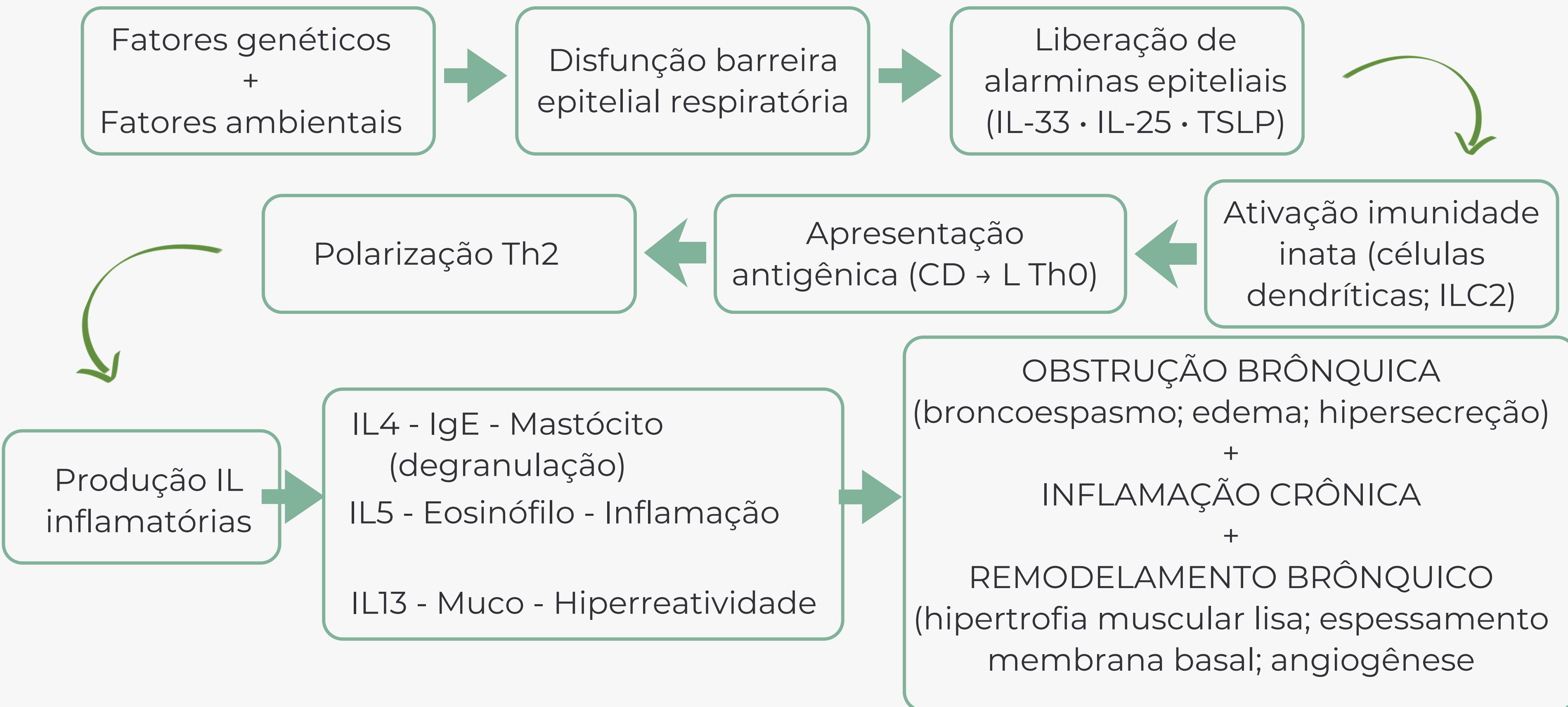
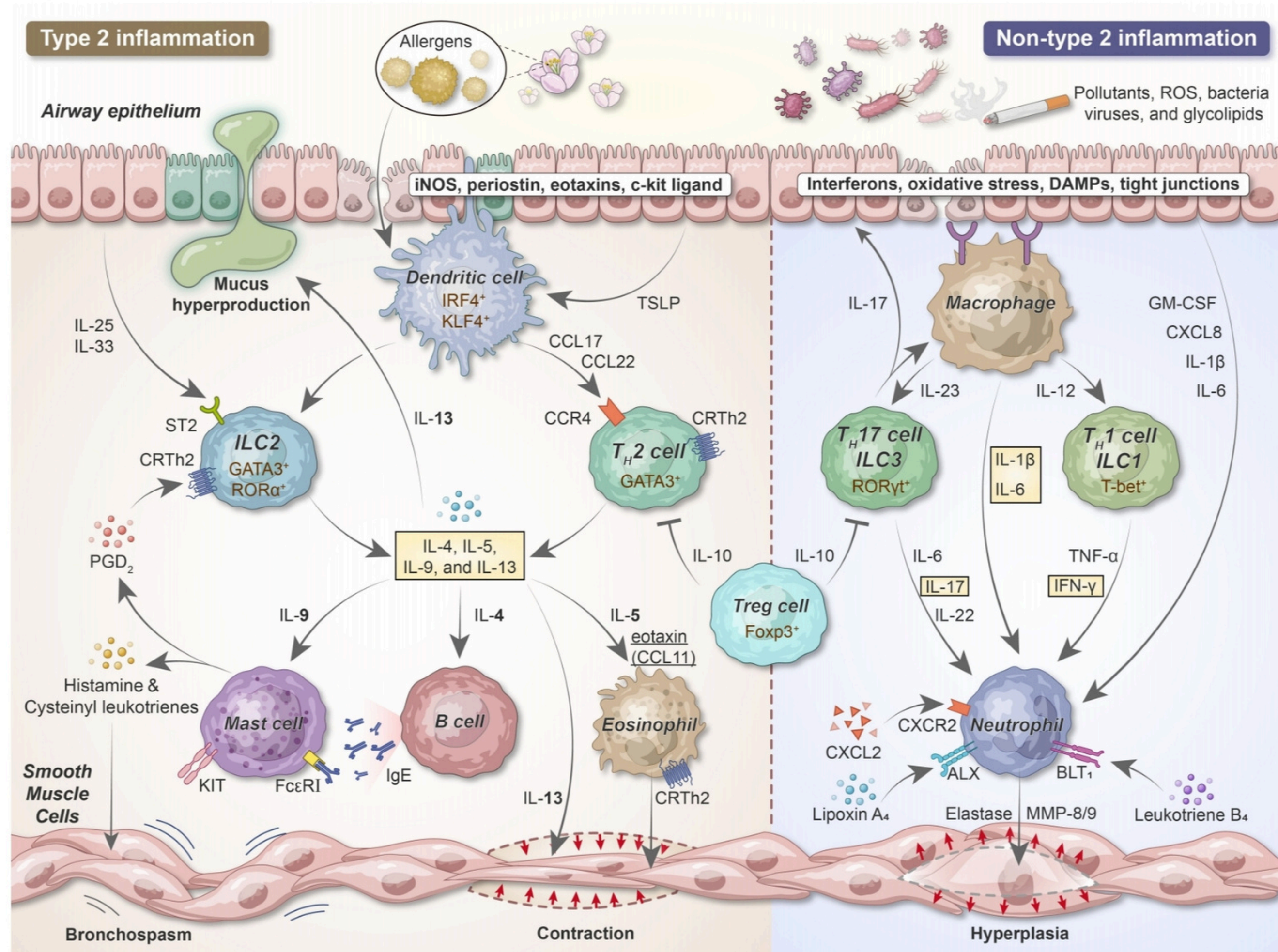


Fig. 43.5 Pathology of allergic asthma: parallel development of airway inflammation and remodeling. Environmental insults including allergens, infection, and pollution result in the pathogenesis of asthma with parallel development of airway inflammation and remodeling. The airway wall structures that are altered in asthma include the airway epithelium, increased thickness of the subepithelial matrix, and increased smooth muscle mass. The predominant inflammatory phenotype is eosinophilia.

Resumo da imunopatogênese na asma clássica





Papel dos neutrófilos

- Aumentam durante as exacerbações precipitadas por infecções
- Importantes na mediação da asma grave em adultos
- Estudo realizado com 51 crianças com asma grave
 - Aumento de neutrófilos intraepiteliais → melhor função pulmonar, controle dos sintomas estavam em uso de doses mais baixas de CI >> neutrófilos especificamente no epitélio podem ter um papel protetor

Maturação imune e microbioma

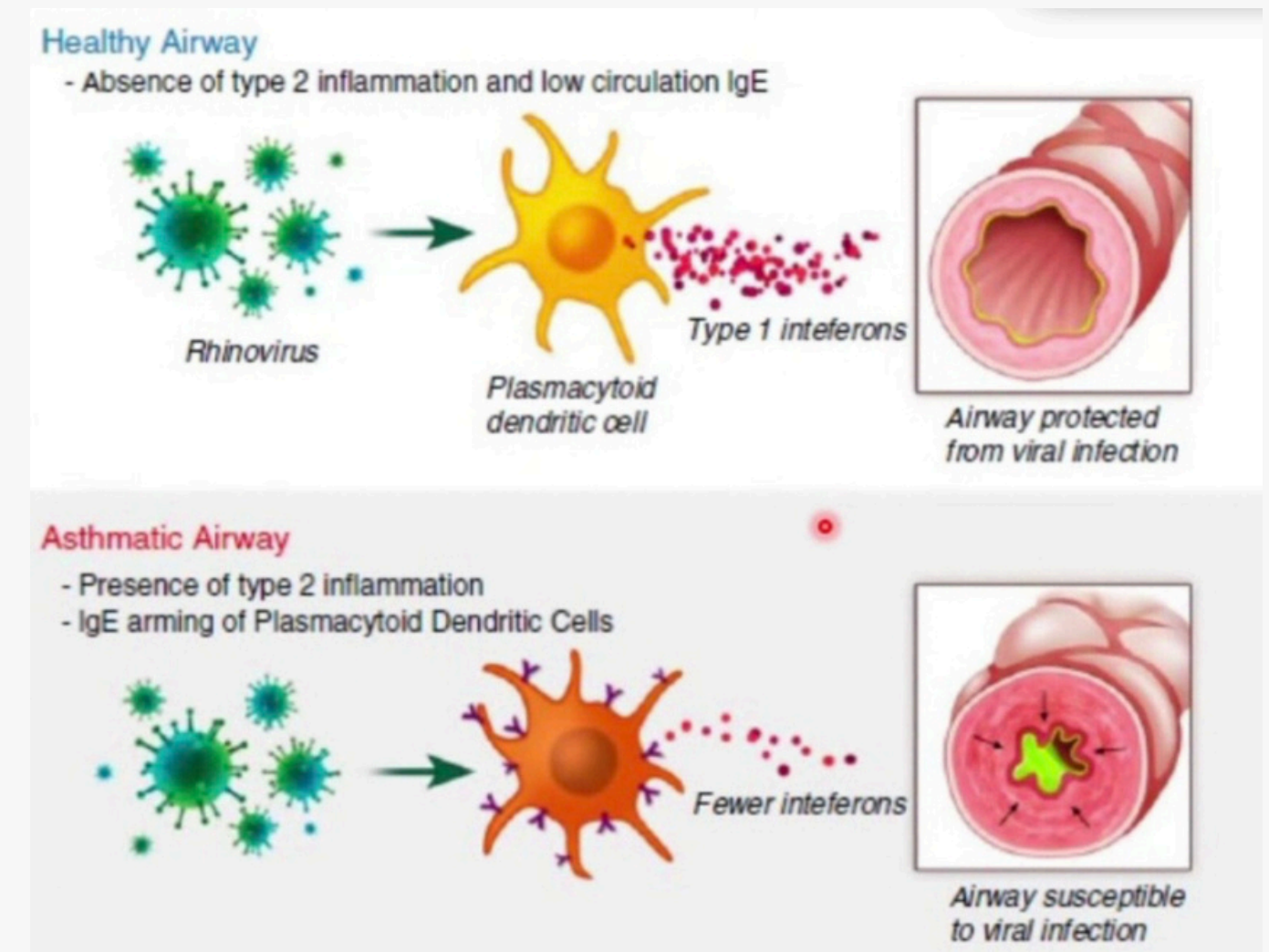
- Janela crítica na infância:
 - exposição precoce a **microbioma diverso**: promove **tolerância via células T reguladoras (Tregs), protegendo contra o fenótipo Th2**;
 - estudo norteamericano: Amish vs Huterites - efeito de ambientes rurais >> exposições a componentes microbianos e endotoxinas (comuns em ambientes de fazenda) impactam o sistema imune, desviando a resposta da imunidade tipo 2 para um fenótipo de células T reguladoras.

Fatores associados à asma grave e resistência ao tratamento

- Deficiência quanti e/ou qualitativa de Treg
 - Exposições precoces e teoria da higiene
 - Microbiota intestinal e cutânea - disbiose >> menor produção de ácidos graxos de cadeia curta (butirato, propionato, acetato...) que estimulam Treg
 - Deficiência de vitamina D >> menos Tregs (produção reduzida de IL10; TGFb; expressão FOXP3);
- Linfócitos Th17 >> IL17; INF; ILC3
 - mais presente na asma Th2 low; recrutamento de neutrófilos; perpetua inflamação neutrofílica; baixa resposta ao corticoide
- Sensibilização a alérgenos fúngicos >> IL33 - maior resistência a corticoides

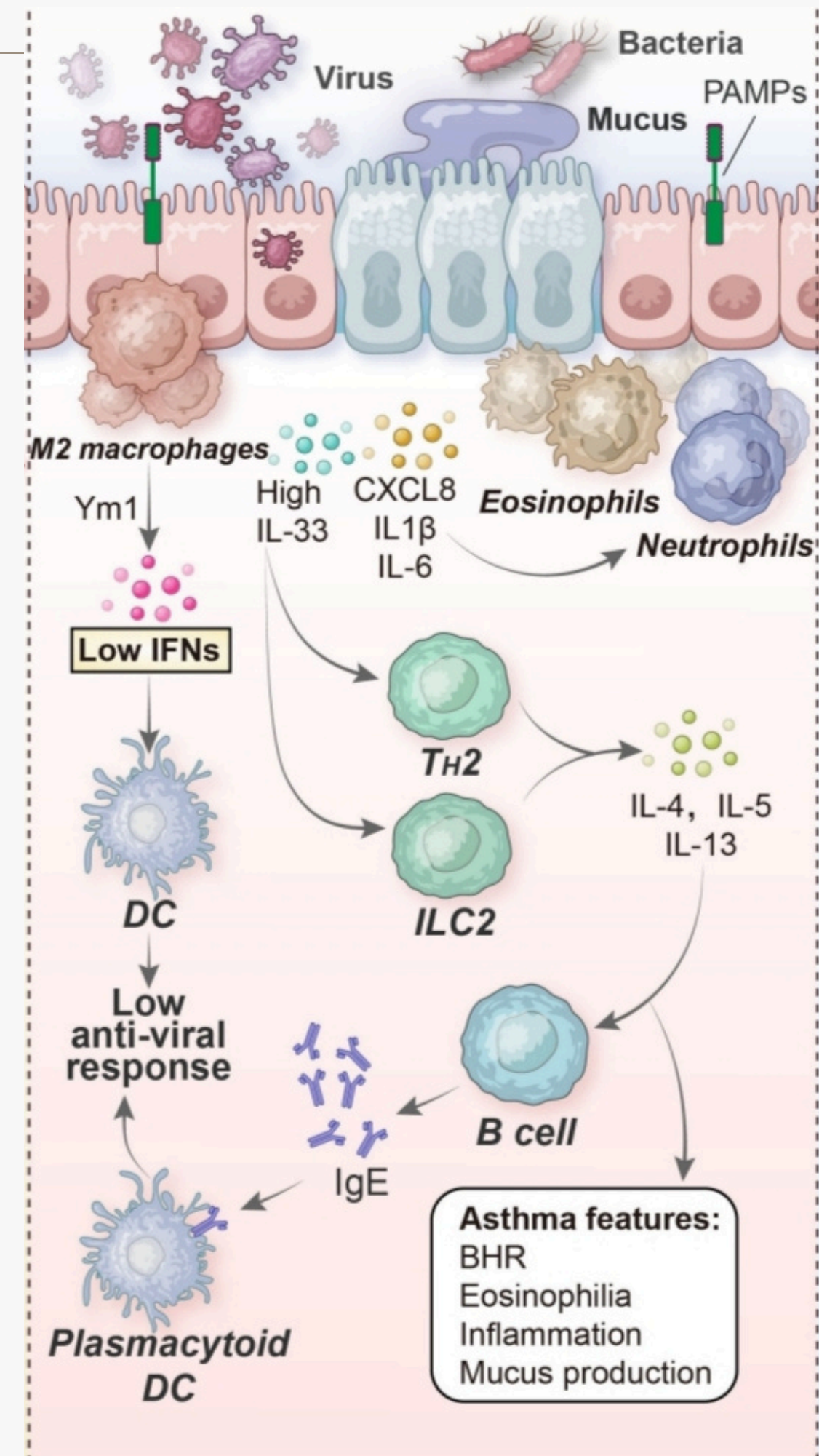
Exacerbação asmática

- Principal gatilho: infecções virais - precipitantes mais comuns em crianças (Rinovírus!)
- Defeito na resposta antiviral (DC plasmocitoides): crianças asmáticas apresentam um defeito na produção de interferons (IFN) antivirais pelo epitélio.
- Resposta Th2 exagerada: falha no controle viral é acompanhada por uma "onda" exagerada de citocinas Th2 durante a infecção.



Exacerbação asmática

- Infiltrado inflamatório na exacerbação é misto:
 - Neutrófilos: aumentam significativamente durante a crise - resposta necessária para combater a infecção viral ou bacteriana.
 - Eosinófilos: ocorre recrutamento agudo de eosinófilos devido ao pico de citocinas, como a IL5.
- Gatilho → epitélio → alarminas → ILC2 / Th2 ou Th1 / Th17 → mastócitos / eosinófilos / neutrófilos → broncoconstrição + edema + muco → obstrução aguda



Referências

- ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. Cellular and Molecular Immunology. 10. ed. Philadelphia: Elsevier, 2021.
- AL HEIALY, Saba; RAMAKRISHNAN, Rakhee K.; HAMID, Qutayba. Recent advances in the immunopathogenesis of severe asthma. Journal of Allergy and Clinical Immunology, v. 149, n. 2, p. 455–465, 2022.
- SAGLANI, Sejal; LLOYD, Clare M. The immunopathogenesis of asthma. In Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children. 9^a Ed. Philadelphia: Elsevier, 2017. cap. 43, p. 665-676.
- TEAGUE, W. Gerald et al. Endotypes of childhood wheezing and asthma. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, v. 147, n. 6, p. 2107–2116, 2021.
- HELLINGS, Peter W.; STEELANT, Brecht. Epithelial barriers in allergy and asthma. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Journal of Allergy and Clinical Immunology, v. 145, n. 6, p. 1499–1509, 2020. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.010.
- XIE, Cong et al. Immunologic aspects of asthma: from molecular mechanisms to disease pathophysiology and clinical translation. Frontiers in Immunology, v. 15, p. 1478624, 2024. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1478624

Obrigada!

